



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Revisión

Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada



M. Pérez-Abeledo^a y J.C. Sanz Moreno^{a,b,*}

^a Unidad de Microbiología Clínica. Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid, Madrid, España

^b Consorcio de Investigación Biomédica de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2021

Aceptado el 18 de junio de 2021

Palabras clave:

SARS-CoV-2

Variantes

R E S U M E N

Las mutaciones en el genoma de SARS-CoV-2 pueden afectar al gen que codifica el antígeno espicular (S), que interactúa con el receptor específico de la célula huésped, seleccionando variantes mutantes con alteraciones en su capacidad infectiva, potencial patógeno y resistencia a los anticuerpos neutralizantes. En la nomenclatura de las variantes se utiliza una forma «coloquial» que suele hacer referencia al país o lugar de detección, un código de la base de datos «Pangolín» y uno de la página «Nextstrain». Entre las nuevas variantes que se han ido propagando se incluyen la Británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1), la Sudafricana B.1.351 (20H/501.V2), la Brasileña P.1 (20J/501Y.V3), las Californianas B.1.427 y B.1.429 (20C/S:452R) y la más reciente, la India B.1.617 (VUI-21APR-01).

El método de referencia para la identificación de las variantes es la secuenciación del genoma completo. Sin embargo, ya se han desarrollado técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) en tiempo real para la detección de mutaciones específicas que pueden facilitar su identificación presuntiva.

El impacto de estas variantes en los programas globales de vacunación ha suscitado inquietud. En general se piensa que, dado que la respuesta evocada por la vacuna frente al antígeno S se dirige a la totalidad de la proteína y las mutaciones sólo afectan a regiones concretas, el efecto de escape a los anticuerpos vacunales será sólo limitado. Entre las estrategias futuras propuestas para la inmunoprotección se ha sugerido el incremento del número de dosis, la alternancia vacunal y el desarrollo de vacunas específicas frente a diferentes variantes.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story

A B S T R A C T

Mutations in the SARS-CoV-2 genome can affect the gene encoding the Spike (S) antigen, which interacts with the host cell specific receptor, selecting mutant variants with changes in their infective capacity, pathogenic potential and resistance to neutralizing antibodies.

Keywords:

SARS-CoV-2

Variants

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.sanz@salud.madrid.org (J.C. Sanz Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.003>

1576-9887/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The nomenclature to design the variants uses a colloquial form referred to the country or place of detection, a code from the “Pangolin” database and one from the “Nextstrain” page. New variants that have spread include the British B.1.1.7 (20I/501Y.V1), the South African B.1.351 (20H/501.V2), the Brazilian P.1 (20J/501Y.V3), the Californians B.1.427 B.1.429 (20C/S:452R) and the most recent, the Indian B.1.617 (VUI-21APR-01).

The gold standard for the identification of the variants is whole genome sequencing. However, real-time PCR techniques have already been developed for the detection of specific mutations that can facilitate their presumptive identification.

The impact of these variants on global vaccination programs has raised concern. It is generally thought that, since the response evoked by the vaccine against the S antigen is directed at the entire protein and the mutations only affect specific regions, the escape effect of the vaccine antibodies will be limited. Among the future strategies proposed for immuno-protection, the increase in the number of doses, the alternation of vaccines and the development of specific vaccines against different variants has been suggested.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Aunque el genoma de SARS-CoV-2 parece relativamente estable, este tipo de virus ARN de cadena simple acumula una tasa de mutaciones estimada en torno a 10^{-6} - 10^{-4} por ciclo replicativo. Estas mutaciones pueden afectar a la interacción antígeno espicular (S) con el receptor específico de la célula huésped (la enzima convertidora de la angiotensina 2 [ACE2]), alterando la susceptibilidad a la respuesta inmune, la agresividad de la infección y/o la capacidad de transmisión del virus. De esta manera, algunas mutaciones pueden otorgar ventajas evolutivas que favorezcan la selección de determinados linajes o variantes¹.

Las variantes pueden aparecer por deleciones genéticas (caracterizadas por la pérdida de una porción de la secuencia de ácidos nucleicos), por mutaciones sinónimas (también conocidas como silenciosas o sin sentido, que no ocasionan cambios en la síntesis de aminoácidos) o por mutaciones no sinónimas (asociadas con un cambio en la codificación de aminoácidos). Estas últimas son las más relevantes desde un punto de vista funcional. Ciertas mutaciones denominadas «de escape» se expanden subsecuentemente bajo una presión inmunológica selectiva que limita, pero no elimina, la replicación². En los últimos meses han surgido diferentes variantes que co-circulan en todo el mundo y es previsible que en un futuro puedan continuar apareciendo otras nuevas. La [tabla 1](#) resume las principales variantes de SARS-CoV-2 actualmente circulantes.

Nomenclatura

Pese a que habitualmente, tras la aparición de mutaciones, los términos cepa y variante se emplean como sinónimos, en sentido puro deberían considerar la inducción o no de cambios en el comportamiento del virus³. Sin embargo, en este texto estos términos se usarán indistintamente. En la nomenclatura de las diferentes variantes de SARS-CoV-2 que han ido surgiendo paulatinamente se utiliza una forma «coloquial» que suele hacer referencia al país o lugar de detección (cepa Británica), un código de la base de datos Pangolín⁴ (B.1.1.7), y uno basado

en la página Nextstrain⁵ (20I/501Y.V1). Este sistema múltiple, con frecuencia puede generar confusiones. Con el ánimo de facilitar la información, muy recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado un sistema más simple sustentado en el uso de letras del alfabeto griego para denominar a las diversas variantes⁶. En la [tabla 2](#) se muestra la nueva nomenclatura de designación de distintas variantes.

Las distintas mutaciones asociadas con cambios en los aminoácidos se denominan con una clave alfa-numérica que indica, en primer lugar, el código de una letra mayúscula del aminoácido que ha sido sustituido, un número que hace referencia a la posición del cambio y finalmente la letra mayúscula correspondiente al código del nuevo aminoácido. Así, por ejemplo, la mutación N501Y indica que el aminoácido asparagina (N) ha sido sustituido por una tirosina (Y) en la posición 501.

Clasificación de las variantes de SARS-CoV-2

Las distintas variantes de SARS-CoV-2 se han clasificado según su grado de importancia⁷:

Variantes de interés (VOI) son las que se han asociado con cambios que afectan al receptor de unión celular del virus, con una reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por la infección natural o la vacunación, disminución de la eficacia de los tratamientos, potencial impacto diagnóstico o previsión de un incremento en la transmisibilidad y/o gravedad de la infección, con agrupación de casos y brotes, pero con una prevalencia limitada en otros países. Ejemplos de variantes de interés son B.1.525 (20A/S:484K) B.1.526 (20C/S:484K), B.1.526.1 (20C), B.1.617 (20A), B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K), B.1.617.3 (20A) y P.2 (20J)⁷.

Variantes de preocupación (VOC) incluyen aquellas en las que existe evidencia de un aumento de la transmisibilidad, gravedad, disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos naturales o generados tras la vacunación, reducción de la efectividad del tratamiento o fallos en los test de diagnóstico. Ejemplos de variantes de preocupación son la británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1), la sudafricana B.1.351

Tabla 1 – Principales variantes de SARS-COV-2 actualmente circulantes⁷

Denominación coloquial	Salvaje	Variantes					
		Británica	Sudafricana	Brasileña	Californiana	Californiana	India
Denominación linaje Pangolin		B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.427	B.1.429	B.1.617
Denominación Nextstrain		20I/501Y.V1	20H/501.V2	20J/501Y.V3	20C/S:452R	20C/S:452R	20A
Mutaciones	D614G	Δ69/70, Δ144 (E484K [*]), (S494P [*]), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N [*])	D80A, D215G, Δ241/242/243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I	L452R, D614G	S13I, W152C, L452R, D614G	L452R, E484K ^{**} , D614G
Características asociadas		Incremento del 50% en la capacidad de transmisión. Gravedad aumentada según tasas de hospitalización y letalidad. Impacto mínimo en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 50% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 20% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 20% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Pendientes de concretar en el momento de la redacción de este texto. Indicios de mayor transmisibilidad, patogenicidad y potencial reducción en la neutralización por suero postvacunal.

* Detectada en alguna secuencia, pero no en todas.
 ** También presente en B.1.617.1 y B.1.617.3.

Tabla 2 – Nomenclatura de la OMS, propuesta para la designación de variantes de preocupación y variantes de interés

	Nivel de la OMS	Linaje Pangolín	Clado Nextstrain	*GISAID clado/linaje
Variantes de preocupación	Alpha	B.1.1.7	20I/S:501Y.V1	GRY (previamente GR/501Y.V1)
	Beta	B.1.351	20H/S:501Y.V2	GH/501Y.V2
	Gamma	P.1	20J/S:501Y.V3	GR/501Y.V3
	Delta	B.1.617.2	21A/S:478K	G/452R.V3
Variantes de interés	Epsilon	B.1.427/B.1.429	20C/S:452R	GH/452R.V1
	Zeta	P.2	20B/S:484K	GR
	Eta	B.1.525	20A/S:484K	G/484K.V3
	Theta	P.3	20B/S:265C	GR
	Iota	B.1.526	20C/S:484K	GH
Kappa	B.1.617.1	21A/S:154K	21A/S:154K	G/452R.V3

* GISAID: global initiative on sharing all influenza data.

(20H/501.V2), la brasileña P.1 (20J/501Y.V3), la californiana B.1.427 (20C/S:452R) y la californiana B.1.429 (20C/S:452R)⁷.

Variantes de alta importancia (VOHC) incluirían aquellas para las que exista una clara evidencia de que las medidas preventivas y terapéuticas muestren una eficacia significativamente menor que las conocidas para las variantes previamente circulantes. Afortunadamente, por el momento, no se conocen variantes de SARS-CoV-2 que se acojan a esta categoría⁷.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) considera una categoría adicional, denominada variantes bajo vigilancia, para aquellas con propiedades similares a las de las variantes

de preocupación, pero para las que la evidencia científica sólo es preliminar⁸.

Cepa salvaje

La cepa original que inició la pandemia de COVID-19 en 2020 portaba la mutación 484E. Esta mutación se localiza en el epítope de la región dominante que codifica la proteína S⁹. Entre enero y febrero de 2020 emergió una variante de SARS-CoV-2 con una sustitución D614G en el gen codificante de la proteína S¹⁰. La cepa original tenía el precursor 614D¹¹. Esta mutación D614G en la cepa salvaje favoreció su adaptabilidad para

impulsar la pandemia¹². Durante un periodo de varios meses la cepa mutante D614G reemplazó a la inicialmente detectada en China y en junio de 2020 ya se hizo dominante. Esta cepa, comparada con la precursora, mostró un incremento de infectividad y transmisibilidad. Sin embargo, no se asoció con mayor gravedad, ni con pérdida de rendimiento de los test de diagnóstico de laboratorio, ni disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos, ni menor efectividad terapéutica¹⁰.

Variante británica

La denominada variante británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1) se detectó a finales de 2020 en el Reino Unido y rápidamente se ha extendido por numerosos países¹³, suplantando en muchas ocasiones a la cepa salvaje original. Acumula más de 20 mutaciones, sin considerar las que no se asocian a cambios de aminoácidos, casi la mitad afectan a regiones codificantes del antígeno S (principal diana de los anticuerpos neutralizantes)¹⁴. Esta variante mantiene la mutación D614G y muestra, además, la mutación N501Y que parece incrementar la interacción de la proteína S con el receptor ACE2¹⁵ ya que afecta al dominio de unión al receptor (RBD)¹⁶. Además, presenta la delección 69/70^{10,16}. Esta delección puede disminuir la sensibilidad diagnóstica de ciertos test de PCR que tienen como diana al gen codificante del antígeno S. Sin embargo, dado que la mayoría de las técnicas de PCR combinan múltiples dianas, este hecho puede no ser muy problemático. Estos cambios moleculares parecen carecer de repercusión sobre el rendimiento de los test antigénicos rápidos¹⁰. Esta variante se ha relacionado con mayor transmisibilidad y gravedad. Aunque puede ser cuestionable la severidad clínica aumentada por esta y otras variantes^{10,17}, el incremento de letalidad informado por esta cepa es de 4,1 muertes por 1.000 casos detectados (con relación a la de las cepas previamente circulantes estimada en 2,5 por 1.000 casos)¹⁸ y muestra una relativa resistencia a la neutralización por anticuerpos monoclonales frente al antígeno S. Sin embargo, no es más resistente al plasma de individuos expuestos a la infección natural o tras la vacunación¹⁹.

Variante sudafricana

En diciembre de 2020 se informó en Sudáfrica la variante B.1.351 (20H/501.V2)^{2,13,15}, que quizá pudo aparecer algunos meses antes. Esta variante, emergió independientemente de B.1.1.7¹⁶ y alberga varias mutaciones no sinónimas y una delección que inciden mayoritariamente en la proteína S¹⁴. Combina las mutaciones D614G y N501Y¹⁵ con las mutaciones K417N, E484K²⁰. A diferencia de la cepa británica, no porta la delección 69/70¹⁶. La mutación N501Y de la variante sudafricana, aunque está también presente en la variante británica, parece ser filogenéticamente distinta¹⁰. Existen dudas sobre si se relaciona con mayor gravedad o peor pronóstico¹⁰. En comparación con la cepa salvaje parece ser marcadamente más resistente a la neutralización por suero de sujetos convalecientes o vacunados^{19,21,22}.

Variante brasileña

La variante brasileña P.1 (B.1.1.28.1, 20J/501Y.V3)¹³ se detectó en Japón a partir de viajeros procedentes de Brasil¹⁶. Contiene varias mutaciones, incluyendo tres que afectan a la proteína S^{14,16}. La mutación E484K, compartida tanto por la variante brasileña como la sudafricana²³, ha desencadenado alarma por su posible vínculo con cierta capacidad de evasión de la respuesta inmune¹⁴. Ambas variantes se han relacionado con mayor transmisibilidad y mayor tasa de reinfección^{13,14}. Las otras dos mutaciones de esta variante que afectan a la proteína S son la K417T y la N501Y¹⁶. Una forma de distinguir la variante sudafricana de la brasileña es que esta última carece de la mutación K417N.

Variante B.1.1.7 con mutación E484K

La detección de la mutación E484K en secuencias B.1.1.7. ha generado también preocupación por una posible pérdida de eficacia vacunal, debida a su combinación con el resto de las mutaciones de la variante británica¹⁴.

Variante californiana

Otras variantes emergentes incluyen la cepa B.1.429 (20C/S:452R)^{15,24,25} y la B.1.427 (20C/S:452R)²⁴ diseminadas en California. La variante B.1.429 que posee, entre otras, las mutaciones L452R, D614G y W152C^{7,25}, se ha extendido rápidamente por Estados Unidos y otros países, y es menos susceptible a la neutralización por el suero de sujetos convalecientes o vacunados²¹. Estas variantes se han clasificado como de preocupación por los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)⁷, mientras que la OMS las considera sólo como variantes de interés⁶.

Variante india

Más recientemente han suscitado gran alarma las noticias relacionadas con la aparición y difusión en India de la nueva variante B.1.617²⁶, también conocida como VUI (Variant Under Investigation)-21APR-01^{27,28} y 20A según «Nextstrains»⁷. Por el momento se considera una variante de interés⁷. Esta cepa se ha denominado, en ciertos medios de comunicación, como «doble mutante» porque aún las mutaciones L452R de la cepa de California con la mutación E484Q. Este término de «doble mutante» carece de sentido si se tiene en cuenta que las otras variantes de SARS-CoV-2 también reúnen simultáneamente varias mutaciones a la vez. Otros linajes relacionados son B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K) y B.1.617.3 (20A). Estos tres linajes presentan en común la mutación L452R. Las variantes B.1.617.1 y B.1.617.3 (ambas consideradas como de interés tanto por los CDC como por el ECDC)^{7,8} presentan al igual que B.1.617 también la mutación E484Q⁷. La variante B.1.617.2, aunque sigue clasificada como de interés por los CDC⁷, ha sido recientemente considerada por el ECDC una variante de preocupación⁸.

Tabla 3 – Marcadores de las mutaciones que permiten distinguir entre las principales variantes actualmente circulantes

Variante	Marcador						
	484E	E484K	501N	N501Y	K417N	L452R	E484Q
Salvaje	+		+				
Británica B.1.1.7	+	-/+		+			
Sudafricana B.1.351		+		+	+		
Brasileña P.1		+		+			
Californianas B.1.427 y B.1.429						+	
India B.1.617, B.1.617.1 y B.1.617.3						+	+

Se piensa que las mutaciones en la proteína S, que incrementan la transmisibilidad del virus, podrían favorecer el reemplazo de las cepas salvajes precursoras por las nuevas variantes ya circulantes y por eventuales futuras mutantes²⁹.

Variantes y vacunación

El impacto de estas variantes en los programas globales de vacunación ha suscitado inquietud y se considera prioritario desarrollar marcadores que correlacionen vacuna y protección²⁴. Como se ha comentado, se ha planteado que las nuevas variantes podrían escapar más fácilmente a la respuesta inmune. En general, se considera que, dado que la respuesta evocada por la vacuna frente al antígeno S se dirige a la totalidad de la proteína y las mutaciones sólo afectan a regiones concretas, no parece que las nuevas variantes puedan evadir totalmente la acción generada tras la vacunación³. En este sentido son alentadores los resultados de la inmunización en Israel, donde la variante británica es mayoritaria³⁰. Asimismo, ciertos ensayos preliminares han mostrado una aceptable respuesta neutralizante inducida por la vacunación frente a diferentes variantes^{28,31,32}. Entre las principales vacunas frente a SARS-CoV-2 se encuentran las de ARN mensajero (mRNA-1273; Moderna y BNT162b2; Pfizer), las vectoriales (ChAdOx1; AstraZeneca y Ad26.COV2.S; Janssen) y la de subunidades proteicas NVX-CoV2373 (Novavax)³³. Las vacunas de ARN mensajero (mRNA-1273; Moderna y BNT162b2; Pfizer) parecen mostrar una eficacia sólo ligeramente inferior sobre la variante británica. Sin embargo, su capacidad de neutralización sí que está significativamente reducida frente a las variantes sudafricana y en menor medida frente a la brasileña (dado el alto título de anticuerpos generado para esta última variante, el descenso en actividad neutralizante parece condicionar una menor repercusión que para la sudafricana)³³. Recientemente se ha sugerido que, aunque la variante india B.1.617.1 es también más resistente a la neutralización, las vacunas de ARN mensajero de Moderna y Pfizer muy posiblemente conserven su capacidad de protección frente a ella³⁴. La vacuna vectorial ChAdOx1 (AstraZeneca), aunque puede mostrar una pérdida limitada de actividad frente a la variante británica, mantiene una efectividad admisible para ella. Sin embargo, la eficacia de esta vacuna para la sudafricana parece haberse visto mermada de manera muy importante, cuestionado su uso en ciertos países con alta prevalencia de infección por esta variante³³. Esta vacuna vectorial, pese a producir una respuesta de anticuerpos con una capacidad reducida de neutralización frente a la variante india B.1.617.1,

parece mantener una eficacia que limita la gravedad y la mortalidad de la infección³⁵. La vacuna vectorial Ad26.COV2.S (Janssen) muestra una eficacia inferior al 60% para la protección de la enfermedad moderada/grave causada por la cepa sudafricana³³. La vacuna de subunidades proteicas NVX-CoV2373 (Novavax) presenta una eficacia superior al 80% frente a la variante británica pero inferior al 50% para la sudafricana³³. El comportamiento de las variantes californianas respecto a las vacunas puede ser muy similar al de la variante británica³³.

Existen datos que sugieren que más allá de la respuesta inmune humoral, la respuesta celular es capaz de reconocer a las nuevas variantes de SARS-CoV-2³⁶. De esta forma las vacunas podrían dar lugar, además de la producción de anticuerpos específicos, a una inducción de una respuesta celular (células T helper y T citotóxicas-killer)³³. La respuesta inmune T-dependiente frente a la proteína S de SARS-CoV-2 se caracteriza por niveles elevados de interferón gamma (IFN- γ) que puede ser detectados mediante los ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA)³⁷. Estos ensayos pueden representar un complemento para determinar el inmunostatus en la actual pandemia³⁸.

Diagnóstico de variantes

Al margen de las importantes repercusiones clínico-epidemiológicas que puedan generar, una consecuencia secundaria de la aparición de las cepas mutantes radica en la pérdida de rendimiento de determinados test de diagnóstico *in vitro*³⁹. Los métodos de secuenciación del genoma completo son las técnicas de referencia para la identificación de las variantes de SARS-CoV-2⁴⁰. Sin embargo, recientemente se han desarrollado para este propósito procedimientos alternativos, más simples y rápidos, basados en técnicas de PCR en tiempo real para la detección de mutaciones específicas⁴¹. Ciertas combinaciones de marcadores mutantes permiten diferenciar las principales variantes. La combinación 484E y 501N identifica a la cepa salvaje. La combinación 484E y 501Y identifica a la británica. La presencia concomitante de 484K y 501Y se da en las variantes brasileña y sudafricana, pero esta última también porta la mutación 417N. Las variantes californianas contienen la mutación L452R. Las nuevas variantes indias B.1.617, B.1.617.1 y B.1.617.3 reúnen esta última mutación junto con la E484Q. La [tabla 3](#) muestra los marcadores de las mutaciones que permiten distinguir entre las variantes más importantes.

Conclusiones

La vacunación masiva que se ha comenzado a aplicar en los últimos meses puede significar el inicio del fin de la actual pandemia de COVID-19. Sin embargo, es previsible que en un futuro próximo continúen apareciendo nuevas variantes del virus. Esto hace necesaria una monitorización de las mutaciones que puedan producirse, para adecuar así las pertinentes medidas de Salud Pública⁴⁰. Las potenciales nuevas cepas que puedan surgir pueden conllevar cambios respecto a su capacidad infectiva, evolución clínica, pronóstico y efectividad vacunal. En concreto, en el peor de los casos, se debe estar alerta ante la eventual y temida posibilidad de emergencia de variantes de alta importancia (no identificadas en el presente). Por el momento, permanecen vigentes las medidas preventivas estándar destinadas a reducir la transmisión, basadas en limitar los contactos interpersonales y mantener las distancias sociales de seguridad⁴². Ciertas vacunas conservan su eficacia protectora frente a nuevas variantes y, de esta forma, su empleo extensivo puede resultar altamente exitoso⁴⁰.

A fin de evitar la posibilidad de selección de variantes de escape vacunal, se recomienda emplear preparados que ya con una dosis generen niveles elevados de anticuerpos con una alta actividad de neutralización y, para aquellas vacunas que requieren dos dosis, no prolongar demasiado el intervalo entre la primera y la segunda³³. Entre las estrategias futuras propuestas para la inmunoprotección se ha sugerido: el incremento del número de dosis, la alternancia vacunal y el desarrollo de vacunas monovalentes y polivalentes frente a diferentes variantes⁴³.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev.* 2020;296:205-19, <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12897>.
- Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. *JAMA.* 2021;325:821-2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1114>.
- Gamero-de-Luna EJ, Gamero-Estévez E. Mutaciones, variantes y cepas de SARS-CoV-2. *Semergen.* 2021;47:208-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2021.01.001>.
- PANGO Lineages: Latest epidemiological lineages of SARS-CoV-2: <https://cov-lineages.org/>
- Nextstrain SARS-CoV-2 resources: <https://nextstrain.org/sars-cov-2>
- World Health Organization (WHO) Tracking SARS-CoV-2 variants [Consultado 3 Jun 2021]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Consultado 2 Jun 2021]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) SARS-CoV-2 variants of concern as of 24 May 2021 [Consultado 2 Jun 2021]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
- Li Q, Nie J, Wu J, Zhang L, Ding R, Wang H, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell.* 2021;184:2362-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>.
- World Health Organization (WHO) SARS-CoV-2 Variants Disease Outbreak News 31 December 2020 [Consultado 24 May 2021]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305>
- Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383:2427-38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
- Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* 2021;592:116-21, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>.
- Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021;325:1037-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.2294>.
- GTM. informe del Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) sobre variantes del SARS-CoV-2 e implicaciones en los programas de vacunación global frente A COVID-19 [Consultado 24 May 2021]. <https://www.ciencia.gob.es/site-web/Ministerio/Coronavirus/informes-cientificos.html>
- Mascola JR, Graham BS, Fauci AS. SARS-CoV-2 Viral Variants-Tackling a Moving Target. *JAMA.* 2021;325:1261-2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.2088>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emerging SARS-CoV-2 Variants. [Consultado 24 May 2021]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>.
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2021;397:462, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1).
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021;372:n579, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n579>.
- Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021;593:130-5, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>.
- Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021;184:2348-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>.
- Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2103740>.
- Karim SSA. Vaccines and SARS-CoV-2 variants: the urgent need for a correlate of protection. *Lancet.* 2021;397:1263-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00468-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00468-2).
- Toovey OTR, Harvey KN, Bird PW, Tang JWW. Introduction of Brazilian SARS-CoV-2 484K.V2 related variants into the UK. *J Infect.* 2021;82:e23-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.025>.
- Karim SSA, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med.* 2021;384:1866-8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2100362>.

25. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021;325:1324–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1612>.
26. PANGO. Lineage B.1.617 [Consultado 24 May 2021]. https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.617.html.
27. GOV.UK. Variants: distribution of cases data. 20 May 2021. Public Health England. [Consultado 24 May 2021]. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data#Variant11>.
28. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab411, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab411>.
29. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA*. 2021;325:529–31, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.27124>.
30. Gómez CE, Perdiguerro B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:243, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9030243>.
31. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, Zuckerman N, Yishai R, Alroy-Preis S, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. *N Engl J Med*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2104036>.
32. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* [Preprint]. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>.
33. Reina J, Fraile-Ribot P. Impacto de las variantes genéticas de la espícula en las vacunas frente al SARS-CoV-2. *Vacun*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2021.04.001>.
34. Edara VV, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv* [Preprint]. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>.
35. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Deshpande G, Nyayanit DA, Patil DY, et al. Neutralization potential of Covishield vaccinated individuals sera against B.1.617.1. *Clin Infect Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab483>.
36. Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, et al. CD8 + T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. *medRxiv* [Preprint]. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.11.21251585>.
37. Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Najafi Fard S, Alonzi T, et al. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:286, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.051>.
38. Murugesan K, Jagannathan P, Pham TD, Pandey S, Bonilla HF, Jacobson K, et al. Interferon-gamma release assay for accurate detection of SARS-CoV-2 T cell response. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1537, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1537>.
39. FDA. SARS-CoV-2 Viral Mutations: Impact on COVID-19 Tests [Consultado 24 May 2021]. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants. WHO [Consultado 24 May 2021]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Methods-for-the-detection-and-identification-of-SARS-CoV-2-variants.pdf>.
41. Matic N, Lowe CF, Ritchie G, Stefanovic A, Lawson T, Jang W, et al. Rapid Detection of SARS-CoV-2 Variants of Concern, Including B.1.1.28/P.1 in British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1673–6, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2706.210532>.
42. Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect*. 2021;82:e8–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.007>.
43. Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2021:1–9, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2021.1903879>.