



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE POSGRADOS**  
**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**



**Epidemiología genómica de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020 -2022.**

Tesis para optar al grado de:  
Maestro (a) en Epidemiología

Autores:

Lic. Wilber Alexander Alvarado Osegueda

Lic. Oscar Guillermo Meléndez Sandoval

Asesor:

**Jazmín del Rocío López Castaneda MD. MPH. PhD.**

Ciudad Universitaria, 9 de noviembre de 2023

## AGRADECIMIENTOS

Oscar:

A mis padres, quienes son los pilares de mi vida, que me sostienen y me fortalecen día a día y que en muchas ocasiones han creído más en mí que yo mismo. No exagero al decir que sin ellos dos no hubiese podido completar este proceso académico, sin su apoyo económico, sus consejos, su consuelo, sus horas dedicadas a escucharme hablar de cosas que quizás no entendían. Gracias, papá y mamá, por brindarme todo su amor.

A mi prometida, mi mejor amiga, mi cómplice, la persona que más me conoce, la persona que más me entiende, la persona con quien puedo llorar y reír libremente, quien me motivaba día a día a hacer siempre lo mejor, a no rendirme, quien me recordaba que mi salud está siempre primero y que el descanso es parte del proceso, mi amor, Claudia. Gracias por siempre estar, mochi.

A todos mis familiares, mis hermanos y mis abuelos, mis tíos, tías y primos, que siempre estuvieron pendientes de mí y de mi proceso académico, que siempre creyeron en mí, que siempre mostraron interés en mí y en lo que hago. Gracias por su tiempo y por todo su cariño.

A nuestra asesora de tesis, por estar siempre disponible aun cuando pasa más ocupada que nosotros, quien desde que fue nuestra docente demostró ser más que una buena docente, una gran persona, siempre dispuesta ayudarnos y corregirnos de la mejor forma posible. Muchas gracias doctora.

A mis amigos, quienes siempre se alegran por mis pequeños triunfos, quienes siempre me celebraron mis pequeños pasos hacia adelante, quienes siempre mostraron interés por mí y por mi proceso, quienes siempre me entendieron cuando me quejaba y siempre me dieron un consejo atinado. Gracias amigos.

A mi compañero de tesis, mi amigo, Alex, que, teniendo múltiples responsabilidades en su casa y en su trabajo, no dejó de lado nunca nuestro proceso académico y jamás dejó de lado a sus amigos, a los que siempre ha tratado de darles una mano y yo no soy la excepción.

Gracias amigo mío.

Alex:

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento principalmente a dos personas extraordinarias que han sido mi fuente constante de inspiración y apoyo durante este arduo proceso.

A mi amada esposa, Violeta Eunice Peña, mi roca y compañera en esta travesía académica. Tu amor incondicional, paciencia y aliento constante han sido la fuerza impulsora detrás de cada paso que he dado. Tus sacrificios y comprensión han sido fundamentales para que este logro sea posible.

A mi querido hijo, Camilo Alexandre Alvarado Peña, quien ha llenado de luz y alegría cada día de este viaje. Tus risas y abrazos fueron mi motivación diaria, recordándome la importancia de este esfuerzo no solo para mí, sino también para el futuro que estamos construyendo juntos.

A mi familia, mis padres Gonzalo Alvarado y Sonia Osegueda, a mi abuelo, Oscar Flores, a mi abuela, mi viejita, María Elena Osegueda, que en paz descanses, a mi hermana, y sobrino, a mis suegros y cuñados, a toda mi familia por cuidarme, apoyarme y confiar en mí. A mis perros, Chowi y Rex, por desvelarse conmigo.

Mención especial para Ph.D Rafael Vivero, mentor y amigo, que por su apoyo, confianza y consejos, he seguido en este camino de ser hacer ciencia y ayudar a los demás. Gracias por todo.

Gracias, Violeta, por ser mi pilar, mi confidente y mi mayor admiradora. A ti, Camilo, por ser mi razón de ser y la inspiración que necesitaba para seguir adelante.

Este logro no solo es mío, sino de nuestra familia. Les dedico este trabajo con todo mi amor y gratitud.

## ACRÓNIMOS

- **COVID-19:** Enfermedad respiratoria contagiosa causada por el SARS-CoV-2
- **GISAID:** Iniciativa global para compartir todos los datos de influenza (por sus siglas en inglés).
- **PANGO o PANGOLIN:** Asignación filogenética de linajes de brotes globales con nombre (por sus siglas en inglés).
- **SARS-CoV-2:** Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2
- **VOC:** Variante de preocupación (por sus siglas en inglés).
- **VOI:** Variante de interés (por sus siglas en inglés).
- **VOHC:** Variante de máxima preocupación (por sus siglas en inglés).

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
1 Objetivos.....	8
1.1 General.....	8
1.2 Específicos.....	8
2 METODOLOGÍA.....	9
2.1 Tipo y diseño general del estudio.....	9
2.2 Lugar y periodo de la investigación.....	9
2.3 Definiciones operacionales.....	9
2.4 Universo de estudio, tipo y tamaño de muestra, criterios de inclusión y exclusión	10
2.5 Procedimientos para recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	10
2.5.1 Recolección de datos.....	10
2.5.2 Control de calidad de los datos.....	11
2.6 Plan de análisis de los resultados.....	11
2.6.1 Descripción demográfica.....	11
2.6.2 Clasificación de variantes de SARS-Cov-2 y diversidad genética.....	12
2.7 Programas para utilizar para análisis de datos.....	12
2.8 Consideraciones éticas en las investigaciones con sujetos humanos.....	13
3 RESULTADOS.....	14
<i>Descripción demográfica.....</i>	14
<i>Descripción genética de las variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador.....</i>	15
<i>Evolución espacio-temporal de SARS-CoV-2 en El Salvador.....</i>	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26

## RESUMEN

**1. Título de la investigación:** Epidemiología genómica de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020 -2022.

**2. Objetivo:** Caracterizar la epidemiología genómica de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020 -2022.

**3. Metodología:**

Se propone una investigación descriptiva de corte transversal donde se ha hecho un análisis secundario a la base de datos de uso libre de las secuencias genómicas de SARS-CoV-2 para El Salvador publicada en la plataforma GISAID. Se realizaron tablas y gráficos y se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la población en estudio. La diversidad filogenética de SARS-CoV-2 en El Salvador se midió. Para la clasificación de variantes se validó la identificación de las variantes del set de datos de GISAID (n= 704) usando el protocolo Pangolin v.3.1.7 usando el genoma de referencia de SARS-CoV-2 (NC\_045512.2). Se creó una representación del comportamiento espacio-temporal de las variantes mediante gráficos y mapas elaborados en RStudio v2023.03.1 y QGIS Desktop 3.28.3.

**4. Resultados:**

Se presenta una razón de masculinidad de 1:1.2 y la edad promedio es de 47 años (S = 21, IC95 % [45.48 – 48.75], prueba de normalidad AD p = 0.13, Rango = 104). El departamento del que procedieron más muestras secuenciadas fue San Salvador (n = 117, 17 %). se identificaron 7 variantes para El Salvador: Ómicron, Delta, Épsilon, Lambda, Alpha, Gamma y No VOI/VOC (Variantes de no interés o preocupación) y Ómicron es la variante con mayor representatividad (n = 382, 54 %). La dinámica espacio-temporal del virus muestra que hubo una sucesión de variantes dominantes a lo largo de la pandemia hasta que a principios de 2022 Ómicron fue la variante dominante.

**5. Conclusión:**

Se identifica una alta diversidad genética de variantes de SARS-CoV-2, encontrando hasta siete variantes del virus circulando en El Salvador. Destaca la variante Ómicron como la más prevalente en la población y la dominante tras múltiples fluctuaciones a lo largo del tiempo.

**6. Recomendación:**

Continuar con el monitoreo y secuenciación genómica de las muestras de SARS-CoV-2 en El Salvador y mejorar la recolección de información demográfica y epidemiológica.

## INTRODUCCIÓN

El COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, ha sido una pandemia global que ha afectado a millones de personas en todo el mundo, y en El Salvador no ha sido la excepción. En El Salvador, el primer caso de COVID-19 se confirmó en marzo de 2020 y desde entonces, el país se han observado varias oleadas de infecciones, causadas por distintas cepas y variantes del virus que ingresaban en el país (1).

Para comprender mejor la dinámica de estas oleadas, es decir, de la transmisión del virus y su impacto en la salud pública, es crucial llevar a cabo la vigilancia epidemiológica y genómica del SARS-CoV-2. La epidemiología genómica es una herramienta poderosa que permite rastrear el origen y la propagación del virus, identificar variantes emergentes y evaluar la efectividad de las medidas de salud pública (2).

El análisis genómico ha permitido identificar múltiples variantes del virus en todo el mundo, cada una con diferentes características y patrones de propagación (3–5). Además, se ha observado una correlación entre ciertos factores demográficos y la prevalencia de ciertas variantes del virus en diferentes poblaciones (6).

El propósito de este estudio es la caracterización de los datos de secuenciación genómica del SARS-CoV-2 en El Salvador con el fin de determinar las variantes de mayor prevalencia en el país durante el periodo de 2020 a 2022.

Debido a que es el primer estudio realizado en El Salvador, los hallazgos permitirán comprender la propagación, y evolución de la epidemiología genómica que permita la toma de decisiones en salud pública basado en evidencia científica para el diseño de estrategias de control efectivas y adaptadas al contexto de El Salvador.

## **Objetivos**

### **1.1 General**

Caracterizar la epidemiología de las variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020 -2022.

### **1.2 Específicos**

Describir las características demográficas de la población secuenciada en El Salvador para el periodo 2020-2022.

Determinar diversidad genética de las variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020-2022.

Identificar la evolución espacio-temporal del virus de SARS-CoV-2 en El Salvador en el periodo 2020-2022.

# METODOLOGÍA

## 2.1 Tipo y diseño general del estudio

Tipo descriptivo de corte transversal

## 2.2 Lugar y periodo de la investigación

La investigación se llevó a cabo entre los meses de julio a septiembre de 2023 en modalidad *in silico*

## 2.3 Definiciones operacionales

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>
Sexo	Nominal dicotómica	Condición biológica inherente a cada individuo. Masculino o Femenino
Edad	Discreta	Tiempo de vida en años cumplidos. Abarca a los individuos menores a 1 año hasta 104 años.
Departamento	Nominal	Área geográfica donde se tomó la muestra de hisopado para la secuenciación. Corresponde a los 14 departamentos de El Salvador.
Fecha de toma de muestra	Discreta	Fecha con día, mes y año en que se realizó el hisopado para la toma de muestra biológica.
Variante	Nominal	Un genoma viral (código genético) que puede incluir una o más mutaciones. Se utiliza la designación de OMS. Ej: Alpha, Ómicron, etc.

## **2.4 Universo de estudio, tipo y tamaño de muestra, criterios de inclusión y exclusión**

**Universo de estudio:** Secuencias genómicas de variantes de SARS-CoV-2

**Población:** Secuencias genómicas de SARS-CoV-2 de El Salvador (n= 704)

**Muestra:** 100 % de los datos disponibles de la plataforma GISAID para El Salvador (n= 704).

### **Criterios de inclusión:**

1. Secuencias con una cobertura >29,000 bp

### **Criterios de exclusión:**

1. Secuencias con errores de ensamblaje
2. Error de alineamiento y anotación

## **2.5 Procedimientos para recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos**

### *2.5.1 Recolección de datos*

La recolección de datos se llevó a cabo en tres etapas:

1. Los datos epidemiológicos de nuevos casos confirmados y muertos diarios por COVID-19 en El Salvador fueron obtenidos de la base de datos del Ministerio de Salud, Gobierno de El Salvador (<https://Covid19.gob.sv/>) con fecha de reporte y publicación desde 18 de marzo 2020 al 28 de agosto de 2022, fueron tabulados en un archivo formato ‘’.CSV’’.
2. Las secuencias genómicas y metadatos para la descripción de SARS-Co-2 en El Salvador fueron obtenidos de la base de datos de GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza DATA, <https://gisaid.org>). GISAID es una iniciativa que promueve y garantiza el acceso libre y gratuito de todos los datos de secuencias, clínicos y epidemiológicos a todas las personas que acepten identificarse y respetar el mecanismo de intercambio regido por su Acuerdo de Acceso a Base de Datos. GISAID supera los obstáculos y restricciones que desincentivan o impiden compartir datos virológicos antes de su publicación oficial.

3. La base de datos está disponible con el identificador EPI\_SET\_230413xq (<https://doi.org/10.55876/gis8.230413xq>) compuesta por secuencias de genomas individuales de SARS-CoV-2 (n = 704) con fechas de colecta en El Salvador del 16 de septiembre de 2020 al 12 de diciembre de 2022. Esta base de datos incluye la metadata respectiva en un archivo ".CSV" con información demográfica y características clínicas de la población del estudio.

### 2.5.2 Control de calidad de los datos

Para asegurar la calidad de las secuencias genómicas descargadas de GISAID se tomaron en cuenta aquellas que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

1. Alta cobertura genómica >29,000 bp, esto se verificó por la longitud total de la secuencia genómica filtrándola de la base de datos de GISAID.
2. Se eliminaron secuencias con errores de ensamblaje y errores de alineamiento, esto se verificó por cada secuencia genómica filtrándola de la base de datos de GISAID.

El control de calidad de la base de datos se realizó por medio de verificación de datos completos para cada secuencia, y la presencia de la información completa para cada variable de interés. La filtración de la base de datos y validación de la variante seleccionada por Pangolin se realizó dos veces, en el transcurso del estudio, para verificar que no hubo cambio de asignación de la plataforma.

## 2.6 Plan de análisis de los resultados

### 2.6.1 Descripción demográfica

A través de los softwares de Microsoft Excel 2013 e IBM SPSS Statistics v28.0.1 se crearon tablas de frecuencias para las variables demográficas. Para la variable de *edad*, se incluyeron estadísticos descriptivos y de tendencia central. A la variable "edad" se le realizó la prueba de normalidad de Anderson-Darling (AD) mediante una calculadora de uso libre creada por *spc for Excel*. Las demás tablas de agrupamiento de variables se crearon basándose en tablas dinámicas elaboradas en Microsoft Excel 2013.

Para la elaboración de todos los gráficos que se presentan se tomó como base los metadatos obtenidos de la plataforma GISAID y los datos contenidos en la página oficial de COVID-19 del gobierno de El Salvador. Estas bases de datos se trabajaron en Microsoft Excel 2013 y se

adaptaron según las necesidades. Se utilizó el software RStudio v2023.03.1 a través de la librería *ggplot2* para crear los gráficos de barras y líneas que se presentan. A través de este software se realizaron los cruces de variables y las representaciones temporales de las mismas. Se dejaron a un lado para la representación gráfica las variables *estatus del paciente* y *vacunación* por tener más del 50 % de datos perdidos.

### 2.6.2 Clasificación de variantes de SARS-Cov-2 y diversidad genética

Para la clasificación de variantes se validó la identificación de las variantes del set de datos de GISAID (n= 704) usando el protocolo Pangolin v.3.1.7 (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages) usando el genoma de referencia de SARS-CoV-2 (NC\_045512.2), para la asignación de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Sistema de Clasificación Scorpio) para identificar las variantes de SARS-CoV-2 más importantes a nivel epidemiológico circulando en El Salvador.

Los mapas presentados se realizaron con el software libre QGIS Desktop 3.28.3, utilizando archivos ‘shapefile’ del mapa de El Salvador y la división política por departamentos. La base de datos utilizada para generar los gráficos insertos en el mapa fue una modificación de la base principal de GISAID, a través de Microsoft Excel 2013, transformada en archivo csv y fusionada con la metadata de los archivos ‘shapefile’.

## 2.7 Programas para utilizar para análisis de datos

RECURSO	SOFTWARE
Descripción demográfica	IBM SPSS Statistics 29 Microsoft Excel RStudio v2023.03.1
Descripción genética	MAFFT software v7.511 QGIS
Clasificación de linaje	Pangolin v3.1.7 GISAID

## **2.8 Consideraciones éticas en las investigaciones con sujetos humanos**

Toda la información que se usará en este estudio se obtuvo de bases de datos pública de acceso libre y gratuito. Este estudio no involucró participantes humanos ni datos sensibles, por lo cual no requirió aprobación ni uso de consentimiento o asentimiento informados por parte de las entidades regulatorias en salud y del Comité de Nacional de Ética de Investigaciones en Salud de El Salvador.

La plataforma GISAID provee los datos para ver los contribuidores de cada secuencia con detalles de acceso, nombre y laboratorio, así como autores de las secuencias, por lo cual se agradece su contribución a este estudio en: [10.55876/gis8.230413xq](https://gisaid.org/10.55876/gis8.230413xq).

## RESULTADOS

### *Descripción demográfica*

Las características demográficas de la población cuyas muestras de SARS-CoV-2 fueron secuenciadas y publicadas en la plataforma GISAID se resumen en la Tabla 1. Existe mayor número de pacientes femeninos (N = 197, 28 %), con una razón de masculinidad de 1:1.2. La edad media de los pacientes fue de 47 años (S = 21, IC95 % [45.48 – 48.75], prueba de normalidad AD p = 0.13, Rango = 104). El departamento del que procedieron más muestras secuenciadas fue San Salvador (n = 117, 17 %), seguido de La Libertad (n = 66, 9 %) y Chalatenango (n = 40, 6 %).

**Tabla 1. Caracterización demográfica de las muestras de SARS-CoV-2 secuenciadas para El Salvador entre el 1 de septiembre de 2021 y el 22 de diciembre de 2022 (N = 702).**

	N	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	197	28.1
Masculino	166	23.6
Desconocido	339	48.3
<b>Edad</b>		
Media	47.11	-
Desviación estándar	21	-
Mediana	47	-
Moda	54	-
Min, Max	<1, 104	-
Desconocido	65	9
<b>Departamento</b>		
Ahuachapán	14	2.0
Cabañas	9	1.3
Chalatenango	40	5.7
Cuscatlán	16	2.3
La Libertad	66	9.4
La Paz	39	5.6
La Unión	4	0.6
Morazán	5	0.7
San Miguel	4	0.6
San Salvador	117	16.7
San Vicente	9	1.3
Santa Ana	20	2.8
Sonsonate	5	0.7
Usulután	21	3.0
Desconocido	333	47.4

Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en GISAID

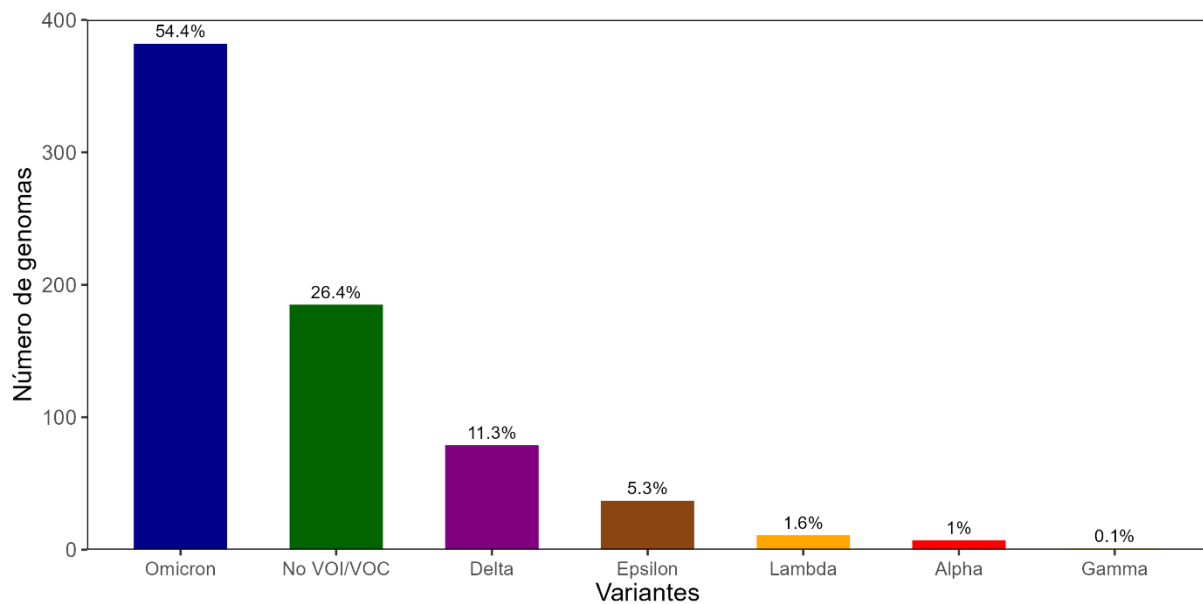
En la información publicada para El Salvador se desconoce información en variables como: edad de los pacientes (n = 65, 9 %), sexo del paciente (n = 339, 48 %), estatus del paciente (n = 503, 72 %), departamento de procedencia (n = 333, 47 %) y vacunación (n = 654, 93 %).

### *Descripción genética de las variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador*

Las secuencias publicadas en GISAID se clasificaron a través de Pangolin para obtener secuencias con variantes asignada y acorde al interés epidemiológico por parte de la OMS y se identificaron 7 variantes para El Salvador: Ómicron, Delta, Épsilon, Lambda, Alpha, Gamma y No VOI/VOC (Variantes de no interés o preocupación).

La variante Ómicron (n = 382, 54 %) es la variante con mayor representatividad en las secuencias genómicas para El Salvador, seguido de las variantes No VOI/VOC (n = 185, 26 %), Delta (n = 79, 11 %), Épsilon (n = 37, 5 %), Lambda (n = 11, 2 %), Alpha (n = 7, 1 %), y Gamma (n = 1, 0 %) (Figura 1).

**Figura 1. Variantes de SARS-CoV-2 identificadas para la población secuenciada de El Salvador en el periodo 2020-2022 (N = 702).**



Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en GISAID

La descripción de las variantes de SARS-CoV-2 circulando en la población de El Salvador en el periodo 2020 - 2022 se presenta en la tabla 2. De las secuencias genómicas de SARS-CoV-2 de El Salvador para la población femenina se identificó la prevalencia principalmente de variantes Ómicron (n = 134, 68 %) y Delta (n = 42, 21 %), mientras que para el sexo masculino se identificaron las variantes Ómicron (n = 112, 67 %), Delta (n = 29, 17 %) y las variantes No VOI/VOC (n = 21, 13 %).

El grupo etario con mayor representatividad en las secuencias identificadas es el grupo de 50-59 años (n = 105), donde la variante Ómicron fue la mayormente identificada (n = 55, 52 %). A su vez, en el grupo etario de 30-39 años (n = 100) nuevamente la variante Ómicron fue la

que se encontró en mayor número (n =63, 63 %). En la mayoría de grupos etarios, la variante Ómicron fue la dominante, salvo en los grupos de 70-79 años y mayores a 80, donde las variantes no VOI/VOC fueron las que se encontraron en mayor número (n = 26, 46 % y n = 15, 38 %, respectivamente).

**Tabla 2. Descripción demográfica de variantes de SARS-CoV-2 circulantes en El Salvador entre el 1 de septiembre de 2021 y el 22 de diciembre de 2022 por grupos demográficos (sexo y edad) (N = 702)**

	Variante	Alpha (%)	Delta (%)	Épsilon (%)	Gamma (%)	Lambda (%)	No VOI/VOC (%)	Ómicron (%)	N
<b>Sexo</b>	Femenino	0 (0)	42 (21)	0 (0)	1 (1)	5 (3)	15 (8)	134 (68)	<b>197</b>
	Masculino	1 (1)	29 (17)	1 (1)	0 (0)	2 (1)	21 (13)	112 (67)	<b>166</b>
	Desconocido	6 (2)	8 (2)	36 (11)	0 (0)	4 (1)	149 (44)	136 (40)	<b>339</b>
<b>Grupo Etario (años)</b>	<1	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (71)	<b>7</b>
	1-9	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	12 (86)	<b>14</b>
	10-19	0 (0)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)	32 (84)	<b>38</b>
	20-29	0 (0)	23 (27)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	10 (12)	47 (55)	<b>85</b>
	30-39	3 (3)	11 (11)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	18 (18)	63 (63)	<b>100</b>
	40-49	2 (2)	15 (15)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	31 (32)	45 (46)	<b>97</b>
	50-59	0 (0)	9 (9)	8 (8)	0 (0)	1 (1)	32 (39)	55 (52)	<b>105</b>
	60-69	1 (1)	9 (10)	4 (4)	0 (0)	3 (3)	41 (44)	36 (38)	<b>94</b>
	70-79	1 (2)	4 (7)	5 (9)	0 (0)	3 (5)	26 (46)	18 (32)	<b>57</b>
	>80	0 (0)	2 (5)	9 (23)	0 (0)	0 (0)	15 (38)	14 (35)	<b>40</b>
	Desconocido	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	8 (12)	55 (85)	<b>65</b>
	<b>7 (1)</b>	<b>79 (11)</b>	<b>37 (5)</b>	<b>1 (0)</b>	<b>11 (2)</b>	<b>185 (26)</b>	<b>382 (54)</b>	<b>702</b>	

Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en GISAIID.

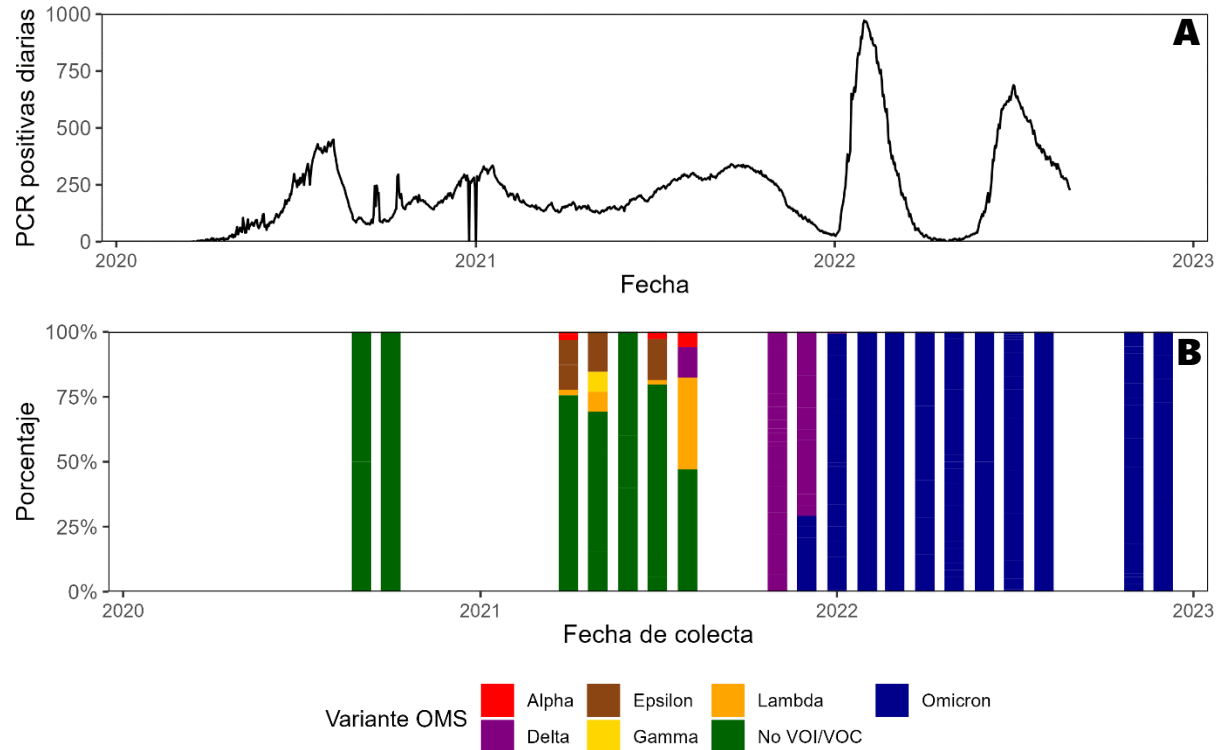
### ***Evolución espacio-temporal de SARS-CoV-2 en El Salvador***

El comportamiento de la COVID-19 en El Salvador, como en el resto del mundo, estuvo caracterizado por alzas y bajas bien marcadas en el número de casos positivos. En la Figura 2A se observa la línea de tendencia con 5 oleadas de la enfermedad: una a mediados de 2020, otra entre el final de 2020 y el principio de 2021, la tercera, en la segunda mitad de 2021 y las últimas dos en 2022, una justo al inicio del año y otra a mediados de 2022. Hasta el 29 de agosto de 2022 se contabilizaron 201,701 casos positivos de COVID-19, confirmados a través de RT-PCR a SARS-CoV-2 y según la última actualización oficial proporcionada por el Gobierno de El Salvador.

De igual forma, el virus, a través de las mutaciones y la selección natural, adquirió nuevas características que le permitieron interactuar con la población de distintas maneras, originándose diferentes linajes, los cuales la OMS clasificó según su potencial peligro para la población.

En la Figura 2B, se muestra la dinámica del virus SARS-CoV-2 a lo largo del periodo analizado, en el cual se observó un cambio en la proporción de variantes de SARS-CoV-2 en el país, con una sucesión de variantes dominantes. Las primeras secuencias genómicas reportadas para El Salvador de SARS-CoV-2 corresponden a variantes No VOI/VOC detectadas inicialmente en muestras secuenciadas de septiembre de 2020, seguido de muestras de octubre de 2020 y finalizando en muestras detectadas en abril de 2021. Las variantes de preocupación Alpha, Épsilon y Lambda fueron detectadas en muestras de abril de 2021, seguido de la variante Gamma detectada en mayo de 2021. Estas variantes fueron reemplazadas subsecuentemente hasta noviembre de 2021 donde se observa una predominancia de la variante de preocupación Delta hasta diciembre 2021 donde se detectaron los primeros casos de la variante Ómicron que dominó con múltiples introducciones de linajes hasta el último reporte para este estudio en diciembre 2022.

**Figura 2. Tendencia temporal de casos de COVID-19 y distribución de variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador a partir de las muestras secuenciadas entre el 1 de septiembre de 2012 y el 22 de diciembre de 2022.**



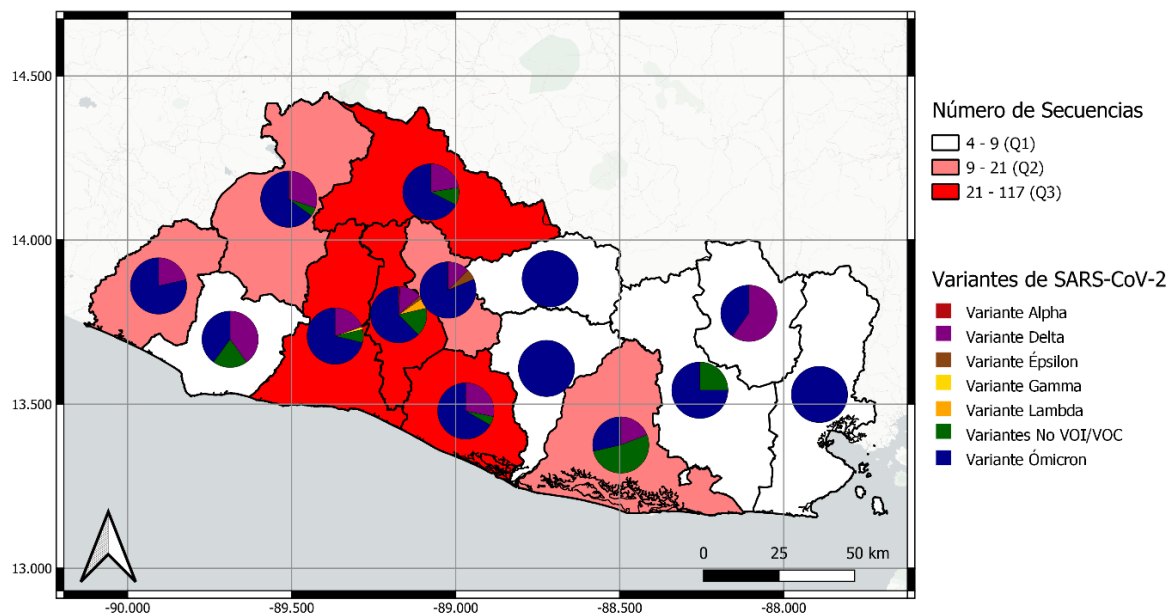
(A). Línea de tendencia de casos positivos COVID-19 en El Salvador confirmados por RT-PCR. (B). Distribución temporal porcentual de las variantes de SARS-CoV-2 clasificadas por OMS

Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en el portal de Covid-19 del gobierno de El Salvador [www.covid19.gob.sv](http://www.covid19.gob.sv) y las secuencias de SARS-CoV-2 para El Salvador publicadas en plataforma GISAID.

La Figura 3 muestra la distribución geográfica de las variantes de SARS-CoV-2 secuenciadas para El Salvador. En la figura se muestra a San Salvador con una alta variabilidad genética, habiendo circulado seis de las siete variantes reportadas para El Salvador entre el 1 de septiembre de 2020 y el 22 de diciembre de 2022. En dicho departamento circuló principalmente las variantes Ómicron (n = 73, 62 %), No VOI/VOC (n = 19, 16 %) y la variante Delta (n = 15, 13 %). La única variante que no circuló en San Salvador durante este periodo de tiempo fue la variante Gamma. En La Libertad la variante Ómicron fue la que tuvo un mayor porcentaje (n = 47, 71 %), seguida de la variante Delta (n = 13, 20 %). En el resto de los departamentos del país también se identificó la variante Ómicron teniendo el mayor número de secuencias por departamento seguida de la variante Delta y las variantes No VOI/VOC.

Los departamentos cuya variante dominante no fue la Ómicron fueron Morazán y Usulután, al oriente del país. En el caso de Morazán, la variante dominante fue la variante Delta (n = 6, 60 %) y para Usulután, variantes catalogadas por OMS como no de interés o preocupación (n = 11, 52 %).

**Figura 3. Distribución de variantes de SARS-CoV-2 y número de secuencias por departamento entre el 1 de septiembre de 2020 y el 22 de diciembre de 2022.**



Fuente: elaboración propia a partir de las secuencias de SARS-CoV-2 para El Salvador publicadas en GISAID.

## DISCUSIÓN

El análisis demográfico de las secuencias de SARS-CoV-2 en El Salvador revela un sesgo de género en las muestras secuenciadas, con mayoría de pacientes femeninos (54 %) en comparación con el sexo masculino. El hallazgo de nuestro estudio es coherente con Takahashi y colaboradores 2020, Penna y colaboradores 2020 y Cantarero 2021, quienes sugieren diferencias en la susceptibilidad y la gravedad de la infección por COVID-19 entre sexos (7–9). La edad media de los pacientes secuenciados se sitúa en 47 años, y la distribución de edades parece aproximarse a una distribución normal, lo que es importante para la comprensión de la dinámica de la infección (10). Destaca que la mayoría de las muestras provienen de los departamentos de San Salvador y La Libertad, departamentos que forman el núcleo urbano del país, lo que resalta la importancia de considerar la ubicación geográfica al analizar la variabilidad y la propagación del virus. La ubicación geográfica puede ser un factor determinante en la distribución de las variantes del SARS-CoV-2, y es crucial para entender cómo se propaga el virus en áreas urbanas densamente pobladas (11).

Los resultados obtenidos en nuestra investigación, revelan una notable diversidad de variantes de SARS-CoV-2 circulando entre la población de El Salvador, donde se identificaron un total de siete tipos de variantes: Ómicron, Delta, Épsilon, Lambda, Alpha, Gamma y un grupo de variantes catalogadas como No VOI/VOC (Variantes de no interés o preocupación). Entre estas variantes, la variante Ómicron destaca como la más prevalente en El Salvador, representando un 54% de todas las secuencias genómicas analizadas. Este hallazgo es de particular importancia en el contexto de la evolución de la pandemia, ya que la variante Ómicron ha sido objeto de una atención global debido a su capacidad de mutación y su posible impacto en la transmisibilidad y la respuesta inmunológica (12). Se ha observado que la variante Ómicron presenta una amplia gama de mutaciones en la proteína espiga del virus, algunas de las cuales pueden influir en su capacidad para evadir la respuesta inmunológica y, posiblemente, reducir la efectividad de las vacunas (13)

La prevalencia de la variante Ómicron en El Salvador se asemeja a los resultados observados en otros países, donde esta variante también ha sido identificada como la dominante. Por ejemplo, en Sudáfrica, se informó un rápido aumento en la prevalencia de la variante Ómicron a finales de 2021, lo que desencadenó una preocupación internacional debido a sus mutaciones únicas en el genoma del virus (14). En Reino Unido se informó un aumento sustancial en los

casos de Ómicron, lo que generó preocupación sobre su propagación y sus posibles consecuencias en la salud pública (15–17). En países de la región, se identificó a Ómicron como la principal variante circulante en el México con una prevalencia del 88 % en los casos positivos secuenciados, Estados Unidos con 59 %, Brasil con 38 %, Colombia con 60 % y Argentina con 46 % (18–20).

Las variantes No VOI/VOC, que comprenden el 26 % de las secuencias estudiadas para El Salvador, también merecen atención. Aunque se les clasifica como "Variantes de no interés o preocupación" según los criterios de la OMS (21), su presencia en una proporción significativa de secuencias sugiere que podrían estar contribuyendo de alguna manera a la dinámica de la pandemia. Esto es congruente con investigaciones realizadas, donde se ha observado que las variantes catalogadas como No VOI/VOC pueden tener un impacto local en la propagación del virus y la respuesta inmunológica (22).

Las variantes Delta, Épsilon, Lambda, Alpha y Gamma, aunque presentes en menor medida en las secuencias analizadas, no deben pasarse por alto. Cada una de estas variantes ha sido objeto de estudio en diferentes momentos de la pandemia debido a sus características únicas. Por ejemplo, la variante Delta se ha asociado con una mayor transmisibilidad y ha sido motivo de preocupación en varios países (10,23). La variante Épsilon, por su parte, ha mostrado una mayor resistencia a la neutralización por anticuerpos (24,25). La variante Lambda ha sido objeto de estudio debido a sus mutaciones en la proteína espiga que podrían afectar la transmisión y la respuesta inmunológica (26). La variante Alpha, inicialmente identificada en el Reino Unido, se ha relacionado con una mayor transmisibilidad (27). Por último, la variante Gamma, identificada en Brasil, ha sido objeto de preocupación debido a su capacidad de evadir la respuesta inmunológica y su posible reinfección (28–30).

En cuanto a la distribución de variantes entre la población salvadoreña se observó que, en los pacientes del sexo femenino, las variantes Ómicron y Delta fueron las más prevalentes, representando el 68 % y el 21 %, respectivamente. Por otro lado, en la población masculina, las variantes Ómicron y Delta también fueron las más comunes, con el 67 % y el 17 %, respectivamente, además de la presencia de variantes No VOI/VOC en el 13 % de esta población. Estas diferencias de prevalencia por sexo podrían deberse a una variedad de factores, como la exposición y el comportamiento social. Estudios como el de Miguères et al., realizado en el Hospital Universitario de Toulouse, Francia y el de Bai et al., realizado en Universidad de Juntendo, Japón, ambos en 2021, han revelado que las diferencias en la

susceptibilidad y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 entre los sexos pueden influir en la prevalencia de ciertas variantes del virus y la respuesta inmune (31,32).

Las variantes de SARS-CoV-2 se distribuyeron de forma desigual entre los grupos etarios. En la mayoría de los grupos etarios, la variante Ómicron se mantuvo como la dominante, siendo los grupos de 50-59 años y 30-39 años, con un 52 % y un 63 %, respectivamente, los más afectados, lo cual refleja la presencia generalizada de la variante Ómicron en la población salvadoreña. Solo en los grupos de 70-79 años y mayores de 80 años se observó una mayor proporción de variantes distinta a Ómicron. Para explicar estos resultados se debe tomar en cuenta la mayor interacción social y la movilidad de las personas en los grupos sociales más afectados por Ómicron, así como las tasas de vacunación y la posible evolución del virus. Se ha observado en diversos países una dinámica similar, donde la prevalencia de variantes cambia con la edad de la población. Por ejemplo, en un estudio en Sudáfrica, se informó que la variante Ómicron era más común en grupos de edad más jóvenes, mientras que, en grupos de edad mayores, se observó una mayor diversidad de variantes (10,14,27).

El comportamiento de la pandemia de SARS-CoV-2 en El Salvador, como en muchas partes del mundo, ha estado marcado por fluctuaciones significativas en el número de casos positivos a lo largo del tiempo. Las oleadas de la enfermedad por SARS-CoV-2 observadas en El Salvador son consistentes con patrones globales de la pandemia, que a menudo han experimentado picos y valles en la incidencia de casos a medida que el virus se propaga y se controla. Estudios en otros países de América Latina, como México y Brasil, han mostrado patrones similares de oleadas intermitentes de SARS-CoV-2, con fluctuaciones en la prevalencia de variantes del virus y medidas de salud pública que influyen en la dinámica de la pandemia (18,19,33). Estos patrones reflejan la complejidad en la evolución de la pandemia y destaca la capacidad del virus para adaptarse y cambiar con el tiempo.

Las primeras secuencias genómicas reportadas para El Salvador corresponden a variantes No VOI/VOC detectadas en muestras secuenciadas a partir de septiembre de 2020. Esta etapa inicial de la pandemia en el país estuvo marcada por la presencia de variantes que aún no se consideraban de preocupación para la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, a medida que avanza el tiempo, se observa una sucesión de variantes de preocupación que surgieron y dominaron en diferentes momentos. La circulación de variantes de interés y variantes preocupantes ha sido una característica común de la evolución de la pandemia, donde

se ha registrado la coexistencia de múltiples variantes del SARS-CoV-2, con cambios en la prevalencia a lo largo del tiempo (18,34–36).

En mayo de 2021, la variante Gamma se convirtió en dominante, y su presencia persistió durante varios meses. Sin embargo, en noviembre de 2021, se produjo un cambio significativo con la llegada y predominio de la variante de preocupación Delta, que se mantuvo como la variante dominante hasta diciembre de 2021. Resultados similares han sido reportado en México por Taboada et al., y Mehta et al., ambos en 2022, donde la variante Delta también se convirtió en la variante predominante en ciertas regiones, lo que llevó a un aumento en el número de casos (37,38). El punto culminante de esta secuencia de variantes ocurrió en diciembre de 2021, cuando se detectaron los primeros casos de la variante Ómicron, que rápidamente se convirtió en la variante dominante en El Salvador durante todo 2022.

Los resultados encontrados también ofrecen una visión reveladora de la distribución geográfica de las variantes de SARS-CoV-2 en El Salvador durante el periodo de tiempo estudiado. Estos datos no solo ilustran la variabilidad en la prevalencia de las variantes en diferentes regiones del país, sino que también arrojan luz sobre las complejas dinámicas de propagación del virus en distintas áreas geográficas.

Entre los resultados se destaca la alta variabilidad genética observada en el departamento de San Salvador, el núcleo urbano de El Salvador. A lo largo del período analizado, este departamento ha experimentado la circulación de seis de las siete variantes reportadas en el país, lo que sugiere una diversidad genética notable. Entre estas variantes, Ómicron, No VOI/VOC y Delta son las más predominantes, lo que refleja una dinámica compleja y cambiante en esta región densamente poblada. Investigaciones similares en otros países han revelado dinámicas regionales de prevalencia de variantes. Por ejemplo, en México y Chile, se ha observado que la variante Ómicron fue la más prevalente en las regiones metropolitanas, que incluye la capital, Ciudad de México y Santiago, respectivamente (18,39). En Brasil, se ha observado una variabilidad en la prevalencia de variantes en diferentes regiones del país, con la coexistencia de múltiples variantes en distintos momentos (40). Esto sugiere que las dinámicas de propagación de las variantes pueden cambiar según la ubicación geográfica. Estos hallazgos destacan la importancia de considerar las dinámicas regionales al evaluar la prevalencia de variantes del SARS-CoV-2.

Asimismo, en la mayoría de los otros departamentos del país, se identificó la variante Ómicron como la más común, seguida generalmente por la variante Delta y las variantes No VOI/VOC. Estos resultados sugieren una prevalencia generalizada de Ómicron en todo el país, lo que podría indicar su rápida propagación y dominio en múltiples áreas geográficas. Sin embargo, es significativo que los departamentos de Morazán y Usulután, ubicados al oriente del país, presenten a la variante Delta como la dominante. Esta observación podría deberse a factores locales, como patrones de movilidad y contacto social, que han influido en la dinámica de la pandemia en estas áreas específicas.

La identificación de las variantes de SARS-CoV-2 circulando en El Salvador tiene implicaciones importantes para la planificación de la respuesta a la pandemia. Estos hallazgos destacan la necesidad de estrategias de salud pública flexibles y adaptativas que puedan abordar los desafíos cambiantes de la enfermedad. Además, resaltan la importancia de la vigilancia epidemiológica continua y la promoción de medidas de prevención, como la vacunación y el distanciamiento social, para mitigar el impacto de futuras oleadas de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. La población secuenciada en El Salvador posee una mayor representación de pacientes de sexo femenino y presenta una edad media de 47 años, con una distribución normal de los datos.
2. Se identifica una alta diversidad genética de variantes de SARS-CoV-2, encontrando hasta siete variantes del virus circulando en El Salvador. Destaca la variante Ómicron como la más prevalente en la población.
3. La evolución del virus SARS-CoV-2 revela fluctuaciones notables en la distribución de las variantes a lo largo del tiempo. Se observa una sucesión de variantes dominantes, con Ómicron emergiendo como la variante predominante en un punto específico.
4. Se identifican disparidades geográficas en la prevalencia de estas variantes entre los departamentos del país, donde la variante Ómicron es más prevalente en todo el territorio salvadoreño exceptuando algunos departamentos de la zona oriental.

## RECOMENDACIONES

1. Continuar con el monitoreo y secuenciación genómica de las muestras de SARS-CoV-2 en El Salvador, especialmente enfocándose en la variante Ómicron, dada su prevalencia creciente. Esto permitirá una respuesta más efectiva a medida que evoluciona la situación epidemiológica.
2. Mejorar la recopilación de datos demográficos y epidemiológicos en las muestras secuenciadas para obtener una imagen más completa de la pandemia en el país. Esto incluye la edad, sexo, estatus del paciente, departamento de procedencia y estado de vacunación de los pacientes.
3. Considerar la implementación de medidas específicas en aquellos departamentos donde las variantes no Ómicron son predominantes, como Morazán y Usulután, para abordar posibles desafíos en la gestión de la pandemia en estas regiones.
4. Mantener una estrecha colaboración con la OMS y otras organizaciones de salud para estar al tanto de las últimas evaluaciones de las variantes de SARS-CoV-2 y sus implicaciones en la salud pública.
5. Fomentar la importancia de la vacunación en la población y garantizar un acceso equitativo a las vacunas en todo el país, con el objetivo de reducir la propagación de las variantes del virus y minimizar el impacto de la COVID-19 en la salud de la población.

## REFERENCIAS

1. Gobierno de El Salvador. Covid19. 2022 [citado 22 de marzo de 2023]. Situación Nacional COVID-19. Disponible en: <https://covid19.gob.sv/>
2. Chow N. What is genomic epidemiology? [Internet]. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit: Module 1.1; 2021 ago 1 [citado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/amd/pdf/slidesets/toolkitmodule\\_1.1-508c.pdf](https://www.cdc.gov/amd/pdf/slidesets/toolkitmodule_1.1-508c.pdf)
3. Alteri C, Cento V, Piralla A, Costabile V, Tallarita M, Colagrossi L, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 reveals multiple lineages and early spread of SARS-CoV-2 infections in Lombardy, Italy. *Nat Commun.* 19 de enero de 2021;12(1):434.
4. Da Silva Filipe A, Shepherd JG, Williams T, Hughes J, Aranday-Cortes E, Asamaphan P, et al. Genomic epidemiology reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 from mainland Europe into Scotland. *Nat Microbiol.* 21 de diciembre de 2020;6(1):112-22.
5. Badaoui B, Sadki K, Talbi C, Salah D, Tazi L. Genetic diversity and genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Morocco. *Biosaf Health.* abril de 2021;3(2):124-7.
6. Chun JY, Jeong H, Kim Y. Identifying susceptibility of children and adolescents to the Omicron variant (B.1.1.529). *BMC Med.* 23 de noviembre de 2022;20(1):451.
7. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 10 de diciembre de 2020;588(7837):315-20.
8. Ruiz Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. *Gac Sanit.* enero de 2021;35(1):95-8.
9. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. *Br J Pharmacol.* octubre de 2020;177(19):4375-85.
10. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 30 de noviembre de 2021;9:775224.
11. Putri DIP, Agustian D, Apriani L, Ilyas R. Spatial and Temporal Analysis of COVID-19 Cases in West Java, Indonesia and Its Influencing Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 11 de febrero de 2023;20(4):3198.
12. The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium, Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature.* 13 de mayo de 2021;593(7858):266-9.
13. Wang L, Cheng G. Sequence analysis of the emerging SARS-CoV-2 variant Omicron in South Africa. *J Med Virol.* abril de 2022;94(4):1728-33.
14. 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.* 15 de abril de 2021;592(7854):438-43.
15. Vihta KD, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 3 de agosto de 2022;ciac613.
16. Foulkes S, Monk EJM, Sparkes D, Hettiarachchi N, Milligan ID, Munro K, et al. Early Warning Surveillance for SARS-CoV-2 Omicron Variants, United Kingdom, November 2021–September 2022. *Emerg Infect Dis.* enero de 2023;29(1):184-8.

17. Paton RS, Overton CE, Ward T. The rapid replacement of the SARS-CoV-2 Delta variant by Omicron (B.1.1.529) in England. *Sci Transl Med*. 6 de julio de 2022;14(652):eabo5395.
18. Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, De Anda-Jauregui G, Garnica-López D, Alfaro-Mora Y, Sánchez-Xochipa S, et al. Early Genomic, Epidemiological, and Clinical Description of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico City. *Viruses*. 6 de marzo de 2022;14(3):545.
19. Castelán-Sánchez HG, Martínez-Castilla LP, Sganzerla-Martínez G, Torres-Flores J, López-Leal G. Genome Evolution and Early Introductions of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico. *Virus Evol*. 27 de diciembre de 2022;8(2):veac109.
20. Khare S, Gurry C, Freitas L, B Schultz M, Bach G, Diallo A, et al. GISAID's Role in Pandemic Response. *China CDC Wkly*. 2021;3(49):1049-51.
21. OMS. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023 [citado 13 de abril de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
22. 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 Persons. *N Engl J Med*. 23 de diciembre de 2021;385(26):2489-91.
23. Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta Variant of SARS-CoV-2, Summer 2021. *JAMA*. 21 de septiembre de 2021;326(11):1001.
24. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 12 de agosto de 2021;596(7871):276-80.
25. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 4 de noviembre de 2021;599(7883):114-9.
26. 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 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jul [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.28.21259673>
27. 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*. 9 de abril de 2021;372(6538):eabg3055.
28. Naveca FG, Nascimento V, De Souza VC, Corado ADL, 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*. julio de 2021;27(7):1230-8.
29. Da Silva JC, Félix VB, Leão SABF, Trindade-Filho EM, Scorza FA. New Brazilian variant of the SARS-CoV-2 (P1/Gamma) of COVID-19 in Alagoas state. *Braz J Infect Dis*. mayo de 2021;25(3):101588.
30. Dos Santos CA, Bezerra GVB, De Azevedo Marinho ARRA, Alves JC, Tanajura DM, Martins-Filho PR. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Northeast Brazil: timing of emergence of the Brazilian variant of concern P1. *J Travel Med*. 11 de octubre de 2021;28(7):taab066.

31. Miguéres M, Dimeglio C, Trémeaux P, Raymond S, Lhomme S, Da Silva I, et al. Influence of the Delta Variant and Vaccination on the SARS-CoV-2 Viral Load. *Viruses*. 4 de febrero de 2022;14(2):323.
32. Bai J, Chiba A, Murayama G, Kuga T, Tamura N, Miyake S. Sex, Age, and Ethnic Background Shape Adaptive Immune Responses Induced by the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Front Immunol*. 28 de marzo de 2022;13:786586.
33. Alcantara LCJ, Nogueira E, Shuab G, Tosta S, Fristch H, Pimentel V, et al. SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves. *Virus Res*. julio de 2022;315:198785.
34. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ, Di Federico S, Orsini N. SARS-CoV-2 infection incidence during the first and second COVID-19 waves in Italy. *Environ Res*. junio de 2021;197:111097.
35. McLaughlin A, Montoya V, Miller RL, Mordecai GJ, Canadian COVID-19 Genomics Network (CanCOGen) Consortium, Worobey M, et al. Genomic epidemiology of the first two waves of SARS-CoV-2 in Canada. *eLife*. 2 de agosto de 2022;11:e73896.
36. Jimenez-Silva C, Rivero R, Douglas J, Bouckaert R, Villabona-Arenas J, Atkins K, et al. Genomic epidemiology of circulating SARS-CoV-2 variants during first two years of the pandemic in Colombia [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2022 jun [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.06.20.22275744>
37. Taboada B, Zárate S, García-López R, Muñoz-Medina JE, Sanchez-Flores A, Herrera-Estrella A, et al. Dominance of Three Sublineages of the SARS-CoV-2 Delta Variant in Mexico. *Viruses*. 27 de mayo de 2022;14(6):1165.
38. Mehta SR, Smith DM, Boukadida C, Chaillon A. Comparative Dynamics of Delta and Omicron SARS-CoV-2 Variants across and between California and Mexico. *Viruses*. 8 de julio de 2022;14(7):1494.
39. Castillo AE, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, et al. Geographical Distribution of Genetic Variants and Lineages of SARS-CoV-2 in Chile. *Front Public Health*. 22 de septiembre de 2020;8:562615.
40. Gräf T, Bello G, Naveca FG, Gomes M, Cardoso VLO, Da Silva AF, et al. Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-2 lineages Gamma and P.2 in Brazil. *iScience*. abril de 2022;25(4):104156.