

De actualidad

Desde las redes

Noticias de la AMC



Nora A. Fierro



Las **variantes del SARS-CoV-2**: una preocupación más por la pandemia de COVID-19

Cambia el rumbo el caminante
aunque esto le cause daño
y así como todo cambia
que yo cambie no extraño...

Todo cambia, JULIO NUMHAUSER

El diseño del vestuario del SARS-CoV-2 y, en general, de toda la maquinaria que le permite infectar a las células y propagarse se encuentra en su genoma. El copiado continuo que resulta al pasar de una célula a otra y de una persona a otra promueve la incorporación de errores, los cuales pueden producir mutaciones. Esto da origen a nuevas variantes del virus original que pueden aumentar su propagación.

Introducción

Hemos vivido ya dos años con el virus SARS-CoV-2 en el mundo. A medida que ha infectado a millones de personas, se ha multiplicado miles de millones de veces a partir de copias del virus original. Esta multiplicación constante resulta en numerosas mutaciones del virus que inicialmente fue identificado en China.

Al hablar de mutaciones, no debemos olvidar que son el origen del proceso evolutivo y que éste a su vez dicta la diversidad de la vida. Los virus son extraordinarios, cambian tan rápidamente que podemos ser espectadores de su evolución como resultado de la incorporación de mutaciones en su genoma, las cuales dan lugar a las denominadas variantes. La probabilidad de incorporación de mutaciones y la selección de las variantes mejor adaptadas puede originar una propagación más eficiente de los virus. En su mayoría las mutaciones no tienen un impacto importante sobre la biología del virus, es decir, no todas afectan la tasa de transmisión o la patología asociada a la infección; sin embargo, hay algunas mutaciones que dan origen a variantes del SARS-CoV-2 que se denominan de interés, que destacan en términos epidemiológicos (por ejemplo, cuando comienzan a ser comunes entre la

población). Por otra parte, el estudio de parámetros como los cambios en la tasa de transmisión del virus, gravedad de la enfermedad que ocasiona, dificultades para la detección del patógeno y alteraciones en la susceptibilidad a vacunas o fármacos desarrollados en su contra, permite definir si una variante es de preocupación para la salud.

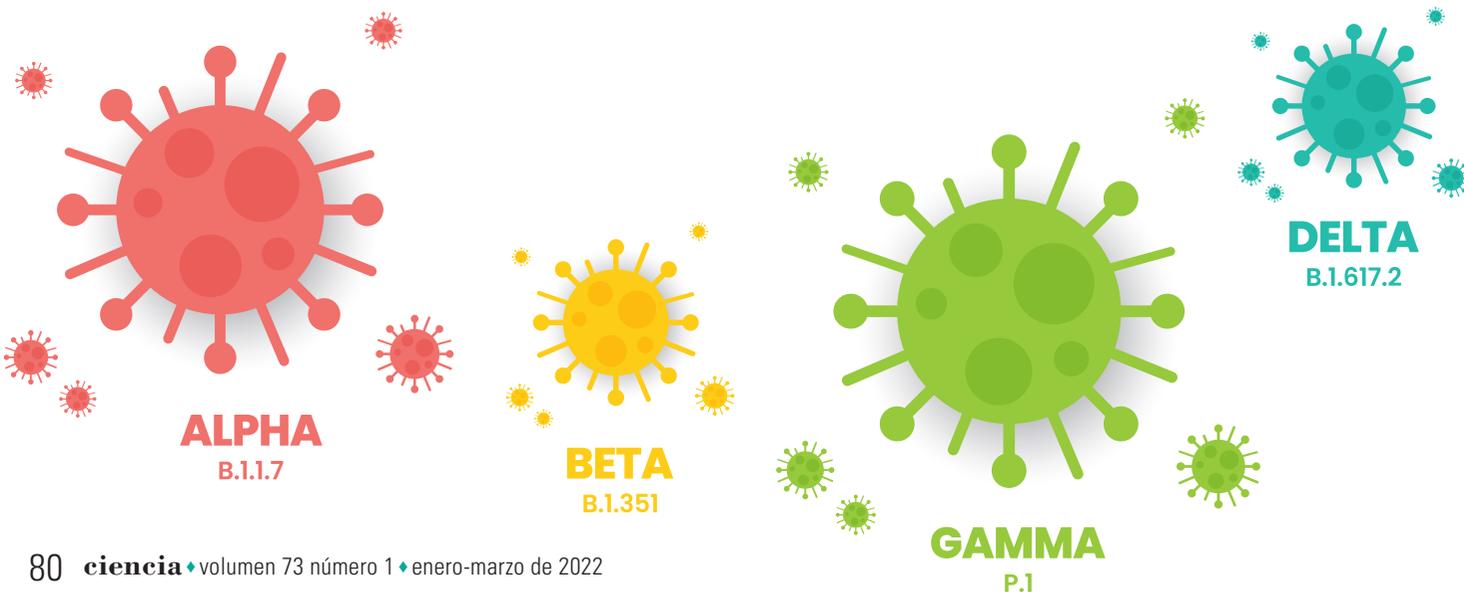
En el escenario de la pandemia por COVID-19, las vacunas disponibles fueron diseñadas contra el SARS-CoV-2 original, en su mayoría, a partir de regiones presentes en la superficie del virus que le permiten interactuar con la célula que infecta. Estas vacunas tienen como propósito prevenir el desarrollo de formas graves de la infección, pero aún nos encontramos estudiando su eficacia contra las nuevas variantes del virus que circulan en el mundo. Es importante destacar que cuando hablamos de disminución en la eficacia de las vacunas como resultado de la generación de variantes, esto no significa que se verá reducida por completo, pero podría, por ejemplo, resultar en una disminución de entre 5% y 10% con relación a la eficacia original, y así sucesivamente en caso de la incorporación de más variaciones en el genoma del virus.

Adicionalmente, los procesos celulares que rigen a la infección y a la respuesta inmune son relevantes para la generación de nuevas variantes. De este modo, las mutaciones del virus relacionadas con dichos procesos delimitarán el desarrollo de la pandemia. Por lo anterior, es imprescindible mantener un escrutinio constante de los virus circulantes en

el mundo mediante herramientas como la secuenciación, que permiten fotografiar el genoma del SARS-CoV-2. De esta forma podremos estudiar los cambios del virus con el paso del tiempo e –idealmente– anticipar cómo estos cambios afectarán el desarrollo de la infección.

¿Cómo infecta el SARS-CoV-2 a las células?

Los virus son en esencia material genético que se almacena en moléculas de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN). El SARS-CoV-2 es un virus envuelto que consiste en una molécula de ARN que almacena toda la información en un código de cerca de 29 903 letras que constituye su genoma. Al comenzar la infección, se usa la maquinaria celular para iniciar el copiado del genoma del virus; la incorporación de algún cambio en la lectura del código original constituye una mutación. No obstante, el SARS-CoV-2 posee un componente que le permite corregir errores en su sistema de copiado para reducir la tasa de mutaciones; si se le compara con otros virus, como el causante de sarampión o el de hepatitis C, por ejemplo, el SARS-CoV-2 cambia mucho menos durante su proceso de multiplicación. Una vez que el genoma viral es leído en el interior de la célula infectada se producen los componentes que conforman al virus. Cuando estos componentes se han fabricado en la célula, las nuevas partículas se ensamblan y están listas para migrar con el objetivo de infectar a otras células.



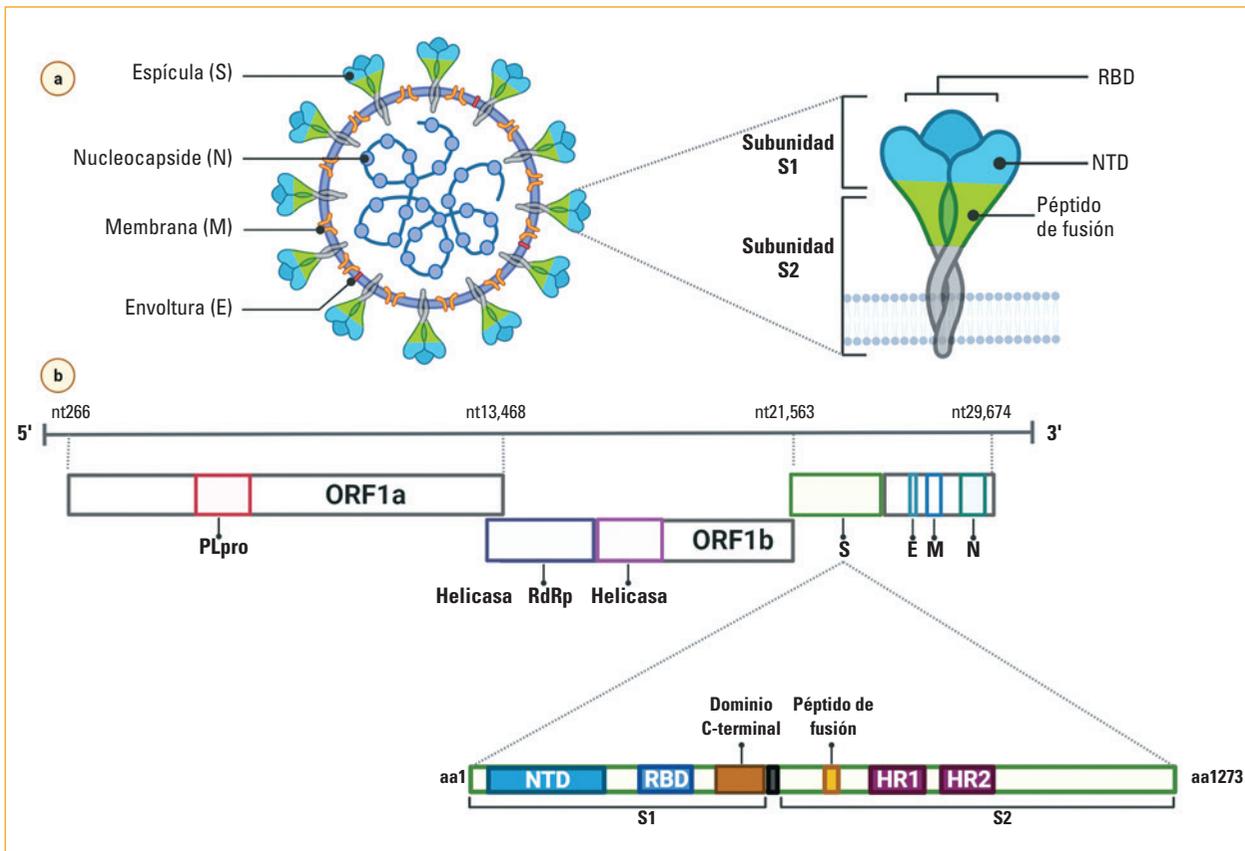


Figura 1. Estructura y genoma del SARS-CoV-2. A) Virus envuelto por una bicapa de lípidos que contiene al genoma de ARN, el cual interacciona con nucleoproteínas de la nucleocápside. Se ilustran las proteínas de membrana, de envoltura y las proteínas espícula (S); estas últimas se encuentran embebidas en la membrana y sobresalen de ésta; B) el RBD se localiza en la región carboxi terminal del dominio S1 de la proteína S y se une directamente con el receptor ACE-2 en la célula huésped; mientras que el dominio S2 contiene al péptido de fusión. Una vez liberados los dominios S1 y S2, se induce un cambio conformacional que promueve la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula huésped.

La lectura del genoma del SARS-CoV-2 da lugar a un total de 25 componentes o proteínas que no forman parte de su estructura y otras cuatro proteínas estructurales: la de membrana (M), la de la envoltura (E), la nucleoproteína (N) y la proteína espícula (S, que proviene de *spike* en inglés) (véase la Figura 1a). La entrada del SARS-CoV-2 a las células humanas comienza con la unión de la proteína S del virus al receptor celular. Después, diferentes proteínas presentes en la célula, como la furina, la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) y la cathepsina-L, son necesarias para efectuar pasos de procesamiento que conducen a la maduración de la proteína S. En particular, la furina y la TMPRSS2 llevan a cabo cortes que permiten que la proteína S del virus y la célula se aproximen, de modo que la partícula viral y la membrana celular se fusionen y se logre la internalización del virus a la célula. Además de esta vía

de entrada, se ha descrito la internalización del virus en vesículas; en este caso, la cathepsina-L procesa a la proteína S del virus para permitir la liberación del virus en el interior de la célula.

La proteína espícula (S) y la entrada del SARS-CoV-2

Es claro que la proteína S del SARS-CoV-2 reviste especial importancia, puesto que desempeña varias funciones esenciales para el virus. Por una parte, es la proteína que sobresale de la superficie de la partícula viral y, por lo tanto, es responsable de las interacciones iniciales con la célula. Además, promueve la fusión entre la membrana del virus y la membrana celular. Finalmente, las características estructurales de esta proteína la hacen sumamente atractiva para la respuesta inmune que se activa como resultado de la infección.

En la superficie del virus, la proteína S forma un complejo de tres monómeros que interaccionan

entre sí formando lo que se denomina un complejo homo-trimérico. Cada monómero está constituido por una sola cadena que se divide en dos unidades o subdominios: el subdominio S1 y el subdominio S2. El dominio de unión al receptor (RBD; *receptor binding domain*) se localiza en la región carboxi terminal del dominio S; ésta es la región más variable o propensa a sufrir mutaciones. Dicha variabilidad le otorga al virus la capacidad de adaptarse al receptor celular y, por lo tanto, la posibilidad de infectar a diferentes organismos (véase la Figura 1b). A diferencia del S1, el subdominio S2 es altamente conservado (poco variable) y es donde se localiza la maquinaria que conduce a la fusión del virus con la membrana celular.

La proteína S cuenta con sitios susceptibles a sufrir cortes que resultan en la liberación (separación) de las subunidades S1 y S2; de esta forma, la región responsable de la fusión entre membranas queda expuesta y puede anclarse a la membrana de la célula. Por último, las membranas viral y celular se acercan y se fusionan. Entonces, la introducción de mutaciones que alteren la liberación de los dominios S1 y S2 modificará la capacidad del SARS-CoV-2 para fusionarse con la célula. Además, cada uno de los monó-

meros de la proteína S es susceptible a tener cambios en su conformación, de tal forma que el RBD puede direccionarse para quedar más o menos expuesto y así interaccionar de forma diferencial con su receptor. Por ello, las mutaciones que incidan en la conformación del RBD, así como aquellas relacionadas a la fusión del virus, modularán la multiplicación viral al alterar el proceso infeccioso.

La experiencia previa a partir del estudio de otros coronavirus permitió confirmar que el dominio de unión RBD localizado en la subunidad S1 de la proteína S del SARS-CoV-2 se une a una proteína llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), la cual se encuentra al exterior de la mayoría de las células de la garganta y los pulmones humanos, además de estar presente en células del intestino, riñón, neuronas, páncreas y corazón. Es por ello que el virus puede potencialmente infectar una gran variedad de tejidos. ACE-2 también es la puerta de entrada para el SARS-CoV, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), pero comparado con éste, el SARS-CoV-2 forma una unión a ACE-2 entre dos y cuatro veces más fuerte como resultado de cambios en su RBD que estabilizan sus puntos de unión.



Una entrada dulce del virus... pero no tanto

Una característica común de los coronavirus es que se visten de dulce, es decir, están cubiertos de una capa de moléculas de azúcar denominadas glicanos. La proteína S que sobresale del SARS-CoV-2 está envuelta de glicanos. Esta cubierta le permite al virus camuflarse, de modo que no es reconocido eficientemente por las células del sistema inmune, cuya función principal es detectar y eliminar a los agentes extraños al organismo.

La reconstrucción de la estructura de la proteína S, a partir del análisis computacional de datos estructurales y genéticos, permitió identificar una pequeña región que pareciera estar “desnuda” y que se distingue así del resto de la proteína por no poseer glicanos. El análisis de estos datos reveló que esta región corresponde al RBD; además, los resultados experimentales que coinciden con modelos computacionales indican que el RBD se sostiene por dos glicanos que le son esenciales: cuando estos glicanos son eliminados, el virus deja de unirse eficientemente a ACE-2 y, por lo tanto, la infección se reduce. Esta característica constituye una evidencia de que los cambios sutiles en el genoma del virus como consecuencia de las mutaciones y la generación de variantes podrían promover una interacción más eficiente entre la proteína S y sus receptores en las células humanas, lo que en consecuencia podría resultar en una mayor tasa de transmisión del virus o en diferencias en la patogénesis relacionada a la infección. Por lo tanto, conocer la secuencia genómica de los virus circulantes nos permitirá comprender los detalles y saber por qué hay variantes –como la Delta– que son más transmisibles.

Sistema inmune: nuestra defensa contra el SARS-CoV-2

En la batalla entre el SARS-CoV-2 y la humanidad, el ejército más poderoso proviene de nuestro propio organismo. El reconocimiento de patrones extraños como resultado de la infección por el virus activa a la respuesta inmune, que a su vez controla una exquisita maquinaria compuesta por dos vertientes principales: 1) la respuesta inmune humoral, que

involucra la producción de anticuerpos dirigidos contra el virus, y 2) la respuesta inmune celular, que brindará protección mediante diversos intermediarios producidos por las células inmunes; en esencia, estos intermediarios promoverán la eliminación de las partículas infecciosas y regularán los procesos inflamatorios activados.

Recuadro 1. Vigilancia de las variantes en México

Durante la pandemia por COVID-19 se estableció el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex), conformado por instituciones gubernamentales y académicas. Uno de sus objetivos centrales es informar oportunamente sobre la circulación en México de variantes virales con potencial de afectar la transmisión o virulencia del SARS-CoV-2, así como de alterar su susceptibilidad a la respuesta inmune inducida por infecciones naturales o por las vacunas, a la acción de los fármacos disponibles contra el virus y a la sensibilidad a los métodos diagnósticos.

Una iniciativa del CoViGen-Mex fue la creación del sitio informático *MexCoV2*, diseñado para concentrar y analizar la diversidad genómica de las variantes del SARS-CoV-2 que circulan en el país. Al 10 de noviembre de 2021 se reportan en total 35 149 virus secuenciados en México (11 260 secuenciados por CoViGen-Mex).



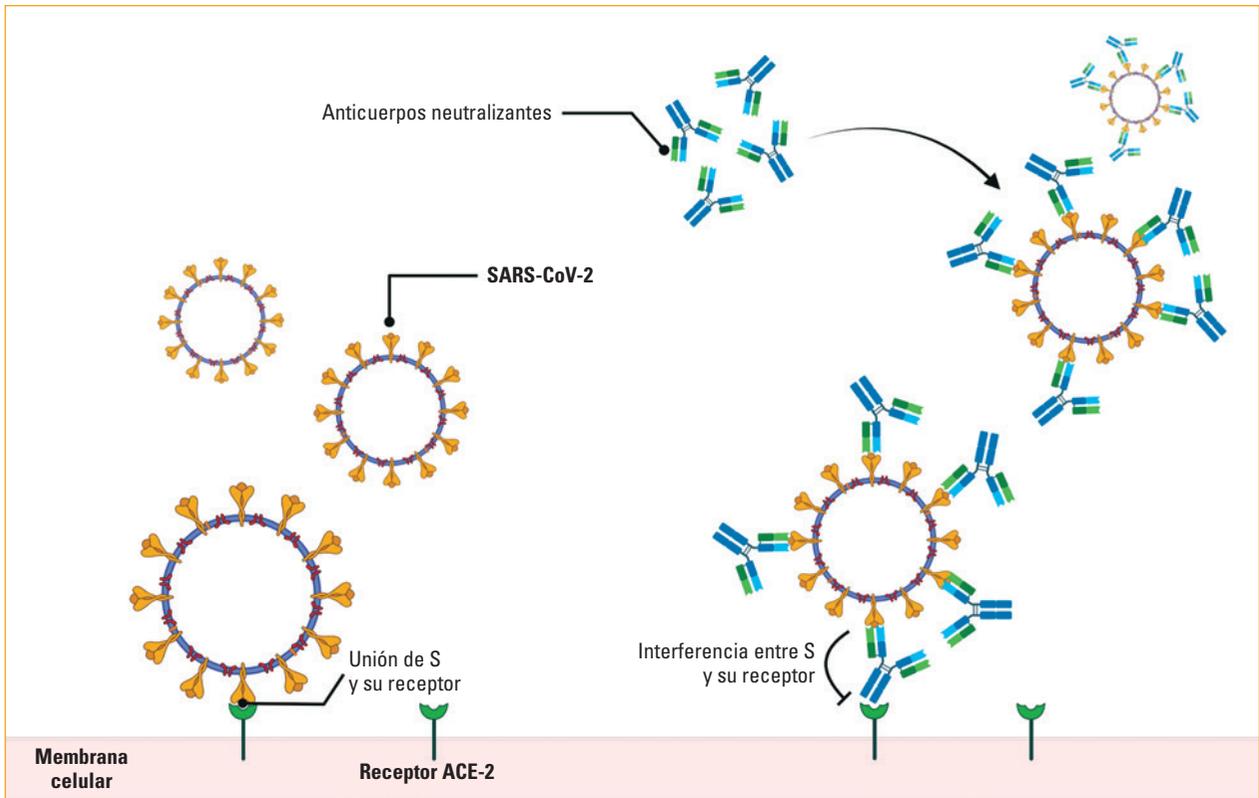


Figura 2. Inmunidad mediada por la producción de anticuerpos neutralizantes. Se ilustra el efecto de la unión de anticuerpos neutralizantes a la proteína S como resultado de la infección por el virus o por vacunación basada en esta región. La unión de estos anticuerpos al virus interferirá con su unión al receptor celular.

Un mecanismo inmunitario relevante para entender contra los virus es la producción de los denominados anticuerpos neutralizantes, los cuales, al funcionar de forma específica con aquellas regiones de la partícula viral que interactúan con los receptores celulares, bloquean o neutralizan la interacción inicial y, por ende, evitan el desarrollo de la infección y la propagación del virus (véase la Figura 2). Numerosos estudios han evidenciado que la proteína S es el principal blanco de los anticuerpos neutralizantes presentes en la sangre después de una infección natural con el SARS-CoV-2, o bien tras la vacunación. Otro mecanismo crucial para la eliminación de los virus es la activación de células inmunes y la subsecuente producción de una proteína denominada interferón. Finalmente, la defensa otorgada por el sistema inmune dejará en cada persona infectada o vacunada una “memoria” del suceso, así como protección contra subsecuentes infecciones con el mismo virus.

Como todos los virus, el SARS-CoV-2 se adapta para evadir la respuesta inmune y así continuar su

propagación. Esta adaptación requiere de cambios en su estructura promovidos por las mutaciones. Un ejemplo son aquellos cambios que le permiten al SARS-CoV-2 esconderse del reconocimiento por parte de los anticuerpos neutralizantes. Por ello, la selección de este tipo de variantes reviste una dificultad para el control de la pandemia.

Factores que influyen en la aparición de variantes virales

Recapitulando, el factor principal que influye en la aparición de nuevas variantes virales es la inherente capacidad de mutación de los virus. Por una parte, está la denominada deriva génica que, al igual que la selección natural, introduce cambios aleatorios en todos los organismos y promueve la diversidad genética; los virus no son la excepción. Además, debemos considerar la presión que el huésped —en este caso el cuerpo humano— ejerce para promover la selección de nuevas variantes. En este sentido, la expresión de

receptores celulares y la respuesta inmune ejercen una presión de selección. Tales factores a su vez pueden promover la transmisión aumentada del virus, que por sí sola representará un aspecto adicional que influirá en la aparición de variantes.

El comportamiento social también es determinante para la variabilidad de un virus y su distribución en el mundo. Un ejemplo claro fue el Kumbh Mela, la fiesta religiosa hindú que se celebra en las orillas del río Ganges, donde en abril de 2021 se reunieron alrededor de nueve millones de personas (entre feligreses y turistas) sin tomar las medidas de distanciamiento físico e higiene recomendadas para evitar contagios por el SARS-CoV-2. La culminación de la celebración, enmarcada por baños rituales masivos, resultó en un acelerado aumento de casos de COVID-19 y muertes en la India entre abril y mayo de 2021. Esta fiesta, considerada como uno de los eventos de supercontagio más importantes durante la pandemia, tuvo impacto a escala mundial, pues una gran parte de los participantes regresaría después a sus hogares en diferentes países trayendo consigo una nueva variante del virus.

■ La preocupación por las variantes del SARS-CoV-2

■ A medida que el tiempo transcurría, se fue identificando el surgimiento de mutaciones en el SARS-CoV-2, las cuales terminaron consolidándose como variantes del virus. Inicialmente, los medios de comunicación e incluso los informes científicos se refirieron a estas variantes según el lugar donde se describieron o identificaron por primera vez. Por ejemplo, la primera variante, identificada en el Reino Unido, fue de gran interés porque mostró un aumento en la tasa de transmisión del virus.

Los brotes de infecciones virales en los últimos años han promovido iniciativas encaminadas a contar con acceso abierto a sus datos genómicos. Tal es el caso de la iniciativa de ciencia global llamada GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*), establecida como resultado de los brotes de influenza aviar en 2006 y que durante la pandemia por COVID-19 ha facilitado la vigilancia en tiempo real para llevar un control de la aparición de nuevas variantes

del SARS-CoV-2. Ésta y otras bases de datos, incluidas *Pango* y *Nextrain*, han establecido una nomenclatura específica para identificar a las variantes, la cual, a la fecha, es la nomenclatura empleada por la comunidad científica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó a estas instancias para que, en conjunto con un grupo de especialistas en nomenclatura microbiana, recomendaran el uso de las letras del alfabeto griego para nombrar a las variantes del SARS-CoV-2 y así evitar relacionar su distribución con zonas geográficas específicas, además de facilitar su pronunciación en diferentes idiomas.

Debido a la evolución continua del virus, las definiciones funcionales para la clasificación de las variantes se modifican de forma periódica, de modo que es posible reasignar variantes como de interés y variantes de preocupación en tanto cumplan con los criterios establecidos (véase la Tabla 1). Actualmente hay una lista de variantes de preocupación que están implicadas en el aumento de la propagación del virus. Las variantes Alfa, Beta, Gamma y Delta se han vuelto las más comunes entre la población humana, y la Delta ha mostrado la mayor tasa de transmisión, por lo que las olas pandémicas recientes en todo el mundo se asocian esencialmente a esta variante (véase la Figura 3). Adicionalmente, se han identificado variantes de interés en diferentes países.

Según los datos publicados en revistas científicas reconocidas, miles de secuencias del genoma del SARS-CoV-2 correspondientes a diferentes zonas geográficas se han compartido por medio de GISAID. Esto es un fiel reflejo del incansable trabajo científico que se ha desarrollado en el mundo para controlar la pandemia. Lamentablemente, el rezago económico

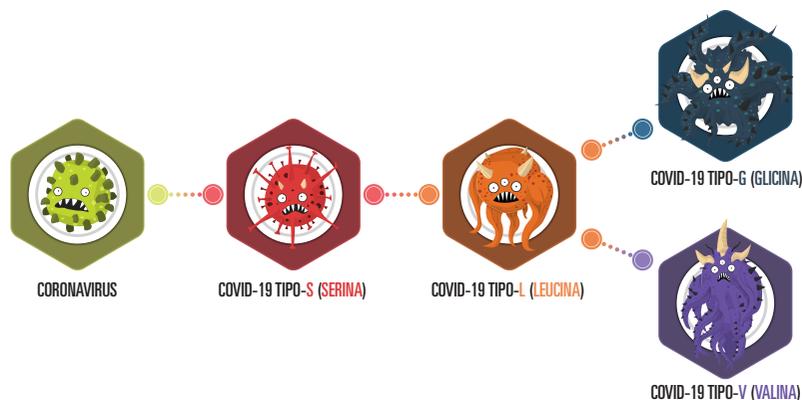


Tabla 1. Variantes de interés y de preocupación descritas en el transcurso de la pandemia.

Nombre OMS	Nomenclatura Pango	Nomenclatura GISAID	Nomenclatura Nextstrain	Aislada por primera vez (fecha de designación)
Alfa*	B.1.1.7	GRY (GR/501Y.V1)	20I/S:501Y.V1	Reino Unido (diciembre, 2020)
Beta*	B.1.351	GH/501Y.V2	20H/S:501Y.V2	Sudáfrica (diciembre, 2020)
Gamma*	P.1	GR/501Y.V3	20J/S:501Y.V3	Brasil (enero, 2021)
Delta*	B.1.617.2	G/452R.V3	21A/S:478K	India (mayo, 2021)
Epsilon	B.1.427/ B.1.429	GH/452R.V1	20C/S.452R	Estados Unidos de América
Zeta	P.2	GR	20B/S.484K	Brasil
Eta	B.1.525	G/484K.V3	20A/S484K	Varios países
Theta	P.3	GR	20B/S:265C	Filipinas
Iota	B.1.526	GH	20C/S:484K	Estados Unidos de América
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21A/S:154K	India
Lambda**	C.37	GR/452Q.V1	21G	Perú (junio, 2021)
Mu**	B.1.621	GH	21H	Colombia (agosto, 2021)

*Variantes de preocupación, ** variantes de interés; en ambos casos se indica la fecha de designación. El resto de las variantes incluidas se consideraron originalmente como variantes de interés. Fuente: OMS (2021).

co de numerosas naciones en el mundo se ha evidenciado por la disparidad en la que dicha información ha sido recuperada. Estados Unidos de América y el Reino Unido han compartido el mayor número de secuencias con el resto del mundo, mientras que las dificultades políticas y económicas de los países en vías de desarrollo limitan su participación.

A partir del análisis de las secuencias genómicas del SARS-CoV-2, ha sido posible dilucidar que las variantes de preocupación tienden a presentar mutaciones en la subunidad S1 de la proteína S. La variante Alfa, por ejemplo, posee diez cambios en la secuencia de esta proteína, lo que hace más probable que el RBD permanezca en una posición más

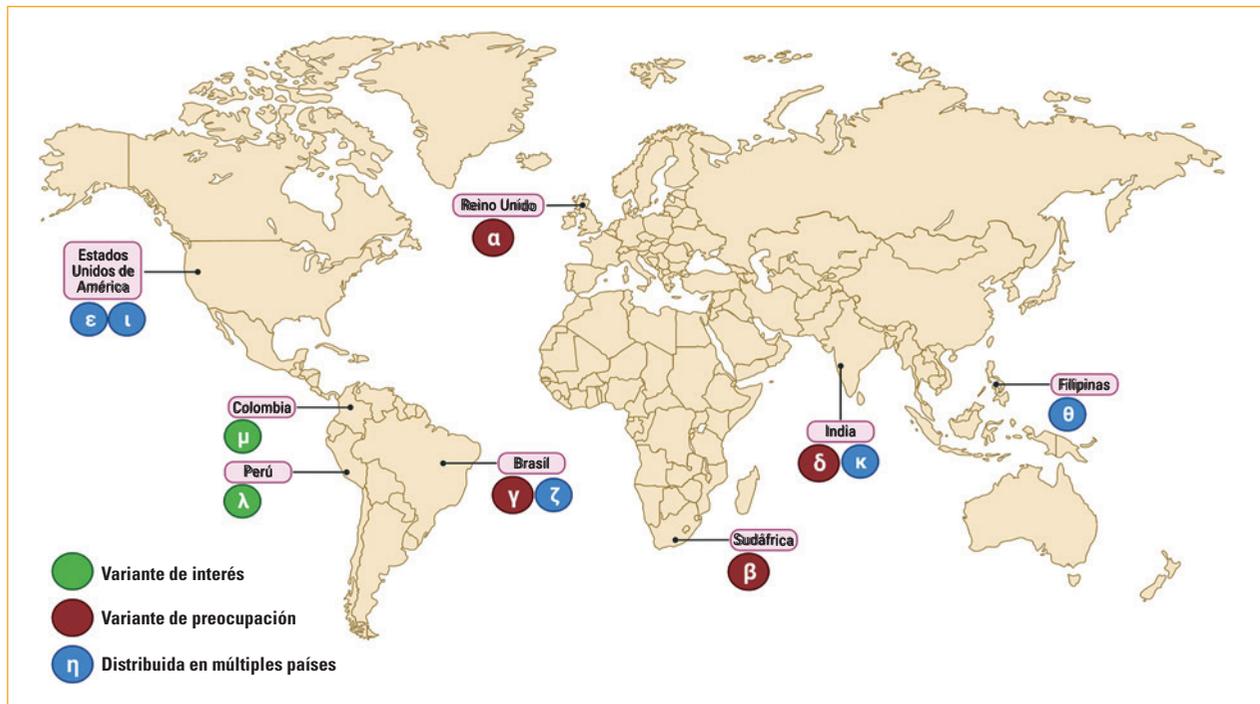


Figura 3. Países con evidencias iniciales de circulación de variantes de interés y de preocupación en el transcurso de la pandemia.

expuesta y se facilite su interacción con ACE-2 en las células, lo que resulta en un acceso más eficiente del virus. Por su parte, la variante Delta alberga múltiples mutaciones en la subunidad S1, incluidas tres en el RBD. Estas mutaciones mejoran la capacidad del RBD para unirse a ACE-2, optimizan la entrada del virus a la célula y facilitan su transmisión. Además de las mutaciones en el RBD, hay mutaciones en el sitio de corte de la furina que se relacionan también con un aumento en la propagación del virus, mientras que otras mutaciones que resultan en cambios de la estructura del SARS-CoV-2 conducen a un camuflaje más eficiente del virus, lo cual a su vez conduce a la evasión de la respuesta inmune y resulta en la persistencia de la infección. Por otra parte, reportes recientes sugieren que las mutaciones encontradas en otras proteínas estructurales, como en el caso de la proteína N, influyen también en una mayor transmisión del virus. Por lo tanto, la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 permite no sólo estudiarlo desde sus orígenes, sino rastrear su distribución por el mundo e identificar de forma oportuna el surgimiento de nuevas variantes que representen un riesgo para la población.

Conclusiones

Al pasar de una célula a otra y de una persona a otra, el SARS-CoV-2 cambia. Las mutaciones dan origen a variantes del virus que, en algunos casos, le ayudarán a adherirse a las células con mayor fuerza, o bien le permitirán esconderse de la respuesta inmunitaria. En términos de evolución, la selección de variantes con dichas características permitirá una transmisión más eficiente del virus.

Más allá de los factores propios de los virus, la actividad humana y su relación con el entorno también tiene influencia en la generación de nuevas mutaciones, de modo que para limitar el surgimiento de nuevas variantes del SARS-CoV-2, y debido a que éstas se relacionan con el copiado constante del virus, todos los mecanismos de protección con los que contamos (vacunación, uso de cubrebocas y distanciamiento físico) serán muy importantes para

Recuadro 2.

Ómicron, la preocupación más reciente

El 24 de noviembre de 2021 Sudáfrica notificó a la OMS la circulación de la variante B.1.1.529, identificada a partir de una muestra tomada el 9 de noviembre del mismo año. Esta variante se caracteriza por presentar un gran número de mutaciones, que dan lugar a 30 cambios en la proteína S. Debido a que muchos de estos cambios se encuentran también en Delta y Alfa y se asocian a una mayor infectividad y evasión de la respuesta inmune, el 26 de noviembre de 2021 la OMS declaró a esta nueva variante, denominada Ómicron, como variante de preocupación.

La circulación de Ómicron en Sudáfrica resultó en un aumento acelerado en el número de casos. La aparente alta tasa de transmisión de esta variante alertó al mundo. Al 15 de diciembre de 2021 Ómicron circula en 77 países. Además, los resultados iniciales sugieren que el riesgo de reinfectarse por Ómicron es mayor que con otras variantes. Carecemos aún de evidencia del desarrollo de formas más severas de la infección y desconocemos el efecto de esta variante en la efectividad de las vacunas disponibles. No obstante, lo que es claro es que el origen de Ómicron obedece en gran medida a la desigualdad global en la vacunación, por lo que la prioridad debe ser “proteger a los más desprotegidos a través de la vacunación”, como afirmó el director general de la OMS.



reducir el número de contagios y, por lo tanto, la multiplicación del virus.

Asimismo, se deben implementar políticas encaminadas a fortalecer las capacidades de secuenciación y de vigilancia epidemiológica de forma sistemática. Esto es indispensable para tener un panorama claro del grado de transmisión de las variantes del SARS-CoV-2 y para detectar eventos inusuales en su distribución. Para ello, se tendrán que destinar fondos para contar con laboratorios y recursos humanos especializados para el estudio del virus. Ésta es una prioridad en el escenario de la pandemia actual, y considerarla como tal nos llevará a establecer

mecanismos eficaces para contender contra otras infecciones emergentes en los próximos años.

Agradezco a la doctora Karen L. Reyes Barrera y al maestro en ciencias Julio Y. Anaya Covarrubias por su revisión crítica del manuscrito; asimismo, a los auténticos conocedores de virus que caminan conmigo y de quienes tengo aún mucho por aprender.

Nora A. Fierro

Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

noraalma@iibiomedicas.unam.mx

Lecturas recomendables

Bose, P., P. Sunita y S. P. Pattanayak (2021), “Molecular insights into the crosstalk between immune inflammation nexus and SARS-CoV-2 virus”, *Current Microbiology*, 78:3813-3828. Disponible en: <www.doi.org/10.1007/s00284-021-02657-9>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Bou-Karroum, L. *et al.* (2021), “Public health effects of travel-related policies on the COVID-19 pandemic: a mixed-methods systematic review”, *Journal of Infection*, 83:413-423. Disponible en: <www.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.017>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Cevallos, M. A. (2021), “La amenaza delta”, *¿Cómo ves?*, 264:8-13. Disponible en: <www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/274/la-amenaza-delta>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Chhibber, A. *et al.* (2021), “Assessment of health equity consideration in masking/PPE policies to contain COVID-19 using PROGRESS-plus framework: a systematic review”, *BioMed Central Public Health*, 21:1682. Disponible en: <www.doi.org/10.1186/s12889-021-11688-7>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Consortio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoVi-Gen-Mex) (2021), *MexCoV2*. Disponible en: <www.mexcov2.ibt.unam.mx:8080/COVID-TRACKER/>, consultada el 10 de noviembre de 2021.

GISAID (2021), *GISAID*. Disponible en: <www.gisaid.org/>, consultada el 9 de noviembre de 2021.

Gobeil, S. M. *et al.* (2021), “Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity”, *Science*, 373:eabi6226. Disponible en: <www.doi.org/10.1126/science.abi6226>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Gupta, D. *et al.* (2021), “Structural and functional insights into the spike protein mutations of emerging SARS-CoV-2 variants”, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Disponible en: <www.doi.org/10.1007/s00018-021-04008-0>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Mahase, E. (2021), “How many variants are there, and what do we know about them?”, *British Medical Journal*, 74:n1971. Disponible en: <www.doi.org/10.1136/bmj.n1971>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Nextstrain (2021), *Nextstrain SARS-CoV-2 Resources*. Disponible en: <www.nextstrain.org/sars-cov-2/>, consultada el 9 de noviembre de 2021.

OMS (2021), “Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2”, *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>, consultada el 9 de noviembre de 2021.

SARS-CoV-2 Lineages (2021), *PANGO Lineages*. Disponible en: <www.cov-lineages.org/>, consultada el 9 de noviembre de 2021.

Syed, A. M. *et al.* (2021), “Rapid assessment of SARS-CoV-2 evolved variants using virus-like particles”, *Science*, 4: eabl6184. Disponible en: <www.doi.org/10.1126/science.abl6184>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Sztain, T. *et al.* (2021), “A glycan gate controls opening of the SARS-CoV-2 spike protein”, *Nature Chemistry*, 13:963-968. Disponible en: <www.doi.org/10.1038/s41557-021-00758-3>, consultada el 23 de noviembre de 2021.

Zella, D. *et al.* (2021), “The variants question: What is the problem?”, *Journal of Medical Virology*, 93:6479-6485. Disponible en: <www.doi.org/10.1002/jmv.27196>, consultada el 23 de noviembre de 2021.