

Recibido: 31/3/22 Aceptado: 23/8/22 DOI: <https://doi.org/10.53766/EHI/2023.09.02.02>

INVESTIGACIÓN

Caracterización genómica del SARS-CoV-2, Norte de Santander-Colombia, 2020-2021

Genomic characterization of SARS-CoV-2, Norte de Santander-Colombia, 2020-2021

Heiddy Vargas (MgSc)¹

Clara Zambrano (MgSc)²

¹Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Universidad de Pamplona, Norte de Santander-Colombia. Especialista Auditoría en Salud, Universidad Santo Tomás, Bogotá-Colombia. Magíster en Salud Pública, Universidad de Los Andes (ULA) Mérida-Venezuela. Epidemióloga, Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo (FETP) del Instituto Nacional de salud, Colombia. Correo: hepavaro@hotmail.com ORCID: 0000-0002-1241-6201

²Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá-Colombia. Especialista en Epidemiología General, Universidad El Bosque, Bogotá-Colombia. Magíster en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia. ORCID: 0000-0002-7922-372X

RESUMEN

Introducción: la pandemia de COVID-19, ha conllevado a que los países diseñen e implementen estrategias de caracterización genómica, que permitan identificar rápidamente las variantes o linajes circulantes en cada región. **Objetivo:** aplicar la estrategia de caracterización genómica para detectar y monitorear la circulación de variantes, linajes y mutaciones del SARS-CoV-2 en el Norte de Santander, durante el periodo noviembre 2020 a marzo 2021. **Metodología:** siguiendo la metodología de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la secuenciación genómica, se seleccionaron 283 muestras de hisopado de secreción nasal, de pacientes con sintomatología COVID-19 con resultado positivo a la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); priorizando 73, de acuerdo al protocolo de depuración implementado. Posteriormente, el Instituto Nacional de Salud (INS) realizó el análisis bioinformático a 3 muestras que reunieron todos los requisitos de volumen, transporte, identificación de las mismas y cumplimiento de los criterios establecidos. Seguidamente, se ejecutó el proceso de gestión, publicación e interpretación de los datos, por parte del INS en la página web, en infografías y retroalimentación a la entidad territorial con el informe técnico. **Resultados:** se logró identificar en una de las muestras la variante preocupante Alpha del linaje B.1.1.7, con las mutaciones N501Y y P681H. **Conclusión:** la estrategia de caracterización genómica del SARS-CoV-2 arrojó información importante y debe convertirse en un componente básico del sistema de vigilancia epidemiológica.

Palabras clave: COVID-19, caracterización genómica, SARS-CoV-2 Colombia, PCR, migrantes.

ABSTRACT

Introduction: the COVID-19 pandemic has led countries to design and implement genomic characterization strategies that allow the rapid identification of circulating variants or lineages in each region. **Objective:** to apply the genomic characterization strategy to detect and monitor the circulation of variants, lineages and mutations of SARS-CoV-2 in Norte de Santander, during the period November 2020 to March 2021. **Methodology:** Following the World Health Organization (WHO) methodology for genomic sequencing, 283 nasal secretion swab samples were selected from patients with COVID-19 symptoms with a positive Polymerase Chain Reaction test result. (PCR); prioritizing 73, according to the implemented debugging protocol. Subsequently, the National Institute of Health (INS) carried out the bioinformatic analysis of 3 samples that met all the requirements of volume, transport, identification of the same and compliance with the established criteria. Next, the data management, publication and interpretation process was carried out by the INS on the website, in infographics and feedback to the territorial entity with the technical report. **Results:** the worrisome Alpha variant of the B.1.1.7 lineage, with mutations N501Y and P681H, was identified in one of the samples. **Conclusion:** the SARS-CoV-2 genomic characterization strategy yielded important information and should become a basic component of the epidemiological surveillance system.

Key words: COVID-19, genomic characterization, SARS-CoV-2, Colombia, PCR, migrants.

—INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), declara el 30 de enero del 2020 que, el brote por el nuevo coronavirus, constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional, con un total de 7.818 casos confirmados en todo el mundo, la mayoría de ellos en China y 82 en otros 18 países, catalogando el riesgo en China como muy alto y, a nivel mundial, como alto¹. Posteriormente, el 11 de marzo del mismo año, el Director General de dicha organización, anuncia que, la nueva enfermedad por el coronavirus (COVID-19), es catalogada como una pandemia².

A partir de la declaración oficial de la pandemia de COVID-19, la OMS en alianza con gobiernos y fundaciones importantes, pone en marcha iniciativas, como el Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19 (“Acelerador ACT”) cuyo propósito es aligerar el desarrollo, la producción y el acceso equitativo a las pruebas diagnósticas, los tratamientos y las vacunas contra la COVID-19, para reducir la mortalidad y las manifestaciones más graves de la enfermedad³.

Un informe presentado por el Ministerio de Salud de España, reporta que, el Reino Unido declaró el 14 de diciembre de 2020, un aumento de la incidencia del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) en el este y sureste de Inglaterra y área metropolitana de Londres, asociada a una nueva variante del virus, denominada VOC B.1.1.7. Detectándose para la segunda semana de 2021 un porcentaje acumulado de la variante, de 76% sobre el total de secuencias en Inglaterra, implicando un mayor riesgo de transmisión, lo que podría condicionar un aumento de la incidencia de casos de COVID-19⁴.

El mismo informe, indica que, también en España estaba presente la variante VOC B.1.1.7; considerándose el riesgo de diseminación e impacto, muy alto, ya que la misma puede ocasionar un aumento en la tasa de hospitalización y letalidad tanto por la mayor incidencia como por la aparente fuerte gravedad. Además, se han notificado otras dos nuevas variantes de interés asociadas a un incremento de transmisión. Una en Sudáfrica, donde se ha hecho muy prevalente, la denominada variante 501Y.V2 perteneciente al linaje B.1.351 y que se ha detectado en varios países europeos. La otra, perteneciente al linaje B.1.1.28.1 (P1) se ha identificado en Japón, en 4 viajeros procedentes de Brasil, en donde ha aumentado mucho su incidencia, especialmente en la región amazónica de Manaus (4). Por su parte, existe una nueva variante correspondiente al linaje B.1.617.2, identificada inicialmente en la India en diciembre 2020 y, en Estados Unidos en marzo de 2021⁵.

Según lo señalado en el informe emitido por la Oficina Panamericana de la Salud (OPS), en Colombia se reporta el primer caso de COVID-19 el 6 de marzo de 2020; superando, hasta el 23 de enero de 2021, los 2.000.000 y más de 50.000 muertes (6). A nivel global, en 216 países, desde el inicio de la pandemia se han confirmado 97.770.283 casos y 2.119.937 muertes. Siendo los 10 países con el mayor número de casos: Estados Unidos, Brasil, Reino Unido, Francia, Federación Rusa, México, Portugal, Colombia, India e Italia⁶.

En los meses que han transcurrido de la pandemia, se han reportado mutaciones en la cepa

inicial del SARS-CoV-2, en diferentes países, generando algunas de ellas cambios de impacto en la transmisibilidad o aumento de la virulencia⁷. La aparición de variantes conllevó a la utilización de categorías específicas de «variante preocupante» (VOC) y «variante de interés» (VOI), con el fin de priorizar el seguimiento y la investigación a escala mundial, así como, de orientar la respuesta a la pandemia⁷ (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes de los SARS-CoV-2, preocupantes y de interés actuales

Denominación OMS	Linaje	1ª muestra documentada	Fecha de designación
Preocupantes			
Alpha	B.1.1.7	Reino unido	18/12/2020
Beta	B.1.351	Sudáfrica	18/12/2020
Gamma	P1	Brasil	11/01/2021
Delta	B.1.617.2	India	04/04/2021
De interés			
Épsilon	B.1.427/B.1.429	Estados Unidos de América	05/03/2021
Zeta	P2	Brasil	17/03/2021
Eta	B.1.525	Múltiples países	17/03/2021
Theta	P3	Filipinas	24/03/2021
Iota	B.1.526	Estados Unidos de América	24/03/2021
Kappa	B.1.617.1	India	04/04/2021
Lambda	C37	Perú	14/06/2021

Fuente: OMS⁷

En el marco de la pandemia, la iniciativa que permite el acceso rápido y abierto a datos de virus epidemiológicos y pandémicos, *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), traducido al español como, Iniciativa Mundial para Compartir todos los Datos sobre la Influenza, ha jugado un papel esencial en el intercambio de datos entre los Centros Colaboradores de la OMS y los Centros Nacionales, al proporcionar una base de datos de acceso público, cuyo objetivo es compartir secuencias genómicas de virus gripales que permitan seguir la evolución de los mismos y predecir el diseño de vacunas, en este caso, para el coronavirus causante del COVID-19⁸.

Varios países, incluido Colombia, secuenciaron y depositaron miles de genomas del SARS-CoV-2 en el servicio de intercambio de información genética de secuencias de genomas organizado por la GISAID. El análisis de sus secuencias reveló la existencia de muchas variantes tales como, las de Reino Unido, Sudáfrica y Brasil, que se están extendiendo muy rápidamente y pueden afectar el rendimiento de las pruebas de diagnóstico y la reacción inmunológica⁹.

En el 2020 se fundó la Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19, de la cual

hacen parte todos los países de las Américas (incluyendo Colombia), a través de los Laboratorios Nacionales de Salud Pública y cuyo objetivo es fortalecer la capacidad de secuenciación de los laboratorios y estimular a los países a implementar la vigilancia genómica de rutina¹⁰.

En Colombia, en enero de 2021, se creó el Programa de Caracterización Genómica de SARS-CoV-2, con veinte instituciones participantes¹⁰. Como parte de la respuesta a los retos de la pandemia y para avanzar en el conocimiento de la estructura y fisiología molecular del SARS-CoV-2 circulante en Colombia, el Instituto Nacional de Salud (INS) adecuó el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 (BSL-3) para el cultivo del virus, formalizó el grupo de investigación en genómica y creó la Red Nacional de Genómica del SARS-Cov-2¹⁰. Producto de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2, el INS de Colombia pudo caracterizar el linaje B.1.621 de la COVID-19 que circula en Estados Unidos, Curazao, México, Países Bajos, Dinamarca, Alemania, España, Colombia y otros países¹¹. Así como también, realizar la caracterización genómica de las muestras provenientes de todos los departamentos del país.

Con base en lo anterior, el objetivo de la presente investigación consistió en aplicar la estrategia de caracterización genómica para detectar y monitorear la circulación de variantes, linajes y mutaciones del SARS-CoV-2 en el departamento Norte de Santander, durante el periodo noviembre 2020 a marzo 2021.

—METODOLOGÍA

La estrategia de caracterización genómica del SARS-CoV-2, llevada a cabo en el Norte de Santander, siguió la metodología propuesta por la OMS para la secuenciación genómica (Figura 1).

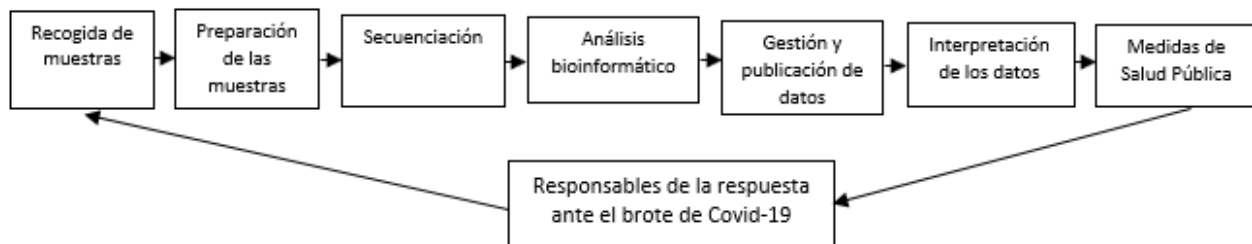


Figura 1. Consideraciones prácticas que han de tenerse en cuenta al elaborar un programa de secuenciación del SARS-CoV-2

Fuente: OMS¹².

Seguidamente, se describe cada una de las fases o consideraciones prácticas que han de tenerse en cuenta al elaborar un programa de secuenciación del SARS-CoV-2 presentadas en la figura 1.

Recogida de muestras

En el periodo noviembre 2020 a marzo 2021, se tomaron 283 muestras de hisopado de secreción nasal, a pacientes con sintomatología COVID-19 con resultado positivo a la Prueba de

Reacción en Cadena de la Polimerasa (siglas en inglés de PCR). Dichos pacientes fueron atendidos en los diferentes establecimientos de salud del Norte de Santander. Estas muestras fueron enviadas al Laboratorio de Salud Pública Departamental, las cuales se encontraban en el repositorio del laboratorio, hasta cuando la sociedad Alemana de Cooperación Internacional (GIZ) dio las pruebas de screening para realizar el procesamiento por la técnica “VirSNiP SARS-CoV-2 Spike N501Y”.

Preparación de las muestras

A las 283 muestras tomadas, se les aplicó el protocolo de depuración, de acuerdo a los siguientes criterios:

- Priorización de los casos según el modelo lógico propuesto para la caracterización genómica (Figura 2).
- Los casos priorizados debían estar confirmados por PCR con el número de ciclos al que se somete a la muestra (CT) inferior a 25.
- Todos los casos priorizados debían estar notificados en el Sistema de Vigilancia de Salud Pública (SIVIGILA).

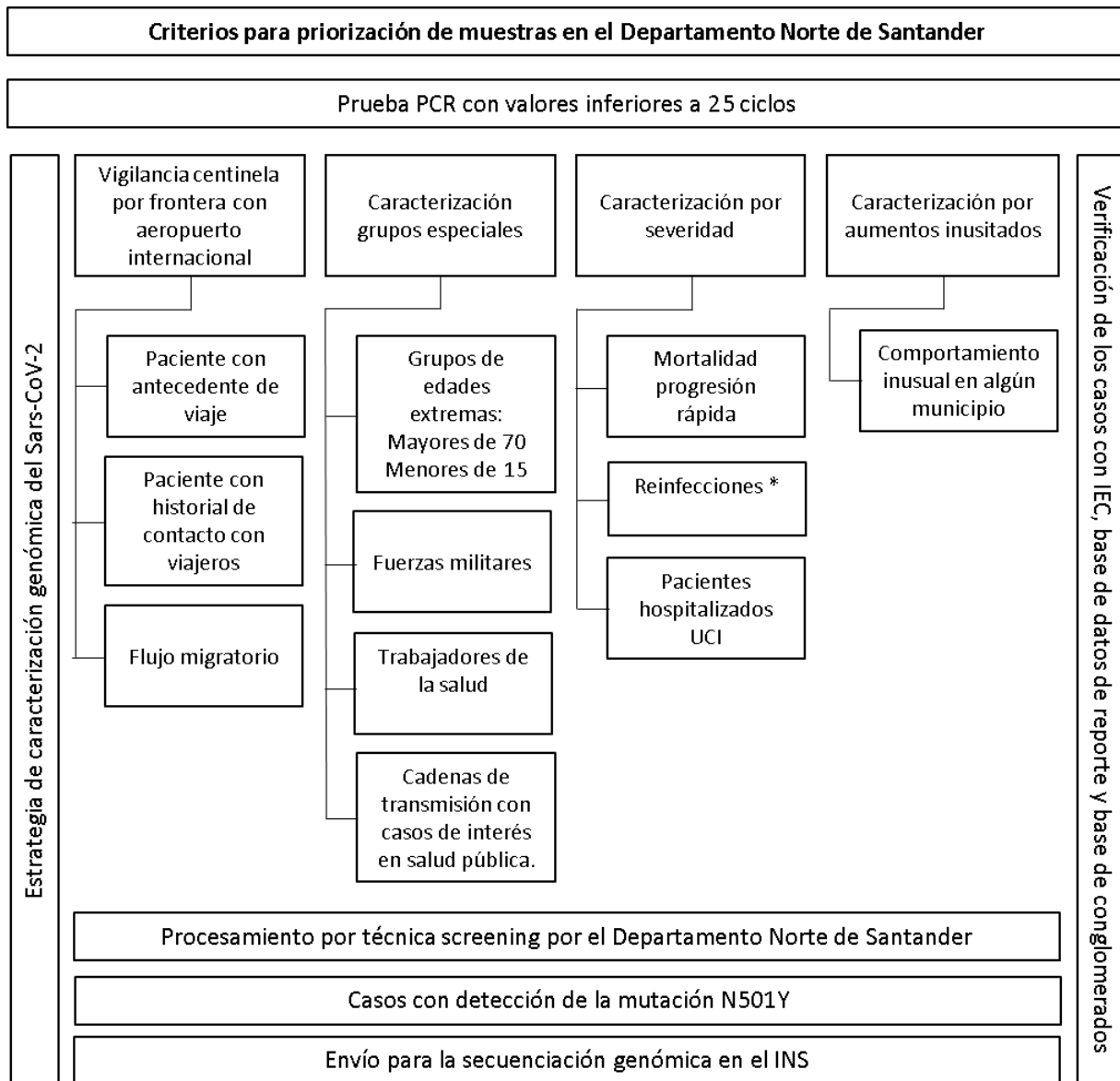


Figura 2. Modelo lógico propuesto de la estrategia genómica, Norte de Santander, marzo de 2021.

*Pacientes que presentan una reinfección diagnosticada por RT-PCR, deben contar con las dos muestras positivas en un lapso de 90 días.

Fuente: elaboración propia según los lineamientos del INS para vigilancia genómica.

Secuenciación

Como resultado de la priorización, se obtuvo 73 muestras para las pruebas de tamizaje inicial por el estuche de VirSNiP (screening), a las cuales se les realizó revisión de la investigación epidemiológica de campo, llevada a cabo por los diferentes municipios a los que correspondían los casos, así como de las diferentes fuentes de datos departamental: SIVIGILA, base reporte COVID-19 del INS, base de reporte del laboratorio, base de conglomerados del departamento de Norte de Santander. Como resultado de la prueba y de la revisión exhaustiva, se obtuvo una población definitiva de 9 casos que calificaban para la secuenciación genómica y fueron enviadas al INS.

Análisis bioinformático

Las 9 muestras enviadas al INS, pasaron también por un proceso de revisión y depuración en dicho instituto, dando como resultado que sólo 3 de ellas cumplieron con los requisitos para el proceso de secuenciación mediante la técnica secuenciación genómica.

Gestión, publicación e interpretación de los datos

Habiéndose realizado el análisis bioinformático, los resultados se transfirieron a la sala de análisis del riesgo de COVID-19, en donde se realizó el proceso de gestión, publicación e interpretación de los datos.

Búsqueda activa comunitaria

Mediante acciones de búsquedas activas comunitarias en la región, se localizaron los casos para el respectivo aislamiento y cuarentena de contactos.

—RESULTADOS

El proceso de priorización con el modelo lógico, permitió realizar la depuración de 283 (100%) muestras positivas a COVID-19 y seleccionar 73 (25,8%) para la realización de la prueba por la técnica screening. Se logró identificar la mutación N501Y en 9 de ellas (3,2%), reuniendo los criterios para ser enviadas al INS para la secuenciación genómica, en donde luego del proceso de depuración, sólo 3 (11,1%) calificaron para la prueba de secuenciación, de estas se logró identificar en una de ellas la variante preocupante Alpha del linaje B.1.1.7, con las mutaciones N501Y y P681H.

Al realizar la investigación epidemiológica del caso, se evidenció que se trataba de una mujer hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica Norte, de 44 años de edad, procedente del municipio Los Patios; con antecedentes de hipotiroidismo, que inició síntomas el 12 de marzo de 2021 y fue diagnosticada el 28 de marzo del mismo mes; ingresó al centro hospitalario con cuadro clínico de 6 días de evolución, consistente en fiebre cuantificada en 38°C asociado a osteomalgias, cefalea y malestar general, manejados con Acetaminofén e Ibuprofeno. Refirió contacto con paciente diagnosticado con COVID-19, del núcleo familiar, el esposo, el cual estuvo recluso en la UCI, con recuperación y dado de alta el 11 de abril del 2021. La paciente manifestó que, mientras presentó los síntomas se mantuvo en su domicilio, cumpliendo con el aislamiento respectivo.

—DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 se ha convertido en uno de los fenómenos de salud pública más relevantes del siglo XXI. De allí que, el organismo más importante en materia de salud, la OMS, en alianza con todos los países que conforman los cinco continentes, iniciaron las acciones de salud pública de emergencia para atacar el flagelo. Siendo uno de los objetivos más importantes, el fortalecimiento de la capacidad de secuenciación de los laboratorios de investigación y

diagnóstico; así como también, la implementación inmediata de los sistemas de vigilancia genómica que permitieran mejorar el desarrollo de protocolos de diagnóstico, principalmente⁹.

Algunas investigaciones han señalado que, con la aparición del SARS-CoV-2, se ha visto subrayada la importancia del análisis y estudio de las secuencias genéticas; por ello, desde la identificación inicial del SARS-CoV-2 hasta la fecha (2021), se han compartido, a nivel mundial, más de 414.575 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público¹³; la respuesta de salud pública a la COVID-19 se ha visto facilitada por los esfuerzos sin precedentes de los científicos que comparten datos de secuencias de aislados clínicos en todo el mundo, como el GenBank del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) y la Iniciativa Global para Compartir todos los Datos de Influenza (GISAID, por sus siglas en inglés) han servido como los repositorios principales para las secuencias del genoma completo del SARS-CoV-2¹⁴.

En vista de la relevancia del problema, se crea en Colombia, el Programa de Caracterización Genómica de SARS-CoV-2¹⁰, lo que permite al INS iniciar los procesos de caracterización de los linajes circulantes en el planeta, pudiendo secuenciar hasta junio de 2021, 1.085 genomas completos y detectar 64 linajes introducidos en el país, distribuidos en diferentes departamentos¹¹. La secuenciación mediante tecnologías de alto rendimiento, también conocida como secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing*, NGS), permitió la caracterización genómica, la vigilancia en tiempo real de la dispersión viral y la identificación de nuevas variantes; además, permitió explicar algunos mecanismos patogénicos y algunas dinámicas evolutivas del virus¹⁰.

En el caso del Norte de Santander, por ser frontera, se convierte en zona de mayor riesgo debido a la gran movilidad de personas y, principalmente, al flujo migratorio proveniente de Venezuela. Motivo por el cual, se hace necesario implementar la estrategia de caracterización genómica para identificar rápidamente las variantes o linajes circulantes. Este proceso de caracterización genómica, debe cumplirse siguiendo rigurosamente los protocolos establecidos por los organismos internacionales y nacionales, a fin de garantizar una correcta recolección de muestras, adecuada selección de las mismas, envío al INS en el lapso establecido, así como, tomar las medidas acertadas de salud pública.

La variante Alpha del linaje B.1.1.7 detectada en el Norte de Santander en 2021, se descubrió por primera vez en Reino Unido en 2020⁷, aumentando sustancialmente la transmisibilidad y crecimiento en comparación con otras variantes, hasta convertirse en la variante dominante en gran parte del Reino Unido¹⁵; también fue la dominante hasta marzo de 2021 en la población de Delhi, India; siendo reemplazada rápidamente por la variante Delta (B.1.617.2) en abril y mayo de 2021¹⁶; así mismo, se detectó en Qatar¹⁷, México¹⁸, Chile¹⁹, Venezuela²⁰ y, en el resto del mundo, siendo catalogada como una variante de preocupación, principalmente por el aumento de la transmisibilidad o el daño causado por el cambio en la epidemiología de la COVID-19, así como el aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad²¹. Lo mismo sucedió con el resto de variantes del virus COVID-19 que se propagaron en todos los continentes^{15, 22}.

La identificación de la variante preocupante Alpha del linaje B.1.1.7, con las mutaciones

N501Y y P681H, es una evidencia de que el virus del SARS-CoV-2 está presente en el Norte de Santander, lo que amerita que se tomen acciones de salud pública inmediatas, ya que, como bien lo explica el INS, la propagación acelerada de este virus a nivel mundial, así como, los cambios genómicos resultantes de su composición genética, demuestran la relevancia y pertinencia de realizar caracterización genómica del mismo en Colombia, como parte del esfuerzo mundial para identificar y contener la diseminación de nuevas variantes de importancia que puedan ser responsables de nuevos rebrotes, de incrementar la transmisión entre la población y que puedan afectar la eficacia de las vacunas o tratamientos desarrolladas para contener la pandemia²³.

En vista de lo anterior, es necesario dar cumplimiento a los objetivos de salud pública propuestos por la OMS¹² para la caracterización genómica del virus en cuanto a: identificación y caracterización del SARS-COV-2, monitoreo de la transmisión, diseminación geográfica y evolución del virus con el propósito de minimizar y contener la propagación en el ser humano de las nuevas variantes que puedan surgir dentro de la dinámica natural del virus en su biología adaptativa²⁴.

—RECOMENDACIONES

Establecer la estrategia de caracterización genómica del SARS-CoV-2 en el Norte de Santander, como línea fundamental del sistema de vigilancia epidemiológica.

Dar a conocer la estrategia al equipo multidisciplinario que participa en el proceso de caracterización genómica en el Norte de Santander.

Aprobar el modelo lógico propuesto para realizar la priorización de los casos que califiquen para la prueba de secuenciación genómica.

Fortalecer el trabajo en equipo con los actores involucrados: INS, Dirección de Vigilancia Epidemiológica, laboratorios de salud pública.

Analizar periódicamente los indicadores estratégicos de vigilancia epidemiológica sobre incidencia, letalidad, mortalidad, tasa de muestreo, porcentaje de positividad, primordiales para la priorización de las muestras.

Proporcionar los insumos requeridos para el procesamiento y transporte de las muestras priorizadas que serán enviadas al INS.

Realizar promoción de la salud en la población del territorio en cuanto a la aplicación de medidas preventivas como: uso correcto del tapaboca cubriendo nariz y boca, lavado frecuente de manos, mantener distancia física de al menos dos metros entre personas, evitar aglomeraciones y reuniones familiares o de amigos y mantener los espacios ventilados.

—CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19, considerada por la OMS como un grave problema de salud pública, requiere de intervenciones inmediatas en materia de políticas de salud y de vigilancia epidemiológica, por lo que, la estrategia de caracterización genómica del SARS-CoV-2 se convierte

en un componente básico del sistema de vigilancia epidemiológica en el Norte de Santander. La aplicación de la estrategia de caracterización genómica para la detección oportuna de circulación de nuevas variantes del SARS-Cov-2 en el Norte de Santander, es el mecanismo efectivo para cortar la cadena de transmisión del virus. El seguimiento, control y evaluación de la transmisión, propagación geográfica y evolución del SARS-Cov-2, es la herramienta clave del sistema de vigilancia epidemiológica y vigilancia genómica.

— REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [Internet]. 2020 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---COVID-19>
2. Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID 19 como una pandemia. [Internet]. 2020 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-COVID-19-como-pandemia>
3. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es el Acelerador ACT? [Internet]. 2021 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/about>
4. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Circulación de VOC B.1.1.7 y otras variantes de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España. [Internet]. 2021 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210126-EER.pdf>
5. Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Enfermedades Virales. Información importante acerca de las variantes. [Internet]. 2022 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/about-variants.html>
6. Organización Panamericana de la Salud. Reporte de situación COVID-19 Colombia N° 205 - 24 de enero 2021. [Internet]. 2021 [consultado 20 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-COVID-19-colombia-no-205-24-enero-2021>
7. Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. [Internet]. 2021 [consultado 19 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
8. Hernández M, García-Morán E, Abad D, Eiros JM. GISAID: Iniciativa internacional para compartir datos genómicos del virus de la gripe y del SARS-CoV-2. Revista Española de Salud Pública. [Internet]. 2021 [consultado 20 de julio 2021]; 1-5. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas15_hernandez_garciamoran_abad_eiros.pdf
9. Organización Panamericana de la Salud. Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19. [Internet]. 2021 [Consultado 21 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza/red-regional-vigilancia-genomica-COVID-19>
10. Gómez-Grosso L, Mercado M, Ospina M. En las entrañas del SARS-CoV-2: liderazgo científico del Instituto Nacional de Salud. Biomédica. [Internet]. 2021 [consultado 21 de julio 2021];

- 41(2):195-200. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6205/4856>
11. Organización Panamericana de la Salud. No existe variante colombiana de la COVID-19 en Colombia. [Internet]. 2021 [consultado 21 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-6-2021-no-existe-variante-colombiana-COVID-19>
12. Organización Mundial de la Salud. Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública. Orientaciones provisionales 8 de enero de 2021. [Internet]. 2021 [consultado 31 de julio 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338892/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13. Salazar A, Fuentes-López A, Viñuela L, Camacho-Martínez P, Chueca N, Merino L, et al. Secuenciación del genoma del SARS-Cov-2 en Andalucía, metodología y estudio de las variantes. Actual Med. [Internet]. 2021 [consultado 13 de mayo 2022]; 106(814). Supl2: 60-70. Disponible en: https://actualidadmedica.es/articulo-suplementos/supl814-2_re08/
14. García M, Bautista P, Ángel A, Valadez Y, Vásquez L, Morales J, et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. Acta Med Grupo Ángeles [Internet]. 2021 [consultado 13 de mayo 2022]; 19(3):445-456. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2021/am213v.pdf>
15. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en las Américas. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53239/EpiUpdate26January2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
16. Dhar M, Marwal R, Radhakrishnan V, Ponnusamy K, Bani J, Bhoyar R, et al. Genomic characterization and epidemiology of an emerging variant of Sars-CoV-2 in Delhi, India. Science. [Internet]. 2021 [consultado 13 de mayo 2022]; 374(6570):995-999. Disponible en: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abj9932>
17. Benslimane F, Al Khatib H, Al-Jamal O, Albatesh D, Boughattas S, Ahmed A, et al. One Year of Sars-Cov-2: Genomic Characterization of the Covid-19 Outbreak in Qatar. Sec. Clinical Microbiology [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.768883/full?utm_source=dlvr.it&utm_medium=twitter
18. Gobierno de México. Vigilancia de variantes del virus Sars-CoV-2. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: <https://salud.conacyt.mx/coronavirus/variantes/>
19. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Informe Epidemiológico Circulación de variantes SARS-CoV-2 en Chile al 25 de junio de 2021. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe-de-variantes-FIN.pdf>
20. Jaspe R, Zambrano J, Loureiro C, Sulbarán Y, Moros Z, Garzaro D, et al. Biología y diversidad genética del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19. Salus. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]; 25(3):15-18. Disponible en: <https://revistas.uc.edu.ve/index.php/salus/article/view/127/117>
21. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en las Américas. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53382/EpiUpdate24March2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
22. BBC NEWS/MUNDO. Coronavirus en mapas y gráficos: una guía visual para comprender el alcance y ritmo de propagación del Covid-19. [Internet]. 2021 [consultado 14 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51693616>

23. Instituto Nacional de Salud. Dirección de Investigación en Salud Pública. Estrategia de caracterización genómica SARS-CoV-2, Colombia. [Internet]. 2021 [consultado 14 de agosto 2021]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Estrategia-de-caracterizacion-genomica-SARS-CoV2_Colombia.pdf
24. Instituto Nacional de Salud. Distribución geográfica de los linajes de SARS-CoV-2 circulantes en Colombia. [Internet]. 2021 [consultado 21 de julio 2021]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/10-mapa-linaje-marzo.pdf>