



ORIGINAL

## Evolution and monitoring of SARS-COV-2 genetic mutations in Ecuador

### Evolución y seguimiento de las mutaciones genéticas del SARS-COV-2 en Ecuador

Carlos Chiluisa Guacho<sup>1</sup>  , Nairovys Gómez Martínez<sup>1</sup>  , Germania Elisabeth Vilema Vizuete<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ambato, Ecuador.

**Citar como:** Chiluisa Guacho C, Gómez Martínez N, Vilema Vizuete GE. Evolution and monitoring of SARS-COV-2 genetic mutations in Ecuador. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:109. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024.109>

Enviado: 05-01-2024

Revisado: 15-05-2024

Aceptado: 09-12-2024

Publicado: 10-12-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Carlos Chiluisa Guacho 

#### ABSTRACT

Since its emergence in December 2019, SARS-CoV-2 has shown rapid genetic evolution, leading to various variants that have significantly influenced the dynamics of the pandemic. Mutations in the spike protein (S) have increased the virus's transmissibility and, in some cases, its virulence, affecting the efficacy of control measures, including vaccination and antiviral treatments. This retrospective and descriptive study, covering from March 2020 to the present, used national and international genomic data to analyze the evolution of variants in Ecuador. A total of 3 457 genomic sequences were collected, and key variants such as Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Omicron were identified. Phylogenetic analyses revealed critical mutations like N501Y and E484K, associated with increased immune escape. Despite mass vaccination campaigns, the emergence of variants reduced vaccine efficacy in preventing infections, although vaccines continued to protect against severe cases. The evaluation of genomic surveillance systems highlighted the need to improve the speed and accuracy in detecting new variants. To optimize public health strategies, it is recommended to strengthen genomic surveillance, enhance coordination between institutions, update vaccination programs, and develop early warning systems. These measures are essential for improving the response to the ongoing evolution of the virus and minimizing its impact on public health.

**Keywords:** Genetic Evolution; Variants, Pandemic Dynamics; Virulence.

#### RESUMEN

Desde su aparición en diciembre de 2019, el SARS-CoV-2 ha mostrado una rápida evolución genética, dando lugar a diversas variantes que han influido significativamente en la dinámica de la pandemia. Las mutaciones en la proteína de la espiga (S) han incrementado la transmisibilidad y, en algunos casos, la virulencia del virus, afectando la eficacia de las medidas de control, incluyendo vacunación y tratamientos antivirales. Este estudio retrospectivo y descriptivo, que abarca desde marzo de 2020 hasta la actualidad, utilizó datos genómicos nacionales e internacionales para analizar la evolución de variantes en Ecuador. Se recopiló 3 457 secuencias genómicas y se identificaron variantes clave como Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron. Los análisis filogenéticos revelaron mutaciones críticas como N501Y y E484K, asociadas a un mayor escape inmunológico. A pesar de las campañas de vacunación masiva, la aparición de variantes redujo la eficacia de las vacunas en prevenir infecciones, aunque estas siguieron protegiendo contra casos graves. La evaluación de los sistemas de vigilancia genómica destacó la necesidad de mejorar la rapidez y precisión en la detección de nuevas variantes. Para optimizar las estrategias de salud pública, se recomienda fortalecer la vigilancia genómica, mejorar la coordinación entre instituciones, actualizar los programas de vacunación, y desarrollar sistemas de alerta temprana. Estas medidas son esenciales para mejorar la respuesta frente a la evolución continua del virus y minimizar su impacto en la salud pública.

**Palabras clave:** Evolución Genética; Variantes; Dinámica de la Pandemia; Virulencia.

## INTRODUCCIÓN

Desde su aparición en diciembre de 2019, el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, ha experimentado una rápida evolución genética, lo que ha dado lugar a la aparición de múltiples variantes. Estas variantes han alterado considerablemente la dinámica de la pandemia, afectando tanto la transmisión del virus como su gravedad clínica. Las mutaciones que sufre el SARS-CoV-2, en su mayoría concentradas en la proteína de la espiga (S), han modificado su capacidad para infectar a las células huésped, aumentando su transmisibilidad y, en algunos casos, su virulencia.<sup>(1)</sup> Además, estas mutaciones han afectado la eficacia de las estrategias de control, incluidas las medidas de salud pública, los programas de vacunación masiva y los tratamientos antivirales, que han tenido que adaptarse a la aparición de variantes con características genéticas diferentes.<sup>(2)</sup>

A medida que el virus continuaba propagándose a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementó, desde enero de 2020, un sistema de vigilancia global en colaboración con expertos en salud, autoridades nacionales, instituciones de investigación y científicos de todo el mundo.<sup>(3)</sup> Este esfuerzo internacional ha permitido el monitoreo constante de las variantes emergentes del SARS-CoV-2. Hacia finales de 2020, la aparición de variantes que representaban un mayor riesgo para la salud pública a nivel global impulsó la creación de categorías específicas para clasificarlas: las variantes de interés (VOI) y las variantes de preocupación (VOC).<sup>(4)</sup> Estas clasificaciones se basan en la evidencia científica sobre la capacidad de las variantes para aumentar la transmisión, evadir la respuesta inmune, reducir la efectividad de los tratamientos o vacunas, o aumentar la gravedad de la enfermedad. Entre las variantes de preocupación más notables se encuentran Alpha, Beta, Gamma, Delta y Lambda, mientras que Eta, Iota, Kappa y Lambda fueron identificadas como variantes de interés.<sup>(5)</sup>

El SARS-CoV-2, como agente causante de la enfermedad COVID-19, no solo se ha convertido en un desafío epidemiológico, sino que también ha transformado la manera en que la comunidad científica y los sistemas de salud pública enfrentan las pandemias. Aunque la COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio, sus complicaciones pueden extenderse a otros sistemas, provocando una enfermedad multisistémica que incrementa la mortalidad en ciertos grupos de riesgo.<sup>(6)</sup> La alta capacidad de mutación del virus ha sido uno de los factores determinantes en su propagación a nivel mundial, lo que ha dificultado el control de la pandemia y ha obligado a los gobiernos y comunidades científicas a ajustar constantemente sus estrategias de prevención y tratamiento. La aparición continua de nuevas variantes ha subrayado la importancia de la vigilancia genómica como herramienta clave para la detección temprana de cambios en la estructura genética del virus.

Para hacer frente a la COVID-19, se han adoptado diversas medidas, entre las que destacan el aislamiento, la higiene estricta y la administración de medicamentos y vacunas. No obstante, la constante aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, consecuencia de las mutaciones características de los virus de ARN, ha generado una creciente preocupación a nivel global. Estas variantes representan un desafío, ya que algunas han demostrado la capacidad de evadir tanto la inmunidad natural, adquirida tras una infección previa, como la inmunidad inducida por las vacunas.

En este contexto, la evolución del virus ha estado marcada por la aparición de variantes con una mayor capacidad de transmisión, una mayor habilidad para escapar de la respuesta inmunológica y, en algunos casos, un aumento en la letalidad.<sup>(7)</sup> Estas propiedades han complicado el control de la pandemia, a pesar de la disponibilidad de varias vacunas efectivas y del desarrollo continuo de nuevas alternativas terapéuticas. En definitiva, el reto de frenar la propagación del SARS-CoV-2 y sus variantes sigue siendo un esfuerzo global constante que requiere una adaptación rápida y eficaz de las medidas de control.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la evolución genética del SARS-CoV-2 ha sido un desafío constante para los sistemas de salud a nivel global. En Ecuador, al igual que en otros países, la aparición de nuevas variantes del virus ha influido significativamente en la capacidad de respuesta de las autoridades sanitarias, especialmente en términos de transmisión, virulencia y eficacia de las medidas de control como la vacunación. A pesar de los esfuerzos realizados para monitorear la evolución del virus, existe una necesidad crítica de comprender más a fondo cómo estas mutaciones han impactado la propagación del virus en el país. La falta de una evaluación sistemática y detallada de las variantes que han circulado en el país dificulta la implementación de estrategias adaptativas y la toma de decisiones informadas en el ámbito de la salud pública. Esto plantea un reto importante en la contención del virus, en especial frente a la amenaza de variantes que podrían reducir la efectividad de las vacunas y terapias actuales.

Frente a esta situación, el objetivo principal de la investigación es analizar la evolución genética y el seguimiento de las mutaciones del SARS-CoV-2 en Ecuador, con el fin de comprender su impacto en la propagación

del virus y en la efectividad de las medidas de control implementadas. Para ello, se busca identificar las variantes que han circulado en el país desde el inicio de la pandemia, evaluando cómo estas han afectado la transmisión, virulencia y letalidad del virus en diferentes periodos. Además, la investigación tiene como propósito examinar la respuesta de las medidas de control, como la vacunación y los tratamientos antivirales, ante las diversas variantes, y analizar la capacidad de los sistemas de vigilancia genómica para detectar mutaciones emergentes. A partir de estos hallazgos, se pretende ofrecer recomendaciones que permitan optimizar las estrategias de salud pública en Ecuador, mejorando la respuesta ante nuevas variantes y fortaleciendo las capacidades de detección y contención del virus.

## **MÉTODO**

La investigación se desarrolló mediante metodología híbrida, que combinó métodos cuantitativos y cualitativos para analizar la evolución genética y el seguimiento de las mutaciones del SARS-CoV-2 en Ecuador. El estudio fue retrospectivo, observacional y descriptivo, y abarcó el periodo comprendido entre el inicio de la pandemia en Ecuador, en marzo de 2020, hasta la actualidad, permitiendo un análisis temporal de las variantes y su impacto en la transmisión del virus.

### **Diseño del estudio**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo basado en la recopilación de datos genómicos del SARS-CoV-2 y la evaluación de las medidas de control implementadas en Ecuador. Se analizaron las variantes circulantes y su evolución a lo largo del tiempo, en relación con la propagación del virus en el país.

### **Fuentes de datos**

Se utilizaron bases de datos genómicas nacionales e internacionales, como GISAID, para obtener secuencias completas del genoma del SARS-CoV-2 aisladas de pacientes en Ecuador. Además, se incluyeron datos proporcionados por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) y el Ministerio de Salud Pública (MSP) sobre vigilancia genómica, tasas de transmisión, letalidad, hospitalización, y programas de vacunación y tratamiento.

### **Selección de variantes**

Las variantes del SARS-CoV-2 fueron seleccionadas y clasificadas según las categorías establecidas por la OMS en VOI y VOC. Se centró el análisis en las variantes que tuvieron mayor impacto en Ecuador, como Alpha, Beta, Gamma, Delta y Lambda, y se evaluaron su prevalencia y distribución geográfica en distintos momentos.

### **Análisis de la evolución genética**

Se alinearon y analizaron las secuencias genómicas utilizando software de bioinformática, como MEGA-X y Nextstrain, para identificar mutaciones específicas en la proteína de la espiga (S) y otras regiones del genoma viral. Se aplicaron métodos filogenéticos para trazar la evolución de las variantes en Ecuador y su relación con variantes globales, analizando la frecuencia de mutaciones clave asociadas con la transmisibilidad, virulencia y capacidad de escape inmunológico.

### **Impacto de las medidas de control**

Se realizó un análisis correlacional entre la prevalencia de las variantes y las tasas de transmisión, hospitalización y mortalidad, evaluando la efectividad de medidas de control como la vacunación y tratamientos antivirales. Se utilizaron datos de cobertura vacunal y la implementación de tratamientos, para determinar si las variantes afectaron su eficacia.

### **Evaluación de la vigilancia genómica**

Se revisaron los sistemas de vigilancia genómica implementados en Ecuador para el seguimiento de las mutaciones del SARS-CoV-2. Se evaluó su capacidad para detectar rápidamente nuevas variantes y proporcionar datos útiles para la toma de decisiones en salud pública, complementado con entrevistas a expertos del INSPI y del MSP.

### **Análisis estadístico**

Los datos recolectados fueron analizados mediante pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales utilizando los programas R y SPSS. Se aplicaron análisis de regresión para evaluar las asociaciones entre la circulación de variantes y las tasas de transmisión, hospitalización y mortalidad. También se realizaron comparaciones de proporciones y pruebas de hipótesis para determinar si había diferencias significativas entre las variantes en términos de su impacto.

## Ética

El estudio se realizó en conformidad con las normativas éticas vigentes en Ecuador y las recomendaciones internacionales. Los datos genómicos utilizados provinieron de bases de datos públicas y se garantizó el anonimato de los pacientes. Además, el proyecto contó con la aprobación de un comité de ética institucional.

## RESULTADOS

Para dar inicio a la sección de resultados, es importante destacar que desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2 ha mostrado una notable capacidad de mutación, dando lugar a diversas variantes que han influido de manera significativa en la dinámica epidemiológica. Estas variantes, que difieren entre sí en cuanto a su transmisibilidad, virulencia y respuesta a los mecanismos de inmunidad, han sido motivo de preocupación para la comunidad científica y los sistemas de salud pública. En el contexto de Ecuador, la circulación de diferentes variantes del virus ha modificado la evolución de la pandemia a lo largo del tiempo. A continuación, se describen en detalle las variantes más relevantes que han sido detectadas en el país, su distribución geográfica, así como su impacto en la transmisión, mortalidad y la efectividad de las medidas de control implementadas.

### Variante Alpha

La variante Alpha (B.1.1.7) fue identificada el 14 de diciembre de 2020 por las autoridades del Reino Unido. Según los informes y modelos epidemiológicos, esta variante presentaba una tasa de transmisión un 56 % más alta en comparación con otros linajes, lo que la convirtió en una de rápida propagación. Estudios estimaron que la variante Alpha incrementaba el riesgo de muerte en un 35 % (rango: 12-64 %). No obstante, los informes científicos indicaron que esta variante no causaba enfermedad grave en niños y jóvenes.<sup>(8)</sup>

### Variante sudafricana o Beta

En diciembre de 2020, se notificó en Sudáfrica la aparición de la variante Beta (B.1.351 o 20H/501.V2), que posiblemente surgió algunos meses antes y se ha propagado a varios países. Para junio de 2021, esta variante representaba más del 50 % de las infecciones en numerosas naciones de África.<sup>(9,20)</sup>

Esta variante presenta 12 mutaciones no sinónimas y una deleción en comparación con la cepa de referencia de Wuhan. Aproximadamente el 77 % de estas mutaciones se encuentran en la proteína S [L18F, D80A, D215G, deleción LAL 242-244, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G y A701V], mientras que las mutaciones restantes se localizan en las proteínas virales ORF1a [K1655N], en la envoltura (E) [P71L] y en la nucleocápside (N) [T205I]. A diferencia de la variante británica, no presenta la deleción 69/70. Aunque la mutación N501Y también está presente en la variante británica, su origen filogenético parece ser distinto en la variante Beta.<sup>(10)</sup>

La mayoría de las mutaciones se localizan en los dominios NTD y RBD de la proteína S, lo que sugiere que esta variante podría escapar de los anticuerpos neutralizantes y comprometer la eficacia de las vacunas en mayor medida que la variante Alpha. Estas mutaciones pueden permitir al virus evadir la respuesta inmunitaria generada por infecciones previas, aumentando el riesgo de reinfección. Su característica más destacada es su elevada tasa de transmisión.

### Variante brasileña o gamma

La variante gamma, también conocida como brasileña, P.1, B.1.1.28.1 o 20J/501Y.V3, fue detectada en Japón en viajeros provenientes de Brasil el 6 de enero de 2021. Este variante provocó un notable aumento en las hospitalizaciones, lo que constituyó un problema significativo.<sup>(11)</sup>

De acuerdo con el informe epidemiológico de la OMS, hasta el 20 de abril de 2021, esta variante había sido identificada en 52 países. Para junio de 2021, había alcanzado una alta proporción de casos en varios países de América del Sur y el Caribe, y representaba el 10 % de las infecciones en EE.UU.<sup>(10)</sup>

Esta variante presenta 17 mutaciones no sinónimas en la proteína S: [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I y V1176F]; [S1188L, K1795Q y E5665D] en ORF1ab; [E92K] en ORF8; y [P80K] en la proteína N. También incluye una deleción [SGF 3675-3677del] en ORF1ab y 4 mutaciones sinónimas. La variante gamma tiene el mayor número de mutaciones en la proteína S.<sup>(10)</sup>

La mutación N501Y está presente en las tres variantes, mientras que L18F, K417T, E484K y D614G se encuentran en las variantes beta. Estas cinco mutaciones en la proteína S tienen implicaciones significativas para la evasión de la inmunidad mediada por anticuerpos en personas vacunadas y recuperadas. El perfil de resistencia a los anticuerpos monoclonales aprobados es similar al de la variante beta.<sup>(12)</sup>

Una manera de diferenciar la variante sudafricana de la brasileña es que esta última no presenta la mutación K417N. La ausencia de esta mutación representa una amenaza para los tratamientos actuales con anticuerpos y, en menor medida, afecta la eficacia de las vacunas.<sup>(12)</sup>

### Variante india o delta<sup>(13)</sup>

La variante delta, también conocida como india o B.1.627, fue identificada por primera vez en el estado de

Maharashtra en octubre de 2020 y posteriormente se extendió por toda la India. Las secuencias virales de esta variante presentan dos sustituciones críticas en la proteína S, L452R y E484Q, ubicadas en el dominio de unión al receptor (RBD). Esta variante se divide en tres sublinajes: B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3. La mutación L452R está presente en todos ellos, mientras que E484Q se encuentra en B.1.617.1 y B.1.617.3, pero no en B.1.617.2. La subvariante predominante en el Reino Unido es B.1.617.2.

La variante delta ha sido llamada “doble mutante” debido a que combina las mutaciones L452R de la variante de California con E484Q. Sin embargo, este término es poco preciso, ya que otras variantes del SARS-CoV-2 también presentan múltiples mutaciones. El genoma de la variante delta muestra 17 mutaciones, incluidas la D614G, que se comparte con variantes altamente transmisibles como alfa, beta y gamma; la L452R, que aumenta la afinidad de la proteína S por ACE2 y reduce la respuesta del sistema inmunitario; y la P681R, que puede incrementar la infectividad. Investigaciones de Wang et al. revelaron que esta variante tiene una mayor transmisibilidad, carga viral y riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con la cepa original.

Durante el brote en India, las variantes delta (B.1.617.2) y kappa (B.1.617.1), que comparten un ancestro común, representaron una alta proporción de infecciones. Ambas variantes contienen la mutación L452R en el RBD, la P681R en el sitio de corte de la furina y varias mutaciones en orf3, orf7a y el gen de la nucleocápside. La variante kappa incluye la mutación E484Q, mientras que delta presenta T478K, ambas en el RBD. Aunque E484Q tiene más probabilidad de evadir la neutralización de anticuerpos en comparación con T478K, solo la variante delta ha demostrado ser más transmisible, extendiéndose a 54 países y reemplazando a la variante alfa en el Reino Unido y Estados Unidos.<sup>(14)</sup>

En estudios de plasma de personas vacunadas con AZD1222, se observó una reducción en la actividad neutralizante contra la variante delta. En estudios de casos y controles en el Reino Unido, la vacuna BNT162b mostró una efectividad de aproximadamente 85 % contra la variante delta, mientras que la vacuna AZD1222 tuvo una efectividad de alrededor del 60 %.<sup>(14)</sup>

La variante kappa (B.1.617.1), con las mutaciones L452R, E484Q, D614G y P681R en la proteína S, también tiene un impacto en la neutralización y transmisión. A diferencia de la variante delta, no se ha demostrado un aumento en la transmisión con la variante kappa. Sin embargo, debido a las mutaciones L452R y E484Q en el RBD, la variante kappa tiene una mayor capacidad para evadir la inmunidad humoral.

#### **Variante californiana o épsilon<sup>(15)</sup>**

La variante épsilon (B.1.427/B.1.429) fue identificada en Estados Unidos en septiembre de 2020. Sin embargo, se cree que el ancestro de estos linajes apareció en mayo de 2020, dando lugar posteriormente a las variantes B.1.427 y B.1.429. En febrero de 2021, esta variante representaba el 15 % de las infecciones en el país, pero para junio de 2021, su prevalencia había disminuido a menos del 1 %. Para mayo, se había detectado en 34 países adicionales. La variante B.1.429 se ha propagado rápidamente, es más transmisible y muestra una menor susceptibilidad a la neutralización por suero de individuos convalecientes o vacunados. Los CDC la han clasificado como una VOC, mientras que la OMS la considera solo una VOI.

Ambos linajes, B.1.427 y B.1.429, comparten las mismas mutaciones en la proteína S (S13I en el péptido señal, W152C en el NTD y L452R en el RBD), pero presentan mutaciones diferentes en otros genes del SARS-CoV-2. Este análisis resalta el aumento de la incidencia de las variantes B.1.427/B.1.429 y su expansión desde California hacia otras regiones de Estados Unidos y otros países.

Según los CDC, la variante épsilon presenta las mutaciones S13I en el péptido señal de la proteína S, W152C en el NTD y L452R en el RBD. El plasma de personas vacunadas con vacunas basadas en ARNm, aisladas de Wuhan-1, o de convalecientes mostró títulos neutralizantes reducidos entre 2 y 3,5 veces en comparación con los pseudovirus de tipo “salvaje”. Esta variante se estima que es un 20 % más transmisible que los linajes cocirculantes y se asocia con niveles virales dos veces más altos en las vías respiratorias superiores.

#### **Variante lambda o C.37<sup>(16)</sup>**

La variante lambda fue identificada por primera vez en Perú en diciembre de 2020 y muestra una alta prevalencia en varios países de América del Sur. El análisis secuencial reveló una delección (D3675-3677) en el marco de lectura ORF1a de tipo “salvaje”, así como una nueva delección (D246-252) y múltiples mutaciones no sinónimas (G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G, y T859N) en la proteína S. Las mutaciones L452Q y F490S se encuentran en el dominio de unión al receptor (RBD), mientras que la delección  $\Delta$ 246-252 está en el dominio N-terminal (NTD).

La mutación F490S está asociada con una reducción en la neutralización por anticuerpos. Esta variante presenta 19 mutaciones que contribuyen a una mayor transmisibilidad y resistencia a los anticuerpos inducidos por la vacunación o por una exposición previa al virus.

#### **Variante Ómicron<sup>(17)</sup>**

El primer caso de la variante Ómicron fue secuenciado el 11 de noviembre de 2021 en Botsuana. El 26 de

noviembre de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Grupo de Asesoramiento Técnico, clasificó la cepa B.1.1.529 como una variante de preocupación y la nombró Ómicron. Así, se convirtió en la cuarta variante de preocupación, junto con las variantes alfa, beta, gamma y delta. La variante Ómicron fue identificada inicialmente en Botsuana y se ha propagado a varios países africanos, con una mayor incidencia en Sudáfrica.

Esta variante presenta más de 30 mutaciones en la proteína S (o spike), que es responsable de reconocer las células del huésped y es el principal objetivo de la respuesta inmunitaria del organismo. En Ecuador, el primer caso de la variante Ómicron fue detectado en diciembre de 2021 en un paciente que había viajado a Sudáfrica para realizar investigaciones.

El análisis retrospectivo permitió identificar y caracterizar las principales variantes del SARS-CoV-2 que han circulado en Ecuador desde marzo de 2020 hasta agosto de 2024. Se recopilaron y analizaron 3,457 secuencias genómicas completas de muestras tomadas en distintas provincias del país, distribuidas en tres periodos clave de la pandemia: fase inicial (marzo a agosto de 2020), fase de transición (septiembre de 2020 a diciembre de 2021), y fase de vacunación masiva (enero de 2022 a la actualidad). Los datos incluyeron tanto infecciones iniciales como reinfecciones, lo que permitió evaluar el comportamiento de las mutaciones genéticas en distintos contextos epidemiológicos.

Se obtuvo un total de 2 987 secuencias genómicas del repositorio internacional GISAID, mientras que el INSPI y el MSP proporcionaron 470 secuencias adicionales. Los datos complementarios incluyeron información epidemiológica como tasas de transmisión (R0), hospitalizaciones y mortalidad, así como la cobertura de vacunación. En el pico de la pandemia (enero a abril de 2021), se observó que la tasa de transmisión en provincias como Pichincha y Guayas llegó a valores de  $R0 > 2,5$ , coincidiendo con la circulación de variantes de alta transmisibilidad como Delta y Gamma.

Las variantes fueron clasificadas según las directrices de la OMS. Se identificaron cinco VOC circulantes en Ecuador: Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron. La variante Delta, por ejemplo, fue dominante entre junio y diciembre de 2021, representando más del 70 % de las infecciones en las principales ciudades del país. En cuanto a las VOI, Lambda fue la más relevante entre abril y agosto de 2021, mientras que Iota y Kappa presentaron una circulación limitada, con menos del 5 % de prevalencia en periodos específicos.

A través de los programas MEGA-X y Nextstrain, se generaron árboles filogenéticos que revelaron la aparición de múltiples linajes derivados de las VOC predominantes. Se identificaron mutaciones clave en la proteína de la espiga (S), como la N501Y en Alpha y Gamma, y la E484K en Beta y Gamma, asociadas a una mayor capacidad de escape inmunológico. Se detectaron 12 mutaciones adicionales en regiones no codificantes del genoma viral que podrían estar relacionadas con la persistencia del virus en ciertas poblaciones geográficas. La tasa de acumulación de mutaciones fue de aproximadamente  $1.1 \times 10^{-3}$  sustituciones por sitio por año, alineándose con estudios internacionales.

A lo largo del periodo de dominancia de la variante Delta en Ecuador, se implementaron diversas medidas de control, entre las que destacan las campañas de vacunación masiva. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, los datos revelan un aumento considerable en la tasa de hospitalización y mortalidad durante este tiempo. A continuación, se presenta un resumen de los principales impactos observados en las medidas de control durante este periodo:

Tabla 1. Impacto de las medidas de control	
Aspecto de interés	Impacto Observado
Tasa de hospitalización	Aumentó un 35 % durante el periodo de dominancia de la variante Delta en comparación con el periodo anterior, a pesar de las campañas de vacunación.
Tasa de mortalidad	Incrementó un 15 % durante la circulación de la variante Delta, en comparación con etapas previas.
Cobertura vacunal	Para diciembre de 2021, la vacunación con esquemas completos (dos dosis) cubría el 65 % de la población, según datos del MSP.
Eficacia de las vacunas	Frente a las variantes Delta y Omicron, la efectividad de las vacunas para prevenir la infección disminuyó entre un 25 % y 30 %.
Prevención de casos graves	Las vacunas mantuvieron una alta eficacia en la prevención de casos graves y hospitalizaciones, con una efectividad entre el 75 % y 85 %.

A medida que la cobertura vacunal alcanzaba una porción considerable de la población, la eficacia de las vacunas para prevenir infecciones disminuyó frente a las variantes Delta y Omicron. Sin embargo, las vacunas demostraron seguir siendo altamente efectivas en la reducción de casos graves y hospitalizaciones, resaltando la importancia de continuar con los programas de vacunación, especialmente ante la aparición de nuevas variantes.

Los sistemas de vigilancia genómica en Ecuador permitieron la identificación de nuevas variantes en un plazo promedio de 14 días tras su detección inicial a nivel global.<sup>(18)</sup> Se observó que el país dependió mayormente de la colaboración internacional para secuenciar y analizar las variantes emergentes, con un incremento significativo de secuenciaciones desde el segundo trimestre de 2021, cuando se introdujo un programa de fortalecimiento de la capacidad del INSPI. Las entrevistas a expertos del INSPI y MSP revelaron limitaciones en la capacidad local para realizar un seguimiento masivo en tiempo real, debido a restricciones presupuestarias y logísticas, lo que resultó en subnotificación de ciertas variantes en áreas rurales.

Los datos fueron analizados utilizando pruebas de regresión y correlación, lo que permitió establecer asociaciones significativas entre la aparición de nuevas variantes y el incremento en la transmisión del virus. Por ejemplo, se detectó que la variante Delta estuvo significativamente asociada ( $p < 0,01$ ) con un aumento de hospitalizaciones y mortalidad en comparación con otras variantes. Las pruebas de hipótesis confirmaron que la variante Omicron presentó una menor letalidad ( $p < 0.05$ ) pero mayor transmisibilidad ( $R_0$  entre 3 y 5) respecto a las variantes anteriores. Se utilizaron gráficos de dispersión y boxplots para visualizar la variabilidad entre las tasas de infección y las medidas de control en diferentes periodos.

Para optimizar las estrategias de salud pública y mejorar la respuesta ante nuevas variantes del SARS-CoV-2, es fundamental implementar una serie de recomendaciones que fortalezcan las capacidades de detección, contención y adaptación del sistema de salud ante la evolución del virus:

1. Fortalecer la vigilancia genómica: Es necesario aumentar la capacidad y frecuencia de secuenciación del genoma viral en Ecuador, mejorando la infraestructura y los recursos destinados a los laboratorios de vigilancia. Esto permitirá la identificación temprana de nuevas variantes y la evaluación continua de las mutaciones emergentes, facilitando la toma de decisiones informadas en cuanto a medidas de control y respuesta.
2. Mejorar la coordinación entre instituciones: Fomentar la cooperación entre el MSP, el INSPI, universidades y organismos internacionales como la OMS y GISAID, para compartir datos genómicos y epidemiológicos. Esto fortalecerá la respuesta rápida a nuevas variantes y garantizará un enfoque colaborativo y basado en evidencia científica.
3. Actualizar los programas de vacunación: Considerando la disminución de la eficacia de las vacunas ante algunas variantes, es esencial actualizar y adaptar los programas de vacunación. Se recomienda la implementación de dosis de refuerzo específicas para variantes de preocupación, además de garantizar el acceso equitativo a vacunas de nueva generación, que cubran mejor las variantes emergentes.
4. Desarrollar campañas de comunicación efectiva: Crear campañas de educación y sensibilización para la población que subrayen la importancia de la vacunación, el uso adecuado de mascarillas, el distanciamiento social y otras medidas de control, especialmente en momentos en los que surgen nuevas variantes de alta transmisibilidad. Las estrategias de comunicación deben ser claras y basadas en ciencia, para combatir la desinformación y fomentar la participación activa de la ciudadanía.
5. Fortalecer la infraestructura hospitalaria: Continuar mejorando la capacidad del sistema de salud para atender un posible aumento de casos graves, especialmente durante la circulación de variantes con alta transmisibilidad o mayor virulencia. Se debe priorizar la expansión de camas en unidades de cuidados intensivos, el suministro adecuado de equipos médicos y la capacitación del personal sanitario para enfrentar nuevas oleadas de la pandemia.
6. Optimizar el uso de tratamientos antivirales: Evaluar la efectividad de los tratamientos antivirales disponibles frente a las variantes emergentes y ajustarlos según sea necesario. Esto incluye promover el acceso a tratamientos actualizados y acelerar los ensayos clínicos de nuevas terapias, especialmente aquellas diseñadas para combatir variantes con mutaciones que permiten escapar de la inmunidad natural o inducida por vacunas.
7. Implementar sistemas de alerta temprana: Desarrollar y optimizar sistemas de alerta temprana que integren datos de vigilancia genómica, epidemiológica y sanitaria, para detectar brotes localizados de nuevas variantes y responder rápidamente con medidas de contención. Estos sistemas deben ser accesibles a todos los niveles del sistema de salud, desde autoridades nacionales hasta centros de atención primaria.

## DISCUSIÓN

La evolución y seguimiento de las mutaciones genéticas del SARS-CoV-2 en Ecuador ha permitido identificar variantes de preocupación que han influido significativamente en la dinámica de la pandemia en el país. El análisis de la distribución y prevalencia de estas variantes, como Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron, mostró un patrón de propagación similar al de otras regiones del mundo, con la variante Delta jugando un papel crucial en el aumento de la transmisión y la mortalidad. Lo que subraya la necesidad de un monitoreo constante de las variantes emergentes, dado que las mutaciones observadas en regiones clave del genoma viral, especialmente en la proteína S, están estrechamente asociadas con un aumento en la transmisibilidad y capacidad de escape

inmunológico.<sup>(5,19)</sup>

Uno de los aspectos más destacados del estudio fue la observación de que las mutaciones en las variantes predominantes en el país afectaron la eficacia de las vacunas en términos de prevención de la infección, aunque mantuvieron su capacidad de reducir la gravedad de la enfermedad y las hospitalizaciones. En tal sentido, se evidencia la complejidad de la respuesta inmunitaria frente a variantes con mutaciones significativas en el dominio de unión al receptor y la región NTD de la proteína S. A pesar de la disminución de la efectividad de las vacunas contra la infección, su capacidad para prevenir casos graves fue clave para evitar una mayor presión sobre los sistemas de salud, lo que sugiere que las campañas de vacunación han jugado un papel crucial en la contención de la pandemia.<sup>(20)</sup>

La capacidad de vigilancia genómica en Ecuador también fue evaluada y se identificaron tanto fortalezas como áreas de mejora. Aunque se logró detectar las variantes clave que han circulado en el país, los sistemas de detección deben fortalecerse para garantizar una respuesta más rápida y precisa ante la aparición de nuevas variantes, especialmente aquellas que podrían impactar la efectividad de las medidas de control actuales. La integración de datos genómicos con la información epidemiológica será vital para futuras decisiones en salud pública, ya que la evolución constante del virus exige que las estrategias de mitigación sean dinámicas y adaptables.

## CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas a partir de este estudio proporcionan una visión clara de cómo las variantes emergentes han influido en la dinámica de la pandemia y la respuesta del país ante el virus. En primer lugar, se identificó que la propagación de variantes como Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron tuvo un impacto significativo en la transmisión y letalidad del virus. Estas variantes, con mutaciones concentradas principalmente en la proteína de la espiga, demostraron una mayor capacidad de transmisión y, en algunos casos, una mayor virulencia, lo que resultó en un aumento de la hospitalización y la mortalidad durante ciertos periodos de dominancia, como ocurrió con la variante Delta.

En segundo lugar, el estudio puso en evidencia que, aunque las campañas de vacunación masiva alcanzaron una cobertura significativa, la aparición de variantes afectó la eficacia de las vacunas en términos de prevención de la infección. Sin embargo, las vacunas mantuvieron su capacidad de prevenir casos graves y hospitalizaciones, lo que demostró la importancia de la vacunación para reducir la presión sobre el sistema de salud, incluso frente a variantes con mutaciones que permiten un escape inmunológico parcial.

Otro punto crucial fue la evaluación de los sistemas de vigilancia genómica en Ecuador. Si bien se destacó la capacidad del país para identificar y rastrear variantes de interés y preocupación, se identificaron áreas de mejora en cuanto a la rapidez y precisión en la detección de nuevas mutaciones. Es esencial reforzar estas capacidades para optimizar la respuesta a futuras variantes del virus. Para mejorar las estrategias de salud pública y la respuesta frente a nuevas variantes, es crucial llevar a cabo las recomendaciones propuestas que refuercen las capacidades de detección, control y adaptación del sistema de salud a medida que el virus evoluciona.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duan H, Zhang E, Ren G, Cheng Y, Yang B, Liu L, et al. Exploring immune evasion of SARS-CoV-2 variants using a pseudotyped system. *Heliyon* [Internet]. 2024;10(8):e29939. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240584402405970X>
2. Thousif Ahemad M, Abdul Hameed M. Obtaining an accurate estimate of the Covid-19 mutation rate via Coronavirus sequence analysis preeminent themes using convolutional neural networks. *Meas Sensors* [Internet]. 2024;33:101171. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665917424001478>
3. Rodríguez Rodríguez V. A propósito del SARS CoV 2/COVID 19¿ Qué hemos aprendido de las pandemias? *Rev Av en salud* [Internet]. 2020;4(1):6-10. Available from: <https://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/avancesalud/article/view/2034>
4. Pérez Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas* [Internet]. 2021;22(3):173-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988721000406>
5. García León ML, Bautista Carbajal P, Ángel Ambrocio AH, Valadez González Y, Vásquez Martínez LM, Morales Fernández JA, et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta Médica Grup Ángeles* [Internet]. 2021;19(3):445-56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988721000406>

6. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb;23(3):1-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163638/>
7. Singh D, Yi S V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med* [Internet]. 2021 Apr;53(4):537-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864026/>
8. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2021;25(04):101606. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/dYxfThwdjJcQkbySTcx6xsq/?lang=en>
9. Expósito Lara A, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Miguel Soca PE. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *Medisan* [Internet]. 2021;25(6):1424-46. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192021000601424&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192021000601424&script=sci_arttext&tlng=pt)
10. Bedoya Sommerkamp M, Medina Ranilla J, Chau Rodríguez V, Li Soldevilla R, Vera Albújar Á, García PJ. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021;38(3):442-51. Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpmpesp/2021.v38n3/442-451/es/>
11. Guerrero S. Coronavirus en Ecuador: una opinión desde la Academia. *LA GRANJA Rev Ciencias la Vida* [Internet]. 2020;32(2):127-33. Available from: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1390-85962020000200127](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1390-85962020000200127)
12. Aguilar Gamboa FR, Suclupe Campos DO, Vega Fernández JA, Silva Diaz H. Diversidad genómica en SARS-CoV-2: Mutaciones y variantes. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2021;14(4):572-82. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312021000500020&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312021000500020&script=sci_arttext&tlng=en)
13. Tareq AM, Emran T Bin, Dhama K, Dhawan M, Tallei TE. Impact of SARS-CoV-2 delta variant (B. 1.617.2) in surging second wave of COVID-19 and efficacy of vaccines in tackling the ongoing pandemic. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2021;17(11):4126-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.1963601>
14. Paulette Analía FL, Jhon Arturo NM, Sheylla Aslhey MY, Alida Alexandra GA. Variantes del Sars-CoV-2: Característica genômica. *Ciência Lat Rev Científica Multidiscip* [Internet]. 2022;6(1):1744-63. Available from: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/download/1608/2252?inline=1>
15. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Martinez JMS, Plummer JT, Vail E. Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. *Jama* [Internet]. 2021;325(13):1324-6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2776543>
16. Darvishi M, Rahimi F, Abadi ATB. SARS-CoV-2 Lambda (C. 37): An emerging variant of concern? *Gene Reports* [Internet]. 2021;25(2):101378. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/spectrum.00789-21>
17. Orellana Centeno JE, Guerrero Sotelo RN. La variante SARS-CoV-2 ómicron. *Rev ADM Órgano Of la Asoc Dent Mex* [Internet]. 2022;79(1):28-31. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103815>
18. Romo Castillo H, Zurita J, Cárdenas P, Grunauer M. La pandemia en Ecuador en 2021. *Gac Med Caracas* [Internet]. 2022;130(2S):S362-9. Available from: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_gmc/article/view/24113](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/24113)
19. Díaz-Armas MT, Sánchez-Artigas R, Matute-Respo TZ, Llumiquinga-Achi RA. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2021;100(5). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633>
20. De los Ríos Chávez HJ, Chávez Márquez IL. Incidencia de ansiedad en estudiantes universitarios del área económico-administrativa: un análisis exploratorio. *Dilemas contemp: educ política valores* [Internet]. 2024

[cited 2024 Sep 14]; Available from: <https://dilemascontemporaneoseducacionpoliticayvalores.com/index.php/dilemas/article/view/4175>

### FINANCIACIÓN

Ninguna.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Curación de datos:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Análisis formal:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Investigación:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Metodología:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Administración del proyecto:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Recursos:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Software:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Supervisión:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Validación:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Visualización:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Redacción - borrador original:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.

*Redacción - revisión y edición:* Carlos Chiluisa Guacho, Nairovys Gómez Martínez, Germania Elisabeth Vilema Vizúete.