

Estado: El preprint no ha sido enviado para publicación

Características biológicas de las variantes de SARS-CoV-2 de interés epidemiológico y su impacto sobre la eficacia y la efectividad vacunal

Carolina Torres, Humberto Debat, Mariana Viegas

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2886>

Enviado en: 2021-08-31

Postado en: 2021-09-02 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

Title: Biological characteristics of SARS-CoV-2 variants of epidemiological interest and their impact on vaccine efficacy and effectiveness.**Authors:** Carolina Torres^{1,2,5,*}, Humberto Debat^{3,5}, Mariana Viegas^{2,4,5}**Affiliations:**

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular (IBaViM), CABA, Argentina. ORCID identifier: 0000-0001-6786-8769.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina.

³ Instituto de Patología Vegetal – Centro de Investigaciones Agropecuarias – Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (IPAVE-CIAP-INTA), Córdoba, Argentina. ORCID identifier: 0000-0003-3056-3739.

⁴ Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA, Argentina. ORCID identifier: 0000-0002-6506-1635.

⁵ Consorcio Argentino de Genómica de SARS-CoV-2 (Proyecto PAIS). <http://pais.gb.fcen.uba.ar/>

*ctorres@ffyb.uba.ar

Abstract:

Since December 2020, the detection of emerging viral variants of SARS-CoV-2 has attracted the attention of the scientific community and governments at the national and international levels. Some versions of the virus characterized by genetic/evolutionary, epidemiological and/or phenotypic changes have been classified by the WHO as alerts for further monitoring, variants of interest (VOI), or variants of concern (VOC). At the international level, the current situation of variants reflects the sustained advance of the VOC Delta, driving new waves in much of the globe. On the other hand, South America, which exhibits an exceptional landscape of variants dominated by the regionally emerged Gamma (VOC) and Lambda (VOI) begins to face Delta's entry into a dynamic equilibrium of tension between viral evolution, immunity of the population associated with the second wave, and the asymmetry of vaccination campaigns and regional health policies. In this review, we present an update of the latest advances regarding the study of these variants, their potential impact on the epidemiological dynamics and vaccine effectiveness, with a special focus on the Latin American situation of the COVID-19 pandemic, in the second half of 2021.

Keywords: SARS-CoV-2, Variants of Concern, Variants of Interest, COVID-19, Vaccine effectiveness, Gamma, Lambda, Delta

Título: Características biológicas de las variantes de SARS-CoV-2 de interés epidemiológico y su impacto sobre la eficacia y la efectividad vacunal**Autores: Carolina Torres^{1,2,5,*}, Humberto Debat^{3,5}, Mariana Viegas^{2,4,5}****Afiliaciones:**

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular (IBaViM), CABA, Argentina. ORCID identifier: 0000-0001-6786-8769.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina.

³ Instituto de Patología Vegetal – Centro de Investigaciones Agropecuarias – Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (IPAVE-CIAP-INTA), Córdoba, Argentina. ORCID identifier: 0000-0003-3056-3739.

⁴ Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA, Argentina. ORCID identifier: 0000-0002-6506-1635.

⁵ Consorcio Argentino de Genómica de SARS-CoV-2 (Proyecto PAIS). <http://pais.gb.fcen.uba.ar/>

*ctorres@ffyb.uba.ar

Resumen:

Desde el mes de diciembre de 2020, la detección de variantes virales emergentes del SARS-CoV-2 ha llamado la atención de la comunidad científica y de los gobiernos a nivel nacional e internacional. Algunas versiones del virus caracterizadas por cambios genéticos, epidemiológicos y/o fenotípicos han sido clasificados por la OMS como variantes para monitoreo adicional, variantes de interés (VOI) o variantes de preocupación (VOC). A nivel internacional la situación actual de variantes refleja el avance sostenido de la VOC Delta, impulsando nuevas olas de infecciones en gran parte del mundo. Por otro lado, América del Sur exhibe un paisaje particular de linajes circulantes, dominado por las variantes de emergencia regional Gamma (VOC) y Lambda (VOI). Esta región empieza a afrontar el ingreso de Delta en un equilibrio dinámico de tensión entre la evolución viral, la inmunidad adquirida de la población asociada a la segunda ola, y la asimetría en las campañas de vacunación y en las políticas sanitarias regionales. En esta revisión presentamos una actualización de los últimos avances relativos al estudio de las variantes virales emergentes del SARS-CoV-2, su potencial impacto en la dinámica epidemiológica y en la efectividad vacunal, con especial foco en la situación regional latinoamericana de pandemia de la COVID-19 en el segundo semestre de 2021.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Variantes de Preocupación, Variantes de Interés, COVID-19, Efectividad Vacunal, Gamma, Lambda, Delta.

1. Introducción general

Desde el mes de diciembre de 2020, la detección de variantes virales emergentes del SARS-CoV-2 ha llamado la atención de la comunidad científica y de los gobiernos a nivel nacional e internacional.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), una variante de interés (VOI, *variant of interest*) de SARS-CoV-2 es un virus que tiene cambios fenotípicos en comparación con uno de referencia o tiene un genoma con mutaciones que conducen a cambios de aminoácidos asociados con implicancias fenotípicas establecidas o sospechadas y se ha identificado en transmisión comunitaria, múltiples casos o *clusters* de casos de la COVID-19, o se ha detectado en varios países. Por otra parte, una VOI es una variante de preocupación (VOC, *variant of concern*) si, a través de una evaluación comparativa, se ha demostrado que está asociada con un aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19; a un aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad y a una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública para su contención o afecta al diagnóstico, vacunas y terapias disponibles (1).

A su vez, más recientemente, la OMS determinó que algunas variantes deben ser monitoreadas y creó la categoría de variantes para monitoreo adicional (*Alerts for further monitoring*), donde se incluyen a variantes del SARS-CoV-2 con cambios genéticos que se sospecha que afectan características fenotípicas o epidemiológicas del virus, pero aún sin evidencia clara de esto, lo que requiere un mayor seguimiento y evaluación adicional en espera de nuevas pruebas. Algunas de las variantes incluidas en esta categoría pueden haber sido VOI previamente (1).

Entre las variantes más relevantes hasta el momento se encuentran:

Variantes de preocupación (VOC):

- **La variante Alpha (linaje B.1.1.7)**, detectada inicialmente en el Reino Unido en septiembre del 2020. Esta variante ya ha sido reportada en 193 países al 31 de agosto de 2021 (2), incluyendo todos los de América del Sur, con excepción de Guyana.
- **La variante Beta (linaje B.1.351)**, detectada inicialmente en Sudáfrica en octubre de 2020. Esta variante ha sido reportada en 141 países hasta el momento (2), y en la región, ha sido reportada en casos asociados a turismo en Argentina y Chile, y en casos de transmisión local en Brasil.
- **La variante Gamma (linaje P.1)**, inicialmente emergente en Manaus, Brasil. Ha sido detectada en 91 países, incluyendo todos los de América del Sur (2).
- **La variante Delta (linaje B.1.617.2)**, detectada inicialmente en India a fines del 2020 y hasta el momento, reportada en al menos 170 países (2). En la región de América del Sur, su ingreso fue detectado en la mayoría de los países, con excepción de Bolivia y Guyana, varios de ellos con transmisión local, incluidos Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú (3–9).

Variantes de interés (VOI):

- **La variante Lambda (linaje C.37)**, informalmente denominada “variante Andina” y detectada inicialmente a fines de diciembre de 2020. Hasta el momento, ha sido detectada en al menos 33 países entre los que se destacan Perú, Chile y Argentina con un alto nivel de circulación.
- **La variante Kappa (linaje B.1.617.1)**, detectada inicialmente a fines de 2020 en India. Actualmente, la variante Kappa ha sido detectada en 57 países, entre ellos, Argentina, Brasil y Chile.
- **La variante Mu (linaje B.1.621)**, detectada inicialmente en Colombia en enero del 2021 y recientemente clasificada por la OMS como una VOI. Ha sido detectado en al menos 39 países, incluyendo en Latinoamérica a Argentina, Chile, Brasil, Ecuador, Perú y Venezuela.

Otras variantes:

- **La variante Epsilon (linajes B.1.427 y B.1.429)**, detectada inicialmente en California, Estados Unidos. Actualmente, ha sido reportada en 32 (B.1.417) y 41 (B.1.419) países, entre ellos, Argentina, Chile, Colombia y Perú. Esta variante, previamente VOI, actualmente es considerada dentro de aquellas para monitoreo adicional.
- **La variante Zeta (linaje P.2)**, detectada inicialmente en Río de Janeiro, Brasil. Hasta el momento, esta variante ha sido detectada en 46 países, entre ellos, Argentina, Chile, Perú, Paraguay, Uruguay y Brasil. Esta variante, previamente VOI, actualmente no es considerada una variante que requiera mayor seguimiento.

Las variantes del SARS-CoV-2 presentan cambios a lo largo del genoma viral, pero son principalmente definidas en función de los cambios que originan mutaciones no sinónimas (cambios aminoacídicos) en la región que codifica para la proteína *Spike* (Figura 1), dada su importancia en la biología viral (por ej. ingreso del virus a la célula) y en el potencial impacto en los tratamientos y los desarrollos vacunales.

Si bien algunas variantes presentan cambios genéticos comunes (como ser la mutación en *Spike* N501Y observada en las variantes Alpha, Beta y Gamma, la mutación E484K observada en las variantes Beta, Gamma y Zeta, o la mutación L452R presente en las variantes Delta y Epsilon) (Figura 1), éstas tienen orígenes distintos, es decir, esos cambios comunes ocurrieron en eventos evolutivos independientes en forma convergente, y estarían asociados a adaptación al hospedador humano.

Algunas de estas mutaciones pueden tener importancia biológica, varias de ellas se encuentran en el dominio de unión al receptor (RBD). Por ejemplo, la mutación E484K se asoció con resistencia a la neutralización por anticuerpos monoclonales, sueros de convalecientes y de vacunados (10–13). Además de encontrarse presente en algunas de las VOCs, resulta una mutación emergente en otros linajes.

Por otro lado, la posición 501 también localizada en el RBD y en particular la mutación N501Y se asoció con un aumento en la afinidad de unión de la proteína *Spike* al receptor humano ACE2 (14), lo que se propuso como parcialmente responsable por el aumento en la transmisibilidad observado para las variantes que la poseen, especialmente para la variante Alpha (15).

A su vez, mutaciones en la posición 452 de la proteína *Spike*, también localizada dentro del RBD, se asociaron con disminución de neutralización por anticuerpos monoclonales y sueros de convalecientes (16–18). Particularmente la mutación L452R se encuentra presente en la VOC Delta y la variante Epsilon, mientras que la L452Q se presenta en la VOI Lambda.

2. Características biológicas de las variantes de preocupación y de linajes relevantes en Latinoamérica.

2.1 Variante Alpha (linaje B.1.1.7, Reino Unido)

Esta variante ha sido asociada a una mayor tasa de transmisión (30-90%) que las variantes de la primera ola (15,21–23). A su vez, esta variante ha sido asociada con un mayor riesgo de hospitalizaciones, ingreso a unidades de cuidados intensivos y muerte (24–27).

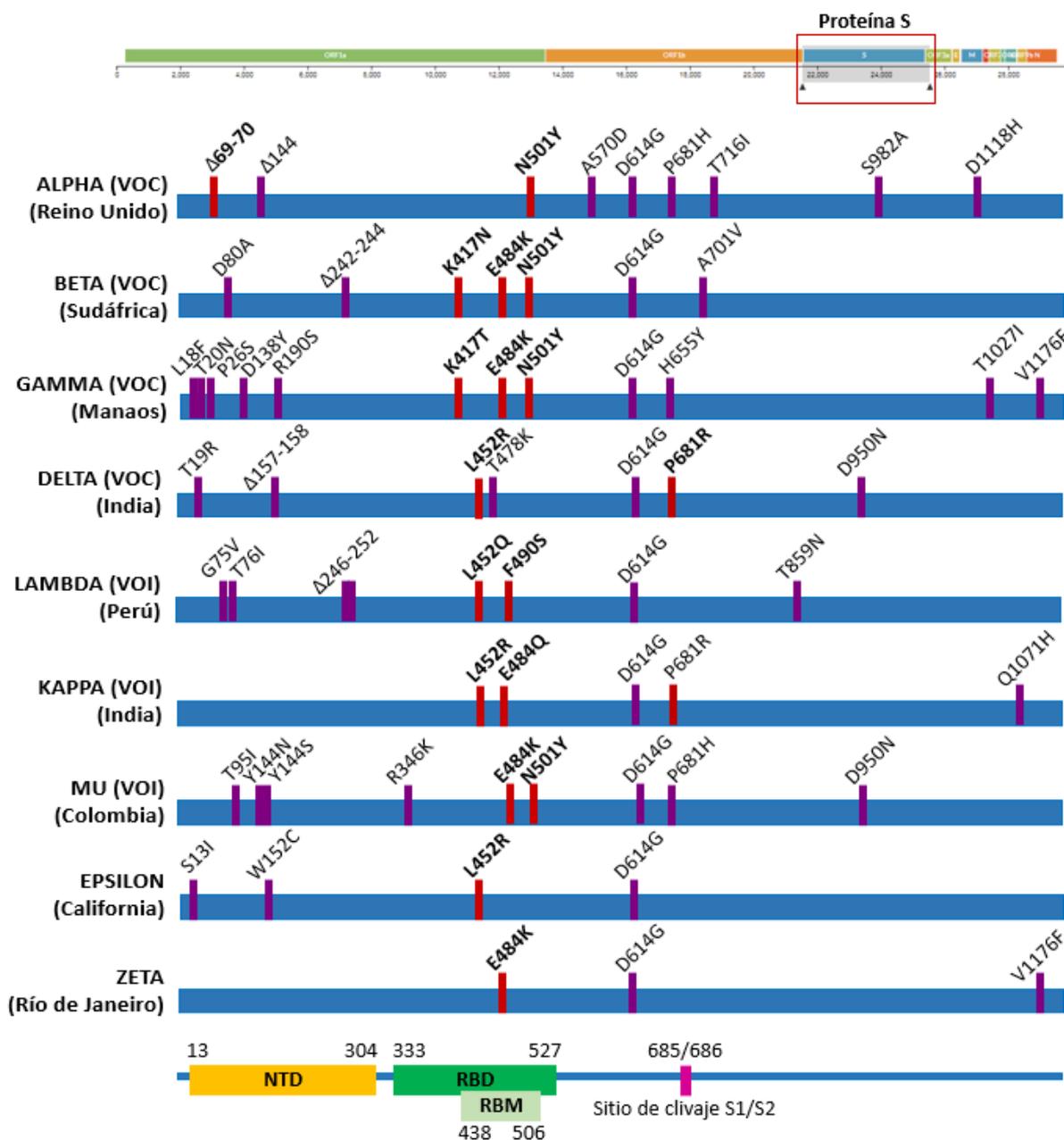


Figura 1. Representación de los cambios aminoacídicos en el gen S del SARS-CoV-2 de algunas variantes y linajes de interés epidemiológico. Los cambios indicados en rojo corresponden a los de mayor impacto potencial sobre la biología viral o la neutralización por anticuerpos. Entre paréntesis se indica el país o ciudad de las primeras detecciones. En la parte inferior se esquematizan las regiones del dominio N terminal (NTD), dominio de unión al receptor (RBD), motivo de unión al receptor (RBM) y el sitio de clivaje por furinas S1/S2 (19,20).

Aún no se conocen las causas de este comportamiento, sin embargo, algunos estudios -realizados con un limitado número de muestras- sugieren que esta variante se asociaría con una infección más prolongada o con mayor persistencia del ARN del SARS-CoV-2 que la infección causada por las variantes de circulación previa (28,29). A su vez, también se observaron valores significativamente más bajos de Ct en RT-PCR de muestras de hisopados nasofaríngeos con esta variante en comparación con muestras de individuos infectados por otros linajes, lo que sugiere de manera indirecta una asociación de esta variante con mayor carga viral (29–31).

Desde principios del 2020, esta variante impulsó la segunda ola en distintos países y se volvió dominante al poco tiempo desde su detección inicial (8-10 semanas), reemplazando a los linajes de

la primera ola. Al momento de la presente revisión, se encuentra en baja proporción en co-circulación con otras variantes de preocupación como Gamma en América del Sur (con casos a la baja dentro de la segunda ola), o con Delta, que la ha desplazado en la mayoría de los países de Europa, Asia y América del Norte -donde era predominante-, impulsando nuevas olas de contagios (Figura 2).

2.2 Variante Beta (linaje B.1.351, Sudáfrica)

La variante Beta (linaje B.1.351) emergió en Sudáfrica después de la primera ola epidémica en julio-agosto de 2020 en la bahía Nelson Mandela, un área metropolitana fuertemente afectada, ubicada en la costa de la provincia de Eastern Cape. Se extendió rápidamente, convirtiéndose en unas semanas en el linaje dominante en las provincias de Eastern Cape y Western Cape (32).

Se ha sugerido que podría presentar mayor nivel de transmisión y asociarse con mayor severidad que variantes de la primera ola (21,27,33,34). Al momento de la presente revisión, se encuentra en muy baja proporción en países donde ha circulado -en mayor o menor medida- hasta el ingreso de Delta, como en Sudáfrica y Botsuana (únicos países donde era dominante), o Bangladesh, Catar, Malasia y Francia.

2.3 Variante Gamma (linaje P.1, Manaus)

Esta variante ha sido asociada a una mayor tasa de transmisión y rápida propagación, respecto de variantes de la primera ola (21,35,36). Resultados iniciales en base a modelos matemáticos que contemplan distintos factores estimaron que P.1 podría ser 2,0 veces más transmisible (50% BIC = 1,7-2,4) (36), aunque como puede observarse, estas estimaciones presentaron amplios intervalos de confianza y dependen de las condiciones incluidas en los modelos.

Así mismo, resultados preliminares sugieren una correlación entre la infección por esta variante y mayor carga viral en base a niveles de ARN en hisopados nasofaríngeos, estimados a partir de valores de Ct observados en las RT-PCRs (37,38). Por otro lado, hay una creciente evidencia de una asociación de la infección por esta variante y una mayor severidad de la COVID-19 (27,37,39,40).

Esta variante se asoció con una rápida propagación: al momento de su primera detección a principios de diciembre de 2020 ya se encontraba en más del 10% de las infecciones de Manaus, estado de Amazonas, Brasil, para convertirse en mayoritaria durante la última semana de diciembre 2020 y alcanzar el 73-87% de las nuevas infecciones en las primeras semanas de enero 2021 (36,38). Si bien hasta el momento al menos 86 países han reportado su ingreso, sólo en países de América del Sur llegó a ser la variante predominante de la segunda ola (primer semestre del 2021).

Al momento de la presente revisión, continúa su predominancia en la mayoría de los países sudamericanos, con excepción de Colombia (donde predomina el linaje B.1.621) y de Perú (donde predomina Lambda, especialmente en la región andina y costera) (9,41). En el resto, Gamma es la variante mayoritaria y co-circula con la variante Lambda, como ocurre en Argentina y Chile (4,42), o con la variante Delta, como ocurre en algunos estados del Sur y Sudeste de Brasil, especialmente Río de Janeiro, San Pablo y Río Grande do Sul, donde Gamma era predominante hasta el reciente ingreso de Delta (8,43).

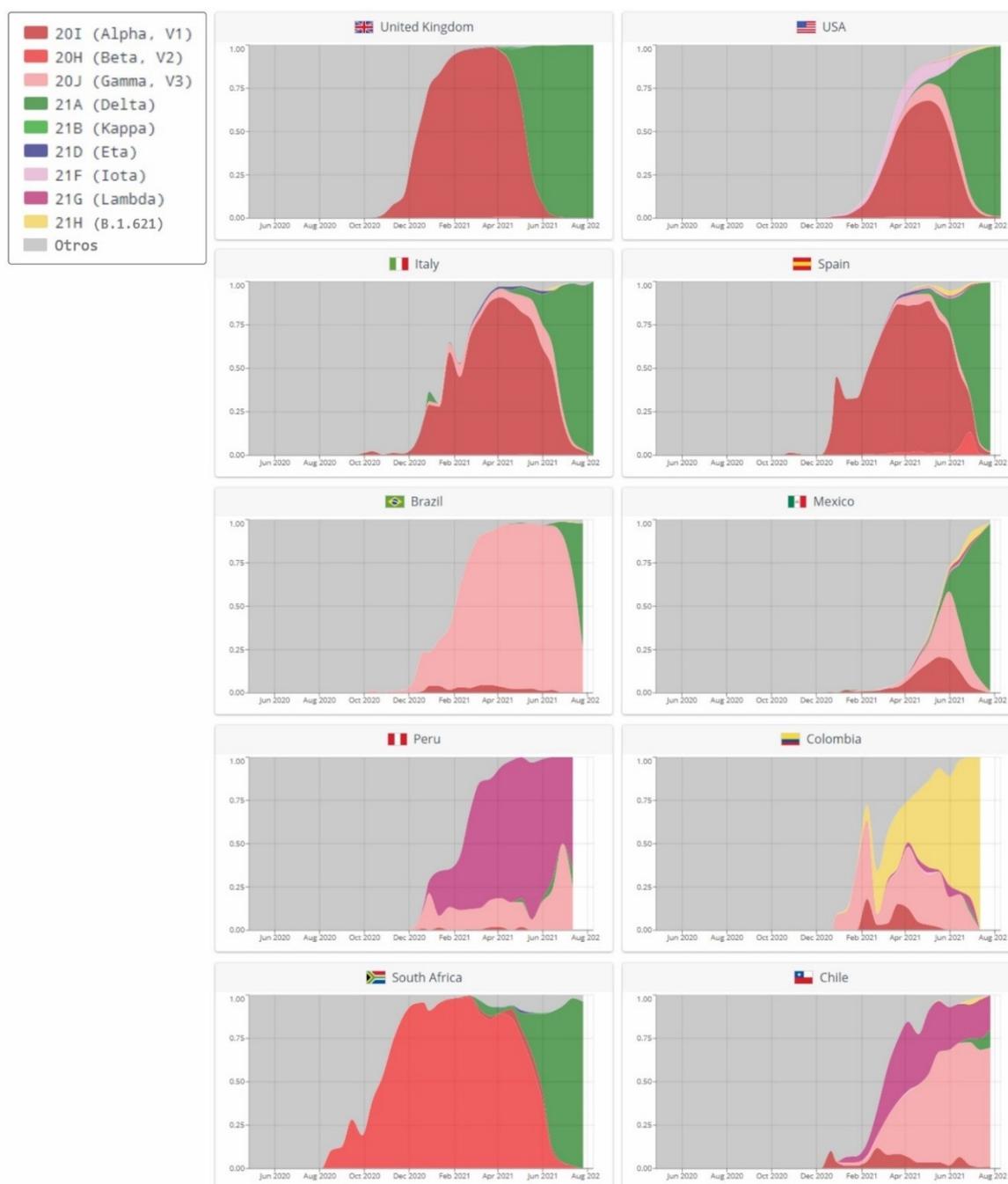


Figura 2. Dinámica de circulación de variantes medida desde la proporción del número total de secuencias reportadas en GISAID (no casos) a lo largo del tiempo para algunos países seleccionados. Los recuentos de secuencia se agrupan en intervalos de 2 semanas, y la fecha que se muestra en el eje horizontal es el inicio del período de dos semanas. Adaptado en base al análisis implementado en: <https://covariants.org/per-country>

2.4 Variante Delta (linaje B.1.617.2, India)

El linaje B.1.617 emergió originalmente en octubre del 2020 en India, donde fue asociado a importantes brotes epidemiológicos y una crisis sanitaria. Eventualmente la OMS lo designó como VOI en abril del 2021. Este linaje comprende varios sublinajes: B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3, que difieren ligeramente en sus mutaciones características. Los dos primeros se identificaron por primera vez a fines del 2020, y mostraron un gran aumento de su frecuencia en diversas regiones de India. En mayo de 2021, de acuerdo con la trayectoria epidemiológica en India, replicada en Reino Unido y a diversos resultados experimentales asociados a algunos de estos sublinajes, la OMS clasificó al linaje

B.1.617.2 como variante de preocupación (Delta) y al linaje B.1.617.1 como variante de interés (Kappa).

La variante Delta está asociada con mayor transmisión que los linajes de la primera ola y mayor transmisión que las otras VOCs (21,44). Se encuentran en desarrollo diversos estudios para entender las bases moleculares de este comportamiento.

Se ha observado que Delta tendría mayor *fitness* replicativo en cultivo que la variante Alpha y se ha sugerido que este comportamiento se debería principalmente a su constelación de mutaciones en la región que codifica para la *Spike* (45). Esta variante posee al menos dos mutaciones en esta región que se han asociado con un impacto fenotípico: L452R y P681R. L452R se ha identificado además en la variante Epsilon, donde se la ha asociado con una mayor transmisibilidad, una reducción en la neutralización por algunos anticuerpos monoclonales y una reducción moderada en la neutralización en sueros post-vacunación (46). En ensayos de competición, se ha observado que Delta tendría mayor *fitness* replicativo en cultivo que la variante Alpha. P681R es una mutación que aumentaría la eficiencia de clivaje de las subunidades S1/S2 mediado por furinas -por su localización en la posición adyacente a este sitio de clivaje- y se ha sugerido que, al menos en el contexto de la constelación de mutaciones de Delta, conferiría un mayor poder fusogénico a la proteína S, lo que resultaría en una entrada más eficiente del virus a célula y mayor capacidad de propagación del virus por pasajes célula-célula (45,47,48).

Es importante destacar que mutaciones en las posiciones 484 y 681 de la *Spike* han sido detectadas en otras variantes de interés y preocupación. Por un lado, la mutación E484K es característica de Gamma, Beta y Zeta, y la E484Q está presente en la variante Kappa. Por otro lado, la mutación P681H está presente en la variante Alpha, y la P681R no es exclusiva de Delta, se encuentra en otras variantes como Kappa y otros linajes que no han presentado esta característica de alta transmisión tan manifiesta, por lo que la mayor transmisibilidad de Delta podría no asociarse a este marcador en forma exclusiva. En este sentido, algunos estudios también han sugerido que esta mutación en forma aislada no produciría un aumento de la infectividad ni del poder fusogénico (49,50).

Al momento de la presente revisión, esta variante ha ingresado a más de 163 países a nivel mundial, y en aquellos donde se ha establecido en circulación en forma comunitaria, como varios países de Europa, Asia, América del Norte, África y Oceanía, ha desplazado a las variantes que se encontraban como predominantes antes de su ingreso (variantes Alpha y Beta) (Figura 2).

La dinámica de propagación de esta variante fue similar en todos los países donde ingresó y se estableció: se ha caracterizado por un período aproximado de dos a cuatro semanas de detecciones esporádicas hasta que alcanzó el 1-5 % de los casos, al mes superó el 50% y en seis a ocho semanas alcanzó frecuencias mayores al 90% de las nuevas infecciones. Es decir, desde su detección minoritaria en casos de transmisión local sin nexo epidemiológico con casos importados, Delta se ha tornado predominante y con un desplazamiento casi total de otras variantes circulantes en el término aproximado de seis a ocho semanas.

Además, en países como Reino Unido, Estados Unidos e Israel se observó que en una primera instancia la variante ingresó principalmente en población no vacunada (o con esquemas incompletos) y de menor edad, y después se propagó al resto de la población (51–53).

Con relación a las características clínicas, las infecciones por Delta se asociarían con mayor carga viral y menor tiempo hasta la positividad de la RT-PCR que la variante Alpha y los linajes de la primera ola (54,55). A su vez, resultados de estudios realizados en Inglaterra, Escocia y Canadá sugieren que Delta presentaría mayor riesgo de admisión hospitalaria (56–58), mayor riesgo de ingreso a unidades de cuidados intensivos y mayor riesgo de muerte respecto a las otras VOCs (58).

Por último, se encontró que los individuos vacunados que cursan una infección con Delta presentarían cargas virales similares a individuos no vacunados en hisopados nasofaríngeos (59–61), sin embargo los primeros resolverían la infección en menos tiempo y tendrían menor probabilidad de presentar virus infectivo que los individuos no vacunados (61,62).

2.5 Variante Lambda (linaje C.37, variante “andina”)

Esta variante corresponde al linaje C.37 (informalmente denominado “variante Andina”), ha sido detectado a finales del 2020 en Perú (63), donde es la variante prevalente hasta el momento. También se encontró en alta proporción en Chile y Argentina donde actualmente se encuentra en co-circulación con la variante Gamma (Figura 2).

Se caracteriza por mutaciones en la proteína *Spike*, entre ellas la delección del247/253, y las mutaciones L452Q, F490S y T859N. Algunas de estas mutaciones tendrían implicancias fenotípicas, como un aumento de la infectividad y aumento de la resistencia a los anticuerpos neutralizantes (18,64,65).

2.6 Variante Mu (linaje B.1.621)

Este linaje fue identificado originalmente en Colombia en enero del 2021 y recientemente clasificado por la OMS como una VOI. A finales de julio representaba en ese país el 80% de los casos (Figura 2). Ha sido detectada en al menos 39 países, incluyendo en Latinoamérica a Argentina, Chile, Brasil, Ecuador, Perú y Venezuela.

Se caracteriza por mutaciones en la proteína *Spike*, entre ellas algunas relevantes compartidas por algunas VOCs y VOIs, y con importantes implicancias fenotípicas a nivel de infectividad y evasión/escape inmune como N501Y, E484K y P681H.

2.7 Mutación E484K en la proteína *Spike*

Se encuentra presente en las variantes Beta, Gamma y Zeta, y además resulta una mutación emergente de muy reciente aparición en otros linajes. Su descripción es relevante en forma independiente a la variante en la que se encuentre dado que se asoció con resistencia a la neutralización por anticuerpos monoclonales, sueros de convalecientes y de vacunados (10–13,16).

3. Impacto de las variantes sobre la capacidad neutralizante de sueros y la efectividad vacunal

Una de las características preocupantes de la emergencia de variantes virales con mutaciones en la región que codifica para la proteína *Spike*, el inmunógeno seleccionado en la mayoría de los desarrollos vacunales, es su potencial impacto en el reconocimiento por los efectores de la respuesta inmunitaria desarrollada frente a la vacunación o frente a la infección natural por virus de la primera ola. Por este motivo, las estrategias para abordar estos estudios abarcan desde ensayos de neutralización con sueros de individuos convalecientes o vacunados hasta estudios de efectividad vacunal sobre poblaciones expuestas a la circulación de las distintas variantes. Para un detalle exhaustivo sobre los estudios de neutralización y efectividad vacunal para todas las variantes de

preocupación, se sugiere consultar el *COVID-19 Weekly Epidemiological Update* semanal de la OMS (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>) y la recopilación de *VIEW-hub Resources page* (<https://view-hub.org/resources>).

Hasta el momento, hay pocos estudios que estimen la efectividad vacunal para las principales variantes que circulan en Latinoamérica en forma separada, y específicamente no hay ninguno sobre algunas de alta prevalencia como Lambda (Tabla 1). Sin embargo, y a pesar de que existe una amplia heterogeneidad entre los estudios, en ellos se puede observar que la efectividad, como es de esperarse, es mayor para la prevención de las muertes y cursos más severos, y disminuye para la prevención de las infecciones sintomáticas frente a las nuevas variantes.

Para la variante Gamma, los ensayos con pseudovirus o con aislamientos virales mostraron reducciones de la neutralización respecto al SARS-CoV-2 de inicios del brote (linaje A o B, sin la mutación D614G en *Spike*) oscilando entre 3,1 a 13,8 veces para sueros de convalecientes o individuos vacunados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V), Coronavac (SinoVac), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna) (13,64,66–70), mientras que se observaron reducciones de la neutralización de 2,8-5,9 respecto a virus de linaje B.1 (con la mutación D614G en *Spike*) para sueros de individuos vacunados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V) o Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) (66,71). Es importante destacar que además se observó un aumento en la potencia de la neutralización con el paso del tiempo para individuos vacunados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V), posiblemente asociado con la maduración de la respuesta humoral (66).

Respecto a los estudios de efectividad, se observó que las vacunas Coronavac (SinoVac) y ChAdOx1 (AstraZeneca), de amplia aplicación en Latinoamérica, ofrecen niveles de efectividad para la prevención de las muertes por la COVID-19 del 70% y 90% con sus esquemas completos, respectivamente, en uno de los grupos con mayor riesgo de enfermedad severa (adultos mayores a 60 años) (Tabla 1). Por lo tanto, a pesar de observarse reducciones significativas en la capacidad neutralizante de sueros de convalecientes o vacunados, los niveles de protección por vacunación resultan altamente satisfactorios, aunque teniendo en cuenta que en términos generales se ha observado un aumento significativo de la efectividad frente a los casos severos, hospitalizaciones y muertes, se destaca la importancia de completar los esquemas de vacunación para una protección mayor.

Para la variante Lambda, los ensayos con pseudovirus o con aislamientos virales mostraron reducciones de la neutralización respecto a virus de linaje B.1 (con la mutación D614G en *Spike*) de entre 1,5 a 6,1 veces para sueros de convalecientes o individuos vacunados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) o Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) (18,65,66,72), y reducciones de 2,3 veces respecto al virus ancestral (sin la mutación D614G) para sueros de individuos vacunados con Coronavac (SinoVac) (64).

Por último, los ensayos frente a la variante Delta mostraron una disminución de la neutralización de 2,5 a 11,3 veces (respecto a linaje B) o de 1,6 a 7,4 veces (respecto al linaje B.1) para sueros de convalecientes de la primera ola o de vacunados con Gam-COVID-Vac (Sputnik V), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 (AstraZeneca) o Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) (66,67,71–75).

Con relación a la efectividad vacunal, los estudios realizados hasta el momento mostraron una alta efectividad para la protección frente a la enfermedad severa, hospitalizaciones y muerte a causa de la infección por la variante Delta, con valores mayores al 80-90% para individuos con esquemas completos, y mayores al 70% para individuos con inmunización parcial, para las vacunas ChAdOx1 (AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) (Tabla 1). En cambio, se observó una efectividad vacunal disminuida para la prevención de las

infecciones sintomáticas por esta variante, especialmente en los casos de esquemas parciales de vacunación.

Por último, según los datos disponibles hasta el momento, todas las vacunas que se encuentran en aplicación en Latinoamérica presentarían niveles satisfactorios de efectividad para la prevención de los casos severos, las hospitalizaciones y muertes causadas por la COVID-19, tanto frente a los linajes que han circulado desde los inicios de la pandemia como a las variantes y linajes de más reciente aparición. Sin embargo, el escenario dinámico de circulación de variantes y las particularidades de la epidemiología regional refuerzan la necesidad de la realización de estudios locales para conocer en profundidad tanto los virus circulantes como su impacto sobre las estrategias de vacunación y políticas sanitarias de nuestra región.

4. Discusión y Conclusiones

A nivel internacional la situación actual de variantes refleja el avance sostenido de la VOC Delta, impulsando nuevas olas de infecciones en gran parte del mundo. Por otro lado, América del Sur exhibe un paisaje excepcional de variantes. La emergencia de Gamma en Brasil y Lambda en Perú sin dudas han marcado el particular panorama de variantes actual. A diferencia de lo observado en Europa o América del Norte donde Delta ha remplazado a la variante dominante Alpha, la segunda ola de COVID-19 en nuestra región ha estado impulsada principalmente por la variante Gamma, dominante en Brasil, Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay, entre otros países. Así mismo Lambda, predominante en Perú, se ha extendido en la región de América del Sur llegando a representar al menos el 15-20% de los casos en Argentina y Chile. En este contexto, y en un período de transición a nivel epidemiológico, la región empieza a afrontar el ingreso de Delta en un equilibrio dinámico de tensión entre la evolución viral, la inmunidad adquirida de la población asociada a la segunda ola, y la asimetría en las campañas de vacunación y en las políticas sanitarias regionales. Independientemente de la incertidumbre asociada a la proyección de escenarios de variantes, la incipiente circulación comunitaria de Delta en diversos países de la región, y los últimos reportes de vigilancia que indican un rápido aumento de frecuencia y desplazamiento de otras variantes principalmente en Brasil, como así también en Chile, empiezan a trazar un escenario de un eventual dominio de Delta en América del Sur. Frente a este probable horizonte, teniendo en cuenta las propiedades biológicas distintivas de la variante Delta como su alta transmisibilidad, su asociación con aumento de probabilidades de hospitalización y con procesos de evasión/escape inmune, se hace imprescindible el avance inmediato de los procesos de inmunización de la población y de la implementación de políticas de salud integrales orientadas al manejo eficiente de la pandemia para disminuir el impacto sanitario, social y económico de la tercera ola en la región.

Tabla 1. Estudios de efectividad vacunal para las principales vacunas de aplicación en Latinoamérica respecto a las variantes Gamma y Delta.

Variante	Vacuna	Resultado evaluado	Efectividad vacunal (%) ¹		Población	Referencia
			1ra Dosis (IC 95%)	2da Dosis (IC 95%)		
Gamma	ChAdOx1 (AstraZeneca)	Infección sintomática	33,4 (26,4-39,7)	77,9 (69,2-84,2)	Adultos > 60 años (San Pablo, Brasil)	(76)
		Hospitalización	55,1 (46,6-62,2)	87,6 (78,2-92,9)		
		Muerte	61,8 (48,9-71,4)	93,6 (81,9-97,7)		
	Coronavac (SinoVac)	Infección sintomática	10,5 (-4,4-23,3)	41,6 (26,9-53,3)	Adultos > 70 años (San Pablo, Brasil)	(77)
		Hospitalización	18,5 (-1,0-34,2)	59,0 (44,2-69,8)		
		Muerte	31,6 (7,1-49,7)	71,4 (53,7-82,3)		
	Coronavac (SinoVac)	Infección sintomática	35,1 (-6,6-60,5)	-	Trabajadores de la salud (Manaos, Brasil)	(78)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna)	Infección sintomática	61 (45-72)	-	Adultos > 70 años (Columbia Británica, Canadá)	(79)	
Delta	ChAdOx1 (AstraZeneca)	Infección (todos los cursos)	18 (9-25)	60 (53-66)	Población general (Escocia)	(56)
	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Infección (todos los cursos)	30 (17-41)	79 (75-82)		
	ChAdOx1 (AstraZeneca)	Hospitalización	71 (51-83)	92 (75-97)	Población general que fue hospitalizada (Reino Unido)	(80)
	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Hospitalización	94 (46-99)	96 (86-99)		
	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Infección sintomática	56 (45-64)	87 (64-95)	Población general (Canadá)	(81)
		Hospitalización o muerte	78 (65-86)	—		
	mRNA-1273 (Moderna)	Infección sintomática	72 (57-82)	—		
		Hospitalización o muerte	96 (72-99)	—		
	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Infección sintomática	35,6 (22,7-46,4)	88,0 (85,3-90,1)	Individuos > 16 años (Reino Unido)	(82)
	ChAdOx1 (AstraZeneca)	Infección sintomática	30,0 (24,3-35,3)	67,0 (61,3-71,8)		
	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Infección	65,5 (40,9-79,9)	59,6 (50,7-66,9)	Población general (Catar)	(83)
		Infección sintomática	76,3 (46,7-90,7)	56,1 (41,4-67,2)		
		Enfermedad severa, crítica o muerte	100,0 (IC omitido por ausencia de casos)	97,3 (84,4-99,5)		
mRNA-1273 (Moderna)	Infección	79,7 (60,8-89,5)	86,1 (78,0-91,3)			
	Infección sintomática	85,7 (62,7-95,7)	85,8 (70,6-93,9)			
	Enfermedad severa, crítica o muerte	100,0 (IC omitido por ausencia de casos)	100,0 (IC omitido por ausencia de casos)			
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Hospitalización	—	81 (68-88)	Población general (San Petersburgo, Rusia)	(84)	

¹Los estudios estiman la efectividad vacunal (VE) mediante distintos métodos por lo que su comparación directa requiere precaución. La intensidad de los colores verdes asociados a las VE representa rangos de 50-69%, 70-90%, >90% (de menor a mayor intensidad de color).

Contribuciones de los autores

Carolina Torres fue responsable del análisis de datos, interpretación de resultados y redacción del borrador inicial. Humberto Debat y Mariana Viegas contribuyeron a la redacción y la edición final del artículo. Todos los autores revisaron y aprueban la versión final del texto.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Proyecto IP COVID-19 N°08, Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Argentina.

5. Referencias

1. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
2. World Health Organization. COVID-19 Weekly epidemiological update - Edition 55, published 31 August 2021. 2021.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Informe vigilancia genómica SE 32 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/informacion-epidemiologica/agosto-2021>
4. Instituto de Salud Pública Chile. INFORME DE VARIANTES SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Available from: https://vigilancia.ispch.gob.cl/app_direct/varcovid/
5. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Secretario de Salud hace llamado a vacunarse para controlar variante Delta en Bogotá [Internet]. 2021. Available from: <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/2021/08/05/secretario-de-salud-hace-llamado-a-vacunarse-para-controlar-variante-delta-en-bogota/>
6. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. Variante Delta con transmisión comunitaria en Asunción y Central [Internet]. 2021. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/portal/23677/variante-delta-con-transmision-comunitaria-en-asuncion-y-central.html>
7. Ministerio de Salud Pública Ecuador. MSP intensifica acciones frente a nuevos casos de la variante Delta en el país [Internet]. 2021. Available from: <https://www.salud.gob.ec/msp-intensifica-acciones-frente-a-nuevos-casos-de-la-variante-delta-en-el-pais/>
8. COVID-19 RF de ômicas na. CORONA-ÔMICA-RJ: identificação e caracterização de determinantes virais e do hospedeiro na COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <http://www.corona-omica.rj.lncc.br/#/resultados>
9. Perú IN de S. COVID-19 Secuenciamiento Genético del Virus SARS-COV-2 en Perú [Internet]. Available from: <https://web.ins.gob.pe/es/covid19/secuenciamiento-sars-cov2>
10. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. Marsh M, van der Meer JWM, Montefiore D, editors. *Elife* [Internet]. 2020;9:e61312. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.61312>
11. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007>

12. Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Aug 21;369(6506):1014 LP – 1018. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
13. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St. Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* [Internet]. 2021 Apr 29;184(9):2372-2383.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
14. Liu H, Zhang Q, Wei P, Chen Z, Aviszus K, Yang J, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. *Cell Res* [Internet]. 2021;31(6):720–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00496-8>
15. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Hopkins S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* [Internet]. 2021;2020.12.30.20249034. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
16. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-MM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, et al. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2021 Mar;29(3):477-488.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.014>
17. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* [Internet]. 2020;182(5):1295-1310.e20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012>
18. Tada T, Zhou H, Dcosta BM, Samanovic MI, Mulligan MJ, Landau NR. SARS-CoV-2 Lambda Variant Remains Susceptible to Neutralization by mRNA Vaccine-elicited Antibodies and Convalescent Serum. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.02.450959. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.450959>
19. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):215–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
20. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* [Internet]. 2020 Apr;176:104742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
21. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021;26(24). Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>
22. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* (80-) [Internet]. 2021;372(6538):eabg3055. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
23. Grabowski F, Preibisch G, Giziński S, Kocharczyk M, Lipniacki T. Sars-cov-2 variant of concern 202012/01 has about twofold replicative advantage and acquires concerning mutations. *Viruses* [Internet]. 2021;13(3):1–16. Available from: <https://doi.org/10.3390/v13030392>
24. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;55(21):1–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00290-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00290-5)

25. 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* [Internet]. 2021;372:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
26. 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* [Internet]. 2021;26(11):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
27. 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* [Internet]. 2021;26(16):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>
28. Kissler S, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute. *Harvard.edu* [Internet]. 2021; Available from: <https://dash.harvard.edu/handle/1/37366884>
29. Calistri P, Amato L, Puglia I, Cito F, Di Giuseppe A, Danzetta ML, et al. Infection sustained by lineage B.1.1.7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;105:753–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.005>
30. Couzens A, Murrell I, Gifford L, Johns B, Pheasant K, Turner L, et al. Higher Relative Viral Load Excretion Determined by Normalised Threshold Crossing Value in Acute Cases infected with the B.1.1.7 Lineage VOC 202012/01 (Using S gene target failure as a Proxy) When Compared to other Circulating Lineages in Wales. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.04.02.21254832. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.21254832>
31. Kidd M, Richter A, Best A, Mirza J, Percival B, Mayhew M, et al. S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR. *J Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab082>
32. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* [Internet]. 2021;592(7854):438–43. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>
33. Pearson CA, Russell TW, Davies NG, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, Edmunds WJ, et al. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. Preprint [Internet]. 2021;50:1–4. Available from: <https://cran.r-project.org/package=wpp2019%0Ahttps://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
34. Jassat W, Mudara C, Ozougwu L, Tempia S, Blumberg L, Davies M-A, et al. Increased mortality among individuals hospitalised with COVID-19 during the second wave in South Africa. *medRxiv* [Internet]. 2021;45(limit 3500):2021.03.09.21253184. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253184>
35. Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, Da Silva RLP, Canton O, et al. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.03.03.21252706. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252706>
36. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* (80-) [Internet]. 2021 May 21;372(6544):815 LP – 821. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
37. Martins AF, Zavascki AP, Wink PL, Volpato FCZ, Monteiro FL, Rosset C, et al. Detection of SARS-CoV-2 lineage P.1 in patients from a region with exponentially increasing hospitalisation rate, February 2021, Rio Grande do Sul, Southern Brazil. *Eurosurveillance*

- [Internet]. 2021;26(12):0–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.2100276>
38. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado A de L, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(7):1230–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>
 39. Freitas ARR, Beckedorff OA, Cavalcanti LP de G, Siqueira AM, Castro DB de, Costa CF da, et al. A emergência da nova variante P.1 do SARS-CoV-2 no Amazonas (Brasil) foi temporalmente associada a uma mudança no perfil da mortalidade devido a COVID-19, segundo sexo e idade. *Scielo Prepr* [Internet]. 2021;1–20. Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2030>
 40. de Oliveira MHS, Lippi G, Henry BM. Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.24.21254046. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.24.21254046>
 41. 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* [Internet]. 2021;105038. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105038>
 42. Torres C, Mojsiejczuk L, Acuña D, Alexay S, Amadio A, Aulicino P, et al. Surveillance of SARS-CoV-2 variants in Argentina: detection of Alpha, Gamma, Lambda, Epsilon and Zeta in locally transmitted and imported cases. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.19.21260779. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260779>
 43. Fiocruz RG. Vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil [Internet]. 2021. Available from: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard/>
 44. Health EP. Risk assessment for SARS-CoV-2 variant: Delta (VOC-21APR-02, B.1.617.2) - 8 July 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1000661/8_July_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_DELTA_02.00-1.pdf
 45. Liu Y, Liu J, Johnson BA, Xia H, Ku Z, Schindewolf C, et al. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.12.456173. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.456173>
 46. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.07.21252647. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>
 47. Peacock TP, Sheppard CM, Brown JC, Goonawardane N, Zhou J, Whiteley M, et al. The SARS-CoV-2 variants associated with infections in India, B.1.617, show enhanced spike cleavage by furin. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.05.28.446163. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.28.446163>
 48. Saito A, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Irie T, Shirakawa K, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation enhances and accelerates viral fusion. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.17.448820. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>
 49. Zhang J, Xiao T, Cai Y, Lavine CL, Peng H, Zhu H, et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 Delta variant. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.17.456689. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.17.456689>
 50. Lubinski B, Frazier LE, Phan MVT, Bugembe DL, Tang T, Daniel S, et al. Spike protein

- cleavage-activation mediated by the SARS-CoV-2 P681R mutation: a case-study from its first appearance in variant of interest (VOI) A.23.1 identified in Uganda. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.30.450632. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.30.450632>
51. Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters CE, Ainslie KE, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react1_r13_final_preprint_final.pdf
 52. Kates J, Dawson L, Rouw A, Anderson E, Michaud J, Singer N. COVID-19 Vaccine Breakthrough Cases: Data from the States [Internet]. 2021. Available from: <https://www.kff.org/policy-watch/covid-19-vaccine-breakthrough-cases-data-from-the-states/>
 53. Our World in Data. Israel: Confirmed COVID-19 cases by age group [Internet]. 2021. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/israel-covid-19-cases-by-age?time=2021-05-15..latest>
 54. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.07.21260122. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.07.21260122>
 55. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston D, Li M, et al. Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant is Associated with Higher Infectious Virus Loads Compared to the Alpha Variant in both Unvaccinated and Vaccinated Individuals. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.15.21262077. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.15.21262077>
 56. Sheikh A, McMenemy J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10293):2461–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
 57. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Aug 29; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)
 58. Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.05.21260050. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21260050>
 59. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann PJ, Segaloff HE, Kocharian A, et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.31.21261387. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>
 60. Brown CM, Vostok J, Johnson H, Burns M, Gharpure R, Sami S. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections , Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections , Associated with Large Public Gatherings —. *Mmwr* [Internet]. 2021;70:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>
 61. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 variants in vaccinated and unvaccinated individuals. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.02.16.21251535. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251535>
 62. Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, Ijpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.20.21262158. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>

63. Romero PE, Dávila-Barclay A, Salvatierra G, González L, Cuicapuza D, Solis L, et al. The Emergence of SARS-CoV-2 Variant Lambda (C.37) in South America. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.26.21259487. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.26.21259487>
64. Acevedo ML, Alonso-Palomares L, Bustamante A, Gaggero A, Paredes F, Cortés CP, et al. Infectivity and immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of interest Lambda. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.28.21259673. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259673>
65. Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Yamasoba D, Butlertanaka EP, Tanaka YL, et al. SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits higher infectivity and immune resistance. bioRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.28.454085. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.454085>
66. Lopez Ledesma MMG, Sanchez L, Ojeda DS, Rouco SO, Rossi AH, Varese A, et al. Temporal Increase in Neutralization Potency of SARS-CoV-2 Antibodies and Reduced Viral Variant Escape after Sputnik V Vaccination. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.22.21262186. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.22.21262186>
67. Gushchin VA, Dolzhikova I V, Shchetinin AM, Odintsova AS, Siniavin AE, Nikiforova MA, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants [Internet]. Vol. 9, Vaccines. 2021. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines9070779>
68. Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Brunetti NS, Toledo-Teixeira DA, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. The Lancet Microbe [Internet]. 2021 Aug 30; Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00129-4)
69. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. bioRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.01.433466. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>
70. Rodríguez R, Caeiro JP, Juri H, Pizzi R, Gallego S, Blanco S, et al. Evaluacion de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a la vacuna Sputnik V en una cohorte en Córdoba y evaluación de las propiedades neutralizantes de anticuerpos naturales y vacunales frente a la variante Manaos. 2021 [Internet]. 2021. Available from: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/05/Resultados-vacuna-cohorte-14-y-42-días.-Respuesta-de-ac.-a-Manaos.-14.05.2021-logos.pdf>
71. Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, van der Vlugt R, Schouten T, et al. Ad26.COV2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern. bioRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.01.450707. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.450707>
72. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, Dcosta BM, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. bioRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.19.452771. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.452771>
73. Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Mishra S, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication, sensitivity to neutralising antibodies and vaccine breakthrough. bioRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.05.08.443253. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>
74. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. Cell [Internet]. 2021 Aug 5;184(16):4220-4236.e13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020>
75. Davis C, Logan N, Tyson G, Orton R, Harvey W, Haughney J, et al. Reduced neutralisation of

- the Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 variant of concern following vaccination. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.23.21259327. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.23.21259327>
76. Hitchings MDT, Ranzani OT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of the ChAdOx1 vaccine in the elderly during SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Brazil. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.07.19.21260802. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260802>
 77. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. BMJ [Internet]. 2021 Aug 20;374:n2015. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2015>
 78. Hitchings MDT, Ranzani OT, Scaramuzzini Torres MS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.04.07.21255081. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255081>
 79. Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajek N, Tyson JR, Galanis E, et al. Single-dose mRNA Vaccine Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Including Alpha and Gamma Variants: A Test-negative Design in Adults 70 Years and Older in British Columbia, Canada. Clin Infect Dis [Internet]. 2021 Jul 9; Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab616>
 80. Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant [Internet]. 2021. Available from: https://media.tghn.org/articles/Effectiveness_of_COVID-19_vaccines_against_hospital_admission_with_the_Delta_B_G6gnnqJ.pdf
 81. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.28.21259420. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>
 82. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med [Internet]. 2021 Jul 21;385(7):585–94. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>
 83. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HA Al, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.11.21261885. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>
 84. Barchuk A, Cherkashin M, Bulina A, Berezina N, Rakova T, Kuplevatskaya D, et al. Vaccine Effectiveness against Referral to Hospital and Severe Lung Injury Associated with COVID-19: A Population-Based Case-Control Study in St. Petersburg, Russia. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.18.21262065. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores aceptan que si el manuscrito es aceptado y publicado en el servidor SciELO Preprints, será retirado tras su retractación.