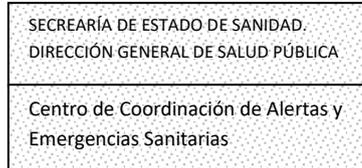


INFORME ANUAL DE LA RED DE LABORATORIOS DE SECUENCIACIÓN DE SARS-CoV-2 (RELECOV): 2021

30 de junio de 2023



Informe elaborado por:

Centro Nacional de Microbiología (orden alfabético): Inmaculada Casas (CIBER en Epidemiología y Salud Pública), María Iglesias Caballero, Francisco Pozo (CIBER en Epidemiología y Salud Pública), Sonia Vázquez-Morón (CIBER en Epidemiología y Salud Pública).

Equipo CCAES (orden alfabético): Esteban Aznar Cano, Mónica Fernández Gorostiza, Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, Elena Vanessa Martínez Sánchez (CIBER en Epidemiología y Salud Pública), Francisco David Rodríguez Cabrera, Patricia Alejandra Santágueda Balader, María José Sierra Moros (CIBER de Enfermedades Infecciosas), Fernando Simón Soria (CIBER en Epidemiología y Salud Pública).

Revisado por el comité Técnico de la Red de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2: Inmaculada Casas (CNM), Sonia Vázquez (CNM), Amparo Larrauri (CNE, CIBER en Epidemiología y Salud Pública), María José Sierra (CCAES), Fernando González (SeqCOVID, CIBER en Epidemiología y Salud Pública), Federico García (HU San Cecilio, CIBER de Enfermedades Infecciosas), Marta Hernández (ITACyL), Antonio Oliver (HU Son Espases), Andrés Antón (HU Vall d'Hebron), Laura Moreno (HU Virgen de La Arrixaca), María Ordobás (Salud Pública, Comunidad de Madrid), Alberto Malvar (Salud Pública, Galicia).

Citación sugerida: Comité Técnico de RELECOV. Informe anual de la Red de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV): 2021. 30 de junio de 2023.

Introducción.

La Red de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2 RELECOV (en adelante, la Red), fue creada en enero de 2021 con el objetivo principal de aportar información relevante para la vigilancia de la COVID-19. Por ello, desde su creación se ha hecho un esfuerzo tanto por parte de los laboratorios como por las unidades de vigilancia para que la información derivada de la secuenciación estuviera ligada a la información epidemiológica obtenida por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) a través del sistema SiViEs, plataforma que recoge los casos confirmados de COVID-19 de manera individualizada.

Desde la creación de la Red, se estableció un Comité Técnico Coordinador cuyas funciones incluyen la revisión periódica de qué información, obtenida mediante secuenciación genómica, se considera relevante para la vigilancia de COVID-19. Durante el año 2021, la información recogida consistía en el linaje asignado para la secuencia obtenida de acuerdo con la nomenclatura PANGO. Los nuevos linajes considerados relevantes por parte del Comité fueron incorporados ágilmente a la base de datos para poder monitorizar la posible emergencia de nuevos linajes y variantes. Pese a que se intentó recabar también información adicional sobre las mutaciones más destacadas, esta información resultó muy compleja y de manera práctica su recogida para ser incluida en la base de datos no fue viable. Para poder estudiar las características genéticas de los virus, se recoge el número de acceso de GISAID (base de datos de secuencias) siempre que la secuencia haya sido depositada por el laboratorio de la red que la ha obtenido.

Para lograr sus objetivos la Red ha puesto en marcha dos estrategias diferentes en la selección de las muestras a secuenciar:

- 1) Una selección aleatoria representativa del total con el fin de conocer la incidencia de las diferentes variantes y conocer sus características epidemiológicas. El procedimiento para la aleatorización es diseñado por cada una de las comunidades autónomas. El número de muestras a secuenciar se ha ido incrementando a lo largo del tiempo pasando de un 1-2% del total de casos diagnosticados de COVID-19 hasta conseguir secuenciar entre el 5% y el 100% en periodos de alta y baja incidencia respectivamente, siguiendo la recomendación del ECDC y OMS.
- 2) Una selección dirigida por determinados criterios para favorecer la detección precoz de nuevas variantes y también para apoyar la caracterización epidemiológica. Algunos de estos criterios se han mantenido a lo largo de todo 2021 como son la procedencia de los casos de un área geográfica en la que se hubiera detectado una variante que no presentara circulación comunitaria en nuestro territorio, la sospecha de reinfección o la sospecha de implicación de una nueva variante a partir de las observaciones clínicas o epidemiológicas (mayor virulencia o mayor transmisibilidad). Otros, en cambio, han ido adaptándose a las características específicas de cada fase de la pandemia. Así, la recomendación de secuenciar los casos detectados en personas vacunadas con una o dos dosis, pasó a ser sólo para personas completamente vacunadas el 20 de julio y desapareció a partir del 15 de noviembre dada la gran cobertura vacunal alcanzada en nuestro país. La recomendación de secuenciar los casos en los que se sospechara algún fallo en los métodos de diagnóstico mediante detección por RT-PCR se

introdujo a partir del 20 de julio tras la detección de variantes no detectadas en otros países de nuestro entorno como Francia o Italia por algunos de los métodos utilizados.

Además de la capacidad de secuenciación, la rapidez en la obtención de los resultados y la incorporación de la información a la base de datos de vigilancia es clave para poder llevar a cabo un control en un tiempo útil para la toma de medidas oportunas. Sin embargo, las técnicas de secuenciación son laboriosas, en muchos casos se requiere un refuerzo de los recursos destinados al análisis bioinformático, y la inclusión de la información genómica plantea importantes retos logísticos. Desde la toma de muestra hasta el análisis final de los datos, son varios los puntos en los que se debe hacer un esfuerzo para acortar los tiempos.

Estructura y objetivos del informe

Este informe se centra, analizando los datos de 2021, tanto en los resultados como en el desarrollo del proceso de integración de la información derivada de la secuenciación del SARS-CoV-2 en la vigilancia de la COVID-19 durante el primer año de funcionamiento de la Red.

En una primera parte se analizan diferentes aspectos del proceso de integración de la información derivada de la secuenciación en la vigilancia:

- El número total y el porcentaje de los casos incluidos en SiViEs que presentan información genómica.
- El tiempo de respuesta, entendido como el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas de un caso (o fecha de diagnóstico si no se dispone de ese dato) hasta que la información de secuenciación está disponible en SiViEs.
- La representatividad de la muestra obtenida por selección aleatoria.

En la segunda parte se resumen los resultados obtenidos gracias a esta integración:

- Evolución de la circulación de las diferentes variantes a lo largo del año 2021.
- Descripción y comparación de los casos secuenciados de cada una de las variantes cuya circulación ha sido dominante.

La extracción de los datos fue realizada a fecha de 1 de mayo de 2022 con el fin de minimizar el efecto de los casos con un mayor tiempo de respuesta sobre los resultados de las últimas semanas del año.

Por último, se analiza la actividad de los laboratorios componentes de la Red en el marco del programa HERA- Incubator.

Análisis del proceso de integración

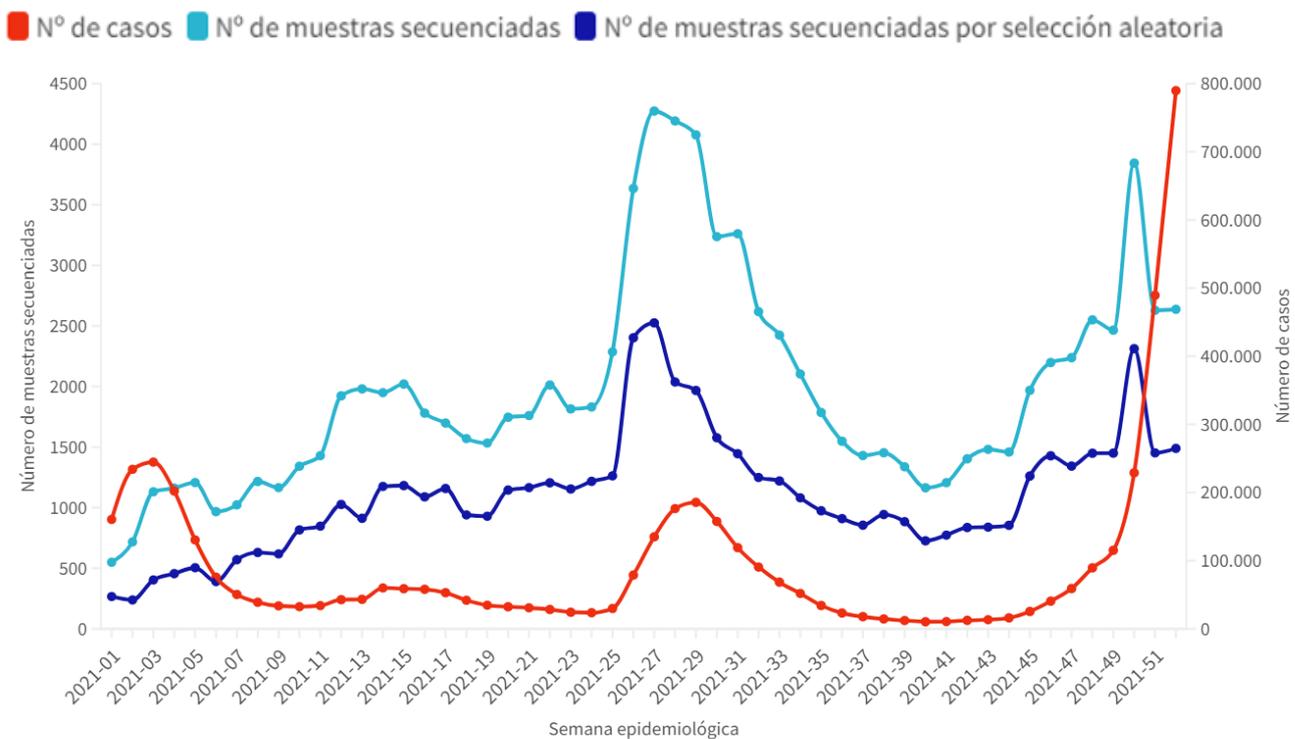
Número y proporción de casos secuenciados

El total de casos confirmados de COVID-19 en 2021 fue de 4.861.729. De ellos, 102.426, incluyeron información del linaje del virus establecido mediante secuenciación genómica (Figura 1). El porcentaje

medio de casos con información derivada de la secuenciación para todo el año fue del 2,1%, oscilando entre 0,3% y 11,4% (tabla 1 del anexo).

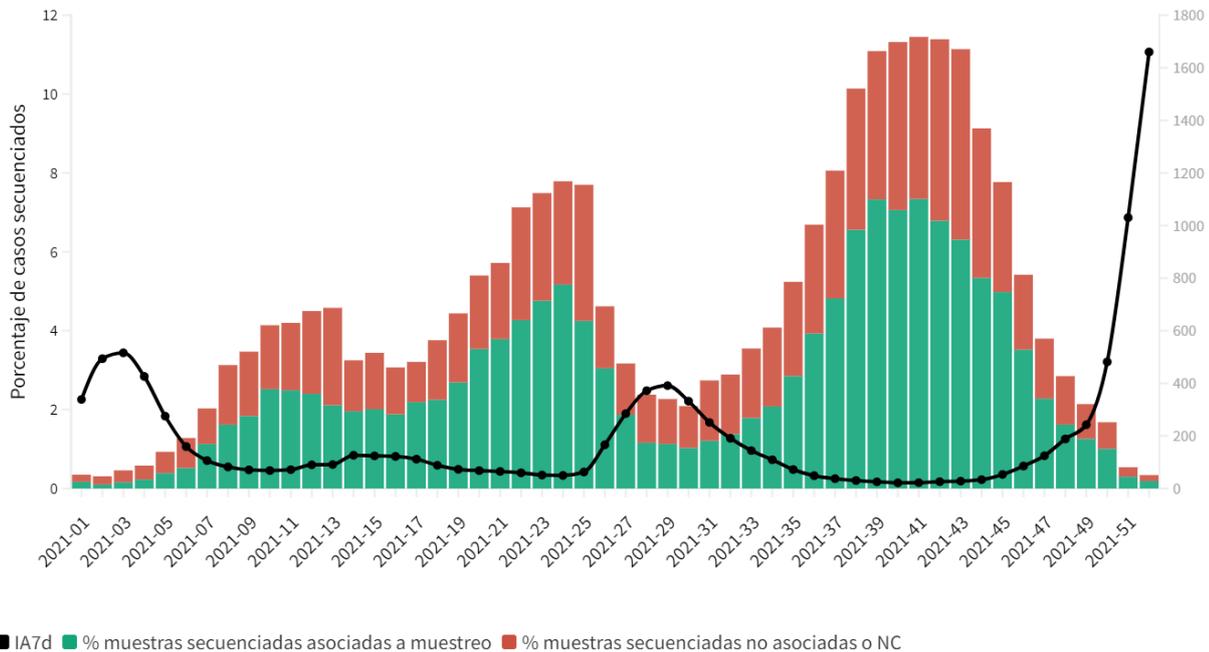
El número de casos secuenciados, y el porcentaje que suponen sobre el total, se incrementó de manera sostenida desde la primera semana del año 2021 hasta la semana 25 pasando de 549 (0,34%) a 2.286 (7,77%). A partir de ese momento el número de casos ascendió o descendió de acuerdo a las oscilaciones de la incidencia. Sin embargo, aunque los dos mayores picos de incidencia se registraron en la semana 29 (185.556 casos) y 52 (798.752 casos), los picos en el número de muestras secuenciadas se alcanzaron en las semanas 27 (4.274 muestras) y 50 (3.844 muestras) (tabla 1 del anexo). Esta falta de sincronización refleja, muy probablemente, un esfuerzo extraordinario que lleva a la Red a su máxima capacidad pero que no logra mantenerse en las semanas posteriores debido a la saturación de los, por la enorme cantidad de muestras en las que se debe realizar un diagnóstico de la infección (figura 1). De forma general, el porcentaje de casos secuenciados aumentó o disminuyó en relación inversa a la incidencia (figura 2).

Figura 1. Distribución por semanas epidemiológicas del número de casos confirmados y del número de casos con información del linaje (totales y asociados a muestreo aleatorio) así como de la incidencia a los siete días por cada 100.000 habitantes, España, 2021.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de SiViEs.

Figura 2. Porcentaje de muestras secuenciadas respecto al total de casos.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de SiViEs

Tiempo de respuesta

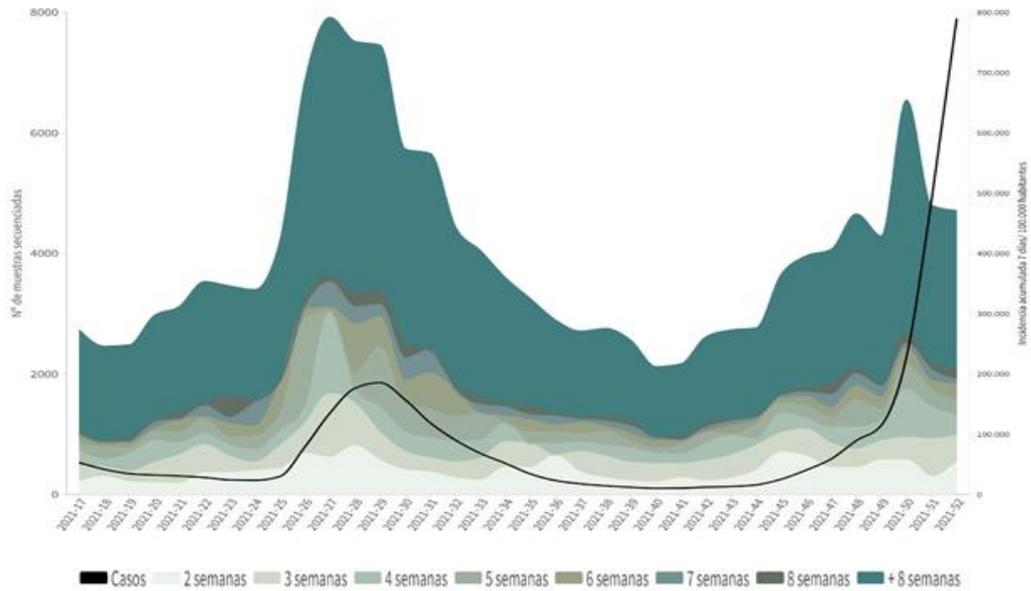
Se entiende como tiempo de respuesta, el tiempo necesario para que la información genómica quede recogida en la base de datos de SiViEs.

Entre las semanas 17 y 52 de 2021 se calculó el tiempo necesario para la incorporación de los datos derivados de la secuenciación estudiando por semana el número de casos que contaba con dicha información a las dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho y más de ocho semanas.

El 83% de las semanas analizadas alcanzaron el 50% de registros correspondientes a dicha semana en un tiempo entre 2 y 5 semanas. El porcentaje de semanas fue del 75% si se tienen en consideración únicamente los casos asociados a muestreo aleatorio. Aun así, se observa que un porcentaje importante de los registros necesitaron más de 8 semanas para ser incorporados.

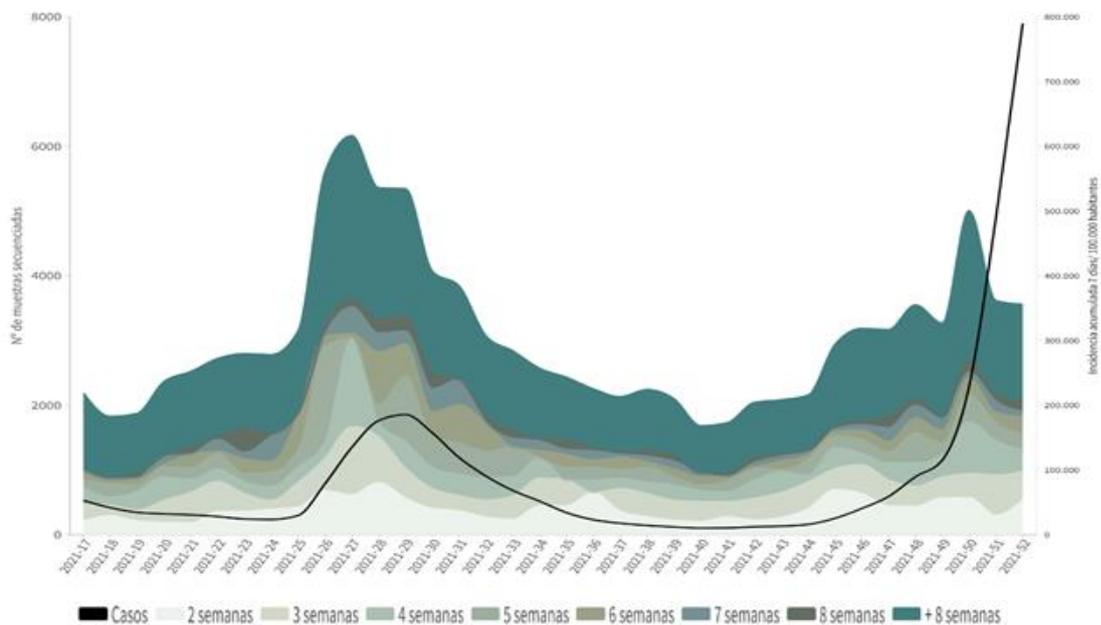
En los periodos de máxima incidencia se observa un aumento en el tiempo de respuesta que tarda en recuperarse tras haber alcanzado el pico. Las figuras 3 y 4 muestran las diferencias en el tiempo de respuesta entre el total de muestras y las muestras seleccionadas de forma aleatoria.

Figura 3. Tiempo de respuesta del total de muestras: semanas necesarias para la incorporación de la información genómica en SiViEs por semana epidemiológica, España 2021.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de SiViEs

Figura 4. Tiempo de respuesta de muestras aleatorias: semanas necesarias para la incorporación de la información genómica en SiViEs, España 2021.



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de SiViEs

De acuerdo con el número de casos registrados cada semana, puede estimarse el tamaño muestral necesario para detectar una variante que circule en, al menos, una determinada proporción (asumiendo que la muestra sea representativa del total real de casos). En este sentido, el documento del ECDC “Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring” (1) incluye una tabla con la estimación del tamaño muestral para diferentes objetivos (tabla 1).

Tabla 1. Tamaño de muestra necesario para estimar el intervalo de confianza del 95% para la proporción de una determinada variante circulante cuando su proporción alcance el 1%, 2,5% o 5% con una precisión relativa del 50% basada en una selección representativa de muestras

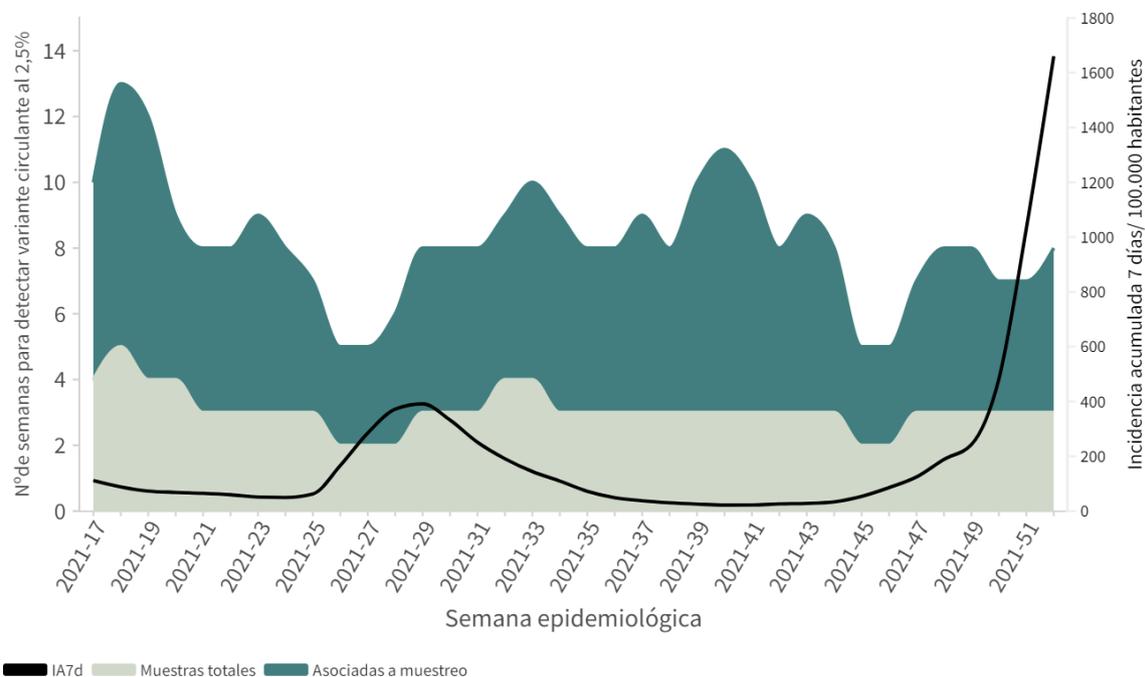
Número de casos positivos de SARS-CoV-2	Tamaño muestral basado en la prevalencia mínima de una variante que se quiere detectar		
	1%	2.5%	5%
> 100 000	1 522	600	292
50 001–100 000	1 500	597	292
25 001–50 000	1 478	593	291
10 001–25 000	1 435	586	289
5 001–10 000	1 321	567	284
2 501–5 000	1 167	536	276
1 001–2 500	947	484	262
501–1 000	604	375	227
< 500	377	273	185

Fuente: ECDC¹. Sombreado el umbral mínimo recomendado por ECDC.

Analizando los datos a fecha de 1 de mayo de 2022, el tamaño muestral por semana es suficiente para el objetivo recomendado del 2,5% en todas las semanas epidemiológicas de 2021, tanto si se tiene en cuenta el total de muestras con información genómica como si se consideran únicamente aquellas asociadas a muestreo aleatorio. Sin embargo, para conocer mejor hasta qué punto pudo estimarse la prevalencia de las variantes en tiempo oportuno, se analizó el número de semanas necesario para alcanzar el tamaño muestral adecuado para detectar una variante que circula al 2,5% o más para cada una de las semanas de 2021. Este tiempo fue inferior a cuatro semanas cuando se tomó en consideración el total de muestras con información genómica y superior a cuatro semanas cuando se analizaron únicamente las muestras asociadas a muestreo aleatorio (figura 5).

¹ Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [citado 11 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring>

Figura 5. Número de semanas necesario para alcanzar un tamaño muestral suficiente para detectar una variante que circula al 2,5%.



Fuente: elaboración propia con datos de SiViEs.

La obtención de los resultados en tiempo útil ha sido uno de los mayores retos a los que se ha enfrentado la Red en su primer año de funcionamiento. El tiempo de respuesta alcanzado ha permitido trazar la circulación de las variantes en informes semanales con un decalaje de dos semanas. Pese a la necesaria advertencia de considerar con cautela los resultados correspondientes a las semanas inmediatamente anteriores a la fecha de cada informe, a lo largo del año no se han observado diferencias críticas entre los datos recientes y los datos consolidados.

Representatividad de las muestras incluidas en la estrategia de selección aleatoria

La estrategia de selección aleatoria ha sido establecida de manera independiente en cada comunidad autónoma o ciudad con estatuto de autonomía y ha dependido de la coordinación entre los servicios de Salud Pública y los laboratorios. Para realizar una estimación rápida del grado de representatividad de las muestras incluidas en la selección aleatoria se compararon una serie de variables básicas (edad, sexo, porcentaje de casos hospitalizados, porcentaje de fallecidos) entre los casos totales diagnosticados y los casos con datos de secuenciación genómica incluidos en la base de datos SiViEs. Por otra parte, se describió también la contribución de cada una de las CCAA y ciudades autónomas al conjunto de las muestras seleccionadas aleatoriamente para estudiar la representatividad geográfica de la muestra.

La edad media de los casos incluidos en la selección aleatoria fue de 40,6 años (mediana 40) en comparación con una edad media de 37,6 años (mediana 37) en el total de casos registrados (tabla 2). En la distribución por grupos de edad se observa una mayor proporción en la muestra aleatoria de

personas entre 60 y 69 años (9,6% frente a 7,7%), entre 70 y 79 (6,1% frente a 4,1%) y de 80 o más años (5,9% frente a 3,3%). En cuanto a la distribución por sexos, en ambos grupos se observó una mayoría de mujeres (51,4% en la muestra aleatoria y 51,7% en el total). El porcentaje de casos vacunados fue del 37,6% entre los casos secuenciados aleatoriamente frente al 36,7% en el total de casos. Las mayores diferencias se observaron en el porcentaje de casos hospitalizados (12,1% en la muestra y 4,2% en el total de casos), ingresados en UCI (2% frente a 0,5%) y fallecidos (2% frente a 0,7%) (tabla 2).

Tabla 2. Descripción de los casos secuenciados por muestreo aleatorio y sobre total de casos de 2021

	Edad Media (IC) Mediana (RIC)	Sexo: mujer (%)	Vacunado (%)	Hospitalización (%)	UCI (%)	Fallecido (%)
Total de casos (n=4.861.729)	37,6 (37,5-37,8) 37,0 (21,0-52,0)	51,7%	36,7%	4,2%	0,5%	0,7%
Asoc. a muestreo (n=57.576)	40,6 (40,2-40,8) 40,0 (22,0-57,0)	51,4%	37,6%	12,1%	2,0%	2,0%

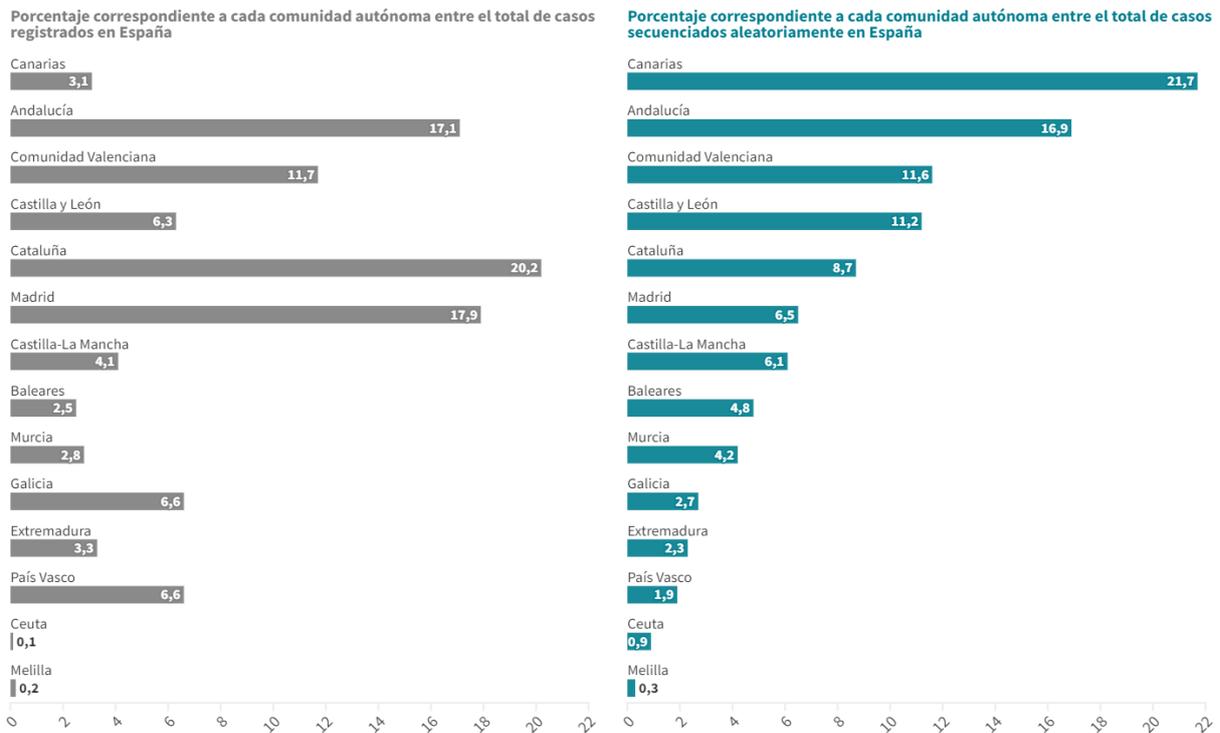
En la desagregación por grupos de edad (tabla 3) se observa una clara sobrerrepresentación de los grupos de personas de edad mayor o igual a 60 años en la muestra obtenida mediante selección aleatoria en comparación con el total de casos.

Tabla 3. Distribución por grupos de edad de las muestras secuenciadas por selección aleatoria y del total de casos.

Grupo de edad	Total casos		Muestreo aleatorio	
	n	%	n	%
≤ 11 años	532.994	11,0%	6.089	10,6%
12-19 años	546.206	11,2%	5.814	10,1%
20-29 años	820.798	16,9%	8.647	15,0%
30-39 años	749.863	15,4%	7.933	13,8%
40-49 años	837.035	17,2%	9.272	16,1%
50-59 años	636.693	13,1%	7.397	12,8%
60-69 años	374.593	7,7%	5.514	9,6%
70-79 años	200.503	4,1%	3.486	6,1%
≥ 80 años	161.139	3,3%	3.421	5,9%
Total	4.859.824	100,0	57.573	100,0%

Por lo que respecta a la representatividad geográfica, cinco comunidades autónomas no indican en sus registros si las muestras corresponden a la selección aleatoria. En cuanto al resto de comunidades, existen diferencias entre la distribución por comunidad autónoma de los casos secuenciados aleatoriamente y la distribución por comunidades del total de casos registrados en España (Figura 6).

Figura 6. Porcentaje correspondiente a cada comunidad autónoma o ciudad con estatuto de autonomía respecto al total de casos registrados en España en 2022 y porcentaje correspondiente a cada comunidad autónoma o ciudad con estatuto de autonomía entre el total de casos secuenciados aleatoriamente en España en 2022



Fuente: elaboración propia con datos de SiViEs.

Podemos concluir que las muestras seleccionadas mediante la estrategia de muestreo aleatorio no son totalmente representativas del total de casos registrados en SiViEs. Tanto la edad media como los porcentajes de hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos son claramente mayores en la muestra. Distintos factores han podido influir en esta aparente focalización en los casos más graves. En un primer periodo, se buscó intencionadamente la sobrerrepresentación de casos hospitalizados (el protocolo establecía como objetivo una proporción de 20% de casos hospitalizados). Aunque a partir del 15 de noviembre se eliminó esta recomendación, la proporción de casos hospitalizados siguió siendo mayor en la muestra debido, probablemente, a una mayor disponibilidad de muestras susceptibles de ser secuenciadas en los casos graves. También se observan importantes diferencias en la representatividad geográfica de la muestra para algunas comunidades autónomas. En muchos casos los datos de secuenciación no son proporcionales a la población ni, por tanto, al número total de casos registrados. Además, algunas comunidades no informan a SiViEs si los resultados incluidos pertenecen a muestras seleccionadas de manera aleatoria lo que impide incluir dichos resultados en el conjunto de muestras aleatorias. Todos estos factores suponen limitaciones que impiden tener una representación exacta de

la circulación de las variantes y linajes virales y reflejan la dificultad de establecer métodos de muestreo aleatorios en una extensa y compleja red de vigilancia.

Sin embargo, con las limitaciones mencionadas, es indudable el valor de estos datos como la aproximación más fiel disponible a la situación real de las variantes del SARS-CoV-2 en la población española.

Resumen de los resultados

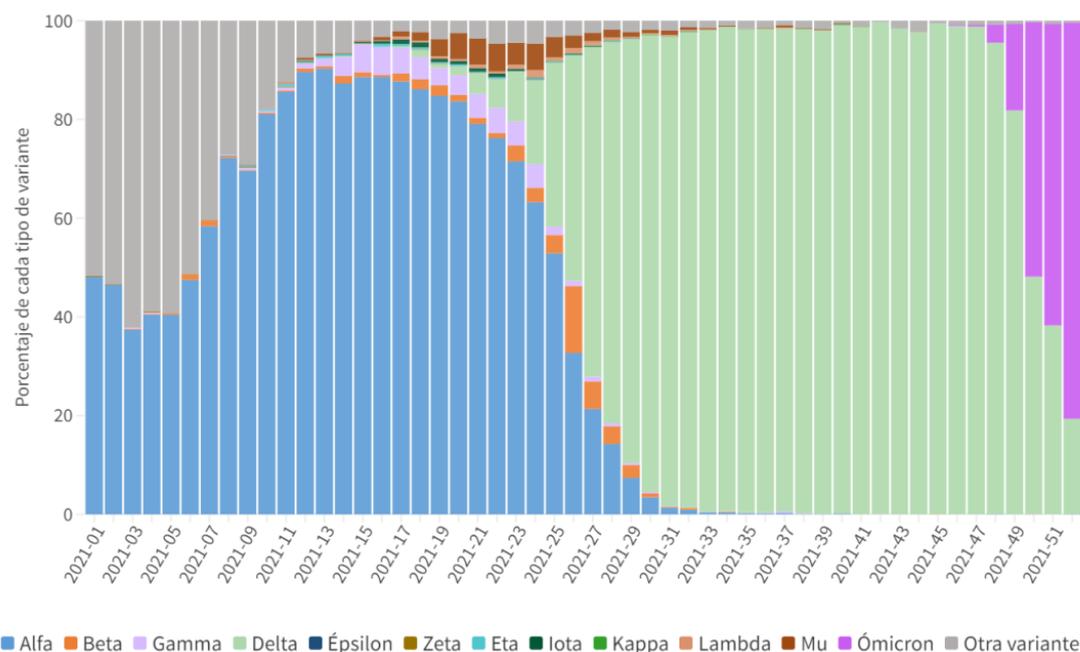
Circulación de las variantes

A lo largo de 2021 se observó el predominio sucesivo de tres variantes de preocupación: Alfa, Delta y Ómicron. La proporción de cada variante para cada semana epidemiológica se muestra en las figuras 7 y 8 (total de muestras y muestras asociadas a muestreo aleatorio, respectivamente). En general, las variantes menos frecuentes se detectaron antes y alcanzaron mayores porcentajes en el conjunto total de muestras que en las muestras aleatorias. La detección precoz de variantes que empiezan a circular en el territorio es precisamente uno de los fines de la estrategia de selección de muestras de acuerdo a criterios epidemiológicos.

Si se considera el periodo con circulación predominante de una variante al conjunto de semanas en el que una determinada variante representa el porcentaje máximo del total de las muestras secuenciadas, la variante Alfa dominaría entre las semanas 6 y 25, la variante Delta entre las semanas 26 y 50, y la variante Ómicron a partir de la semana 51 (tabla 2 del anexo).

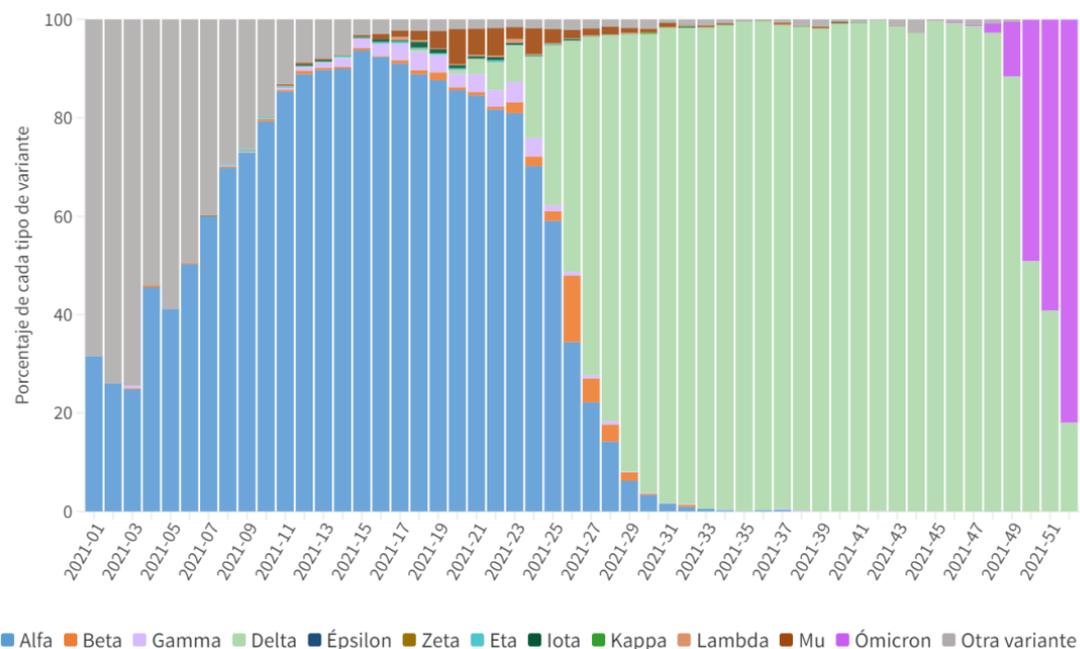
El análisis por CCAA (figuras 9 y 10) permite apreciar cómo la detección de algunas variantes en determinadas CCAA precede incluso en varias semanas a la detección en otras CCAA. En este caso destaca la detección de la variante Mu en Murcia en torno a la semana 11 de 2021. También se observan brotes ocasionados por alguna variante que circula en una única CA o en CCAA geográficamente vecinas como es el caso de la variante Beta en torno a la semana 25 en Castilla y León, Cantabria y Galicia, o la variante Iota en Baleares entre las semanas 15 y 23.

Figura 7. Porcentaje de cada variante por semanas epidemiológicas para el total de muestras secuenciadas.



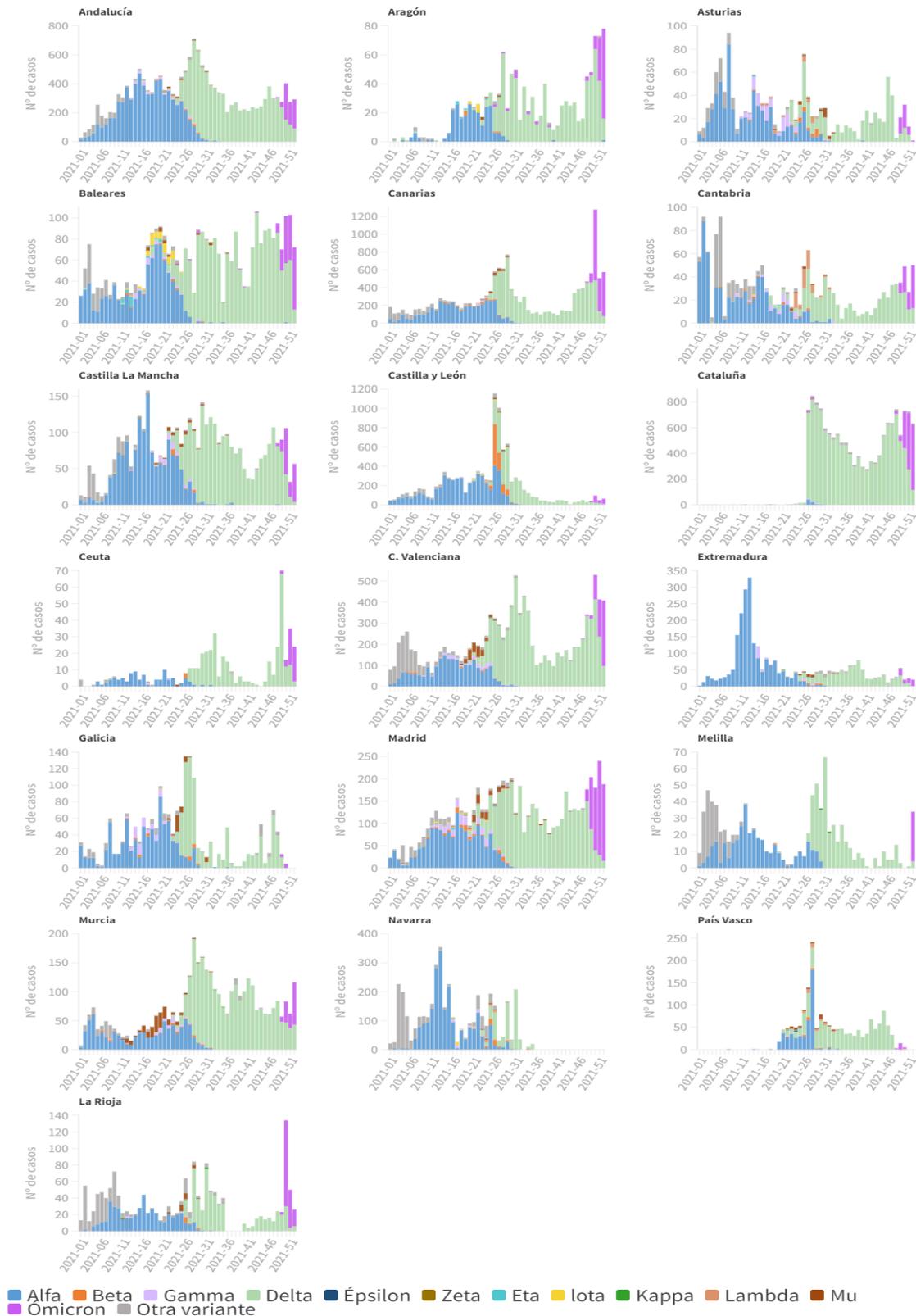
Fuente: elaboración propia con datos de SiViEs.

Figura 8. Porcentaje de cada variante por semana epidemiológica para las muestras asociadas a muestreo aleatorio.



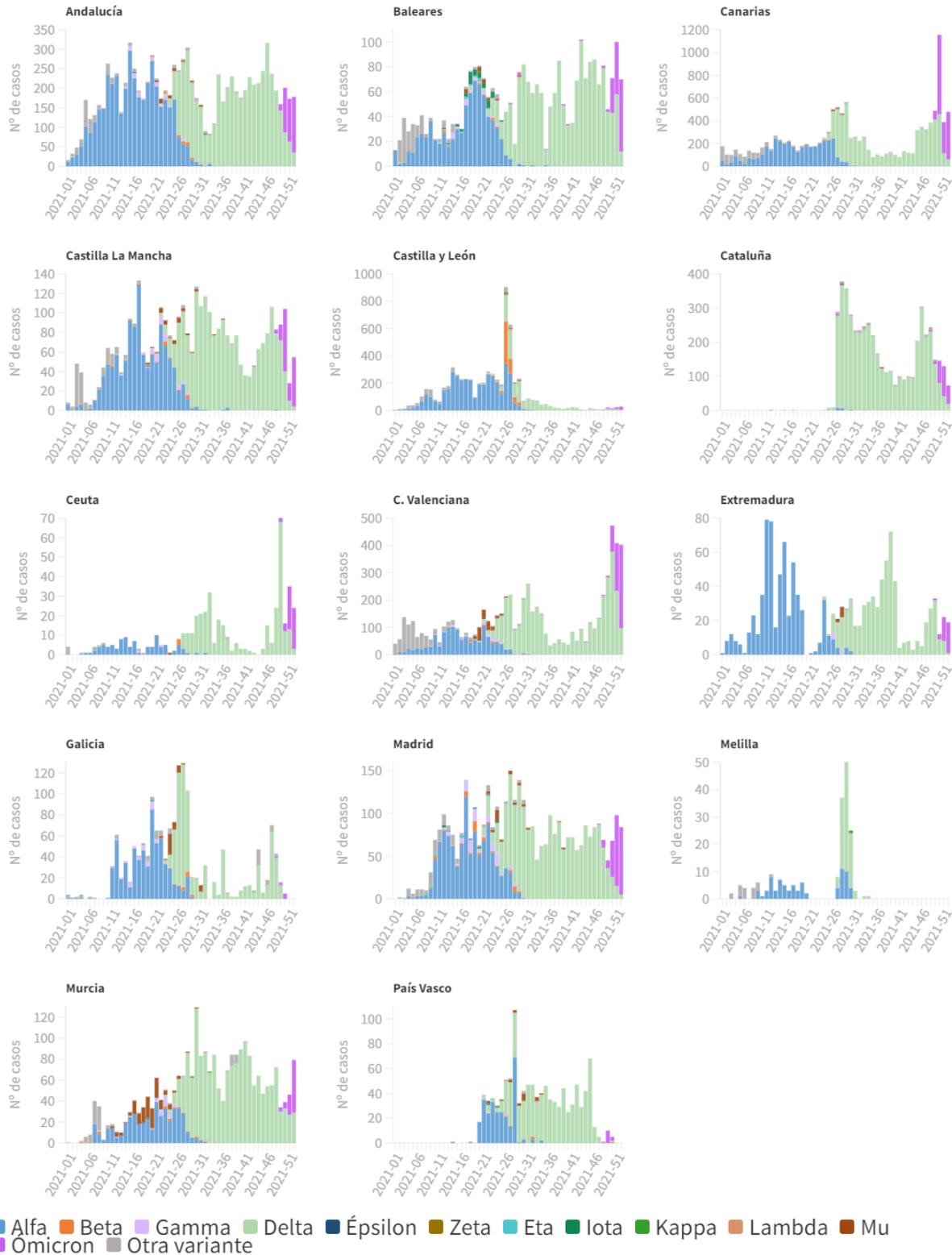
Fuente: elaboración propia con datos de SiViEs.

Figura 9. Total de muestras correspondientes a cada variante por semana epidemiológica en cada comunidad autónoma.



Fuente: elaboración propia con datos de SiViEs.

Figura 10. Muestras asociadas a muestreo aleatorio correspondientes a cada variante por semana epidemiológica en cada comunidad autónoma.



Fuente: Elaboración propia con datos de SiViEs.

Características de los casos secuenciados de las variantes dominantes

Se analizan las características más importantes entre los casos secuenciados para cada una de las tres VOCs: Alfa, Delta y Ómicron. Para este análisis, se valoran variables relacionadas con la gravedad como la presencia de síntomas, la hospitalización, el ingreso en UCI o el fallecimiento y otras variables que han podido tener una influencia directa sobre estas como la incidencia en la semana correspondiente a la fecha de inicio de síntomas (o de diagnóstico si esta fecha no estaba disponible), el estado vacunal, el sexo o la edad. Dada la compleja interacción entre estos y otros factores, este apartado no pretende establecer las características epidemiológicas asociadas intrínsecamente a cada tipo de VOC sino describir las características de los casos con información genómica disponible para cada una de ellas.

En 2021 se secuenciaron 102.426 muestras, de las cuales, 91.371 se corresponden a las variantes dominantes: 30,3% a la variante Alfa, 52,7% a la variante Delta y 6,2% a la variante Ómicron (tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de cada variante dominante entre el total de casos secuenciados en 2021.

Variante	Nº casos	% casos
Alfa	31.010	30,3%
Delta	54.021	52,7%
Ómicron	6.340	6,2%
Otra variante	11.055	10,8%
Total	102.426	100,0%

Se analizó la incidencia acumulada por 100.000 habitantes a 7 días para la fecha de diagnóstico de cada uno de los casos secuenciados y se compararon los casos de cada VOC dominante mediante el test de Kruskal-Wallis. La incidencia fue mayor para los casos de Ómicron (mediana: 733,6 casos por 100.000 habitantes) seguidos de los de Delta (150,4 casos/100.000) y de los de Alfa (89,9 casos/100.000) (tabla 5). Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 5. Incidencia acumulada (7 días) por variante dominante.

Variante	N	Media	DT*	Mediana	Mínimo	Máximo	RIC*
Alfa	31.005	123,3	99,9	89,9	22,3	522,1	(68,9-123,9)
Delta	54.021	196,4	191,2	150,4	19,9	1660,1	(52,2-303,9)
Ómicron	6.340	818,8	489,3	733,6	20,8	1660,1	(401,4-1.291,7)
Total	91.371	214,8	264,6	123,1	19,9	1660,1	(67,7-286,2)

*DT: desviación típica; RIC: rango intercuartílico

Sin duda, el porcentaje de casos vacunados es uno de los factores con un mayor peso en la gravedad observada para cada VOC. Se calcularon los porcentajes de casos vacunados por variante y se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado. Dado que la efectividad vacunal de los casos con vacunación incompleta es errático, dependiendo del momento de la infección (si el contagio está próximo a la primera o a la segunda dosis), se decidió eliminar del estudio a dichos casos. Como cabe esperar, el porcentaje de casos vacunados con pauta completa se incrementó a lo largo del año a medida que se aumentaba la cobertura de vacunación, correspondiendo el menor porcentaje a la variante Alfa (9,2%) y el mayor a Ómicron (79,9%) ($p < 0,001$) (tabla 6). Por otro lado, esta variable también ha estado

asociada a la edad media de los casos dado que la edad fue uno de los principales criterios para establecer los grupos prioritarios de vacunación.

Tabla 6. Descripción del estado vacunal de los casos respecto a la variante dominante

Caso vacunado	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No vacunado	25.262	90,8%	20.996	41,9%	1.223	20,1%	47.481	56,5%
Pauta completa	2.554	9,2%	29.092	58,1%	4.859	79,9%	36.505	43,5%
Total	27.816	100,0%	50.088	100,0%	6.082	100,0%	83.986	100,0%

Se calcularon las edades medias para cada uno de los grupos (tabla 7). La edad media de los casos de Alfa fue de 40,9 años, la de Delta 42,7 y la de Ómicron 38,4.

Tabla 7. Edad de los casos por variante dominante.

Variante	N	Media	DT*	Mediana	Mínimo	Máximo	RIC*	IC ₉₅ *
Alfa	31.000	40,9	22,4	41,0	0	102	(22,0-57,0)	(40,7-41,2)
Delta	54.019	42,7	23,8	42,0	0	105	(23,0-60,0)	(42,5-42,9)
Ómicron	6.340	38,4	20,2	35,0	0	103	(24,0-51,0)	(37,9-38,9)
Total	91.359	41,8	23,2	41,0	0	105	(23,0-58,0)	(41,7-42,0)

*DT: desviación típica; RIC: rango intercuartílico; IC₉₅: intervalo de confianza al 95%

Se analizó la distribución por sexo y se observó un 50,7% de mujeres en los casos infectados con Alfa, un 52,3% con Delta y un 54,1% con Ómicron (tabla 8).

Tabla 8. Distribución por sexos por variante dominante.

Sexo	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mujeres	15.719	50,7%	28.275	52,3%	3.428	54,1%	47.422	51,9%
Hombres	15.290	49,3%	25.746	47,7%	2.911	45,9%	43.947	48,1%
Total	31.009	100,0%	54.021	100,0%	6.339	100,0%	91.369	100,0%

En cuanto a la gravedad de los casos, se analizaron los porcentajes de casos con presencia de síntomas, hospitalización, ingreso en UCI y fallecidos. Las posibles diferencias se establecieron mediante la prueba de Chi cuadrado.

El porcentaje de casos sintomáticos fue muy parecido en los casos de Alfa (26%) y Delta (25%) y claramente menor para los casos de Ómicron (45,9%) en comparación tanto con Alfa como con Delta ($p < 0,001$) (tabla 9).

Tabla 9. Casos con presencia de síntomas por variante dominante.

Síntomas	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No	7.758	26,0%	12.988	25,0%	2.494	45,9%	23.240	26,7%
Sí	22.049	74,0%	38.866	75,0%	2.938	54,1%	63.853	73,3%
Total	29.807	100,0%	51.854	100,0%	5.432	100,0%	87.093	100,0%

De manera similar, el porcentaje de hospitalizados fue manifiestamente inferior en los casos de Ómicron (7,1%) respecto a los de Alfa (15,9%) y Delta (12,5%) ($p < 0,001$) (tabla 10).

Tabla 10. Casos hospitalizados por variante dominante.

Hospitalizados	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No	26.064	84,1%	47.282	87,5%	5.891	92,9%	79.237	86,7%
Sí	4.946	15,9%	6.739	12,5%	449	7,1%	12.134	13,3%
Total	31.010	100,0%	54.021	100,0%	6.340	100,0%	91.371	100,0%

Y lo mismo ocurrió respecto al porcentaje de casos ingresados en UCI: 3,6% para Alfa, 2% para Delta y 0,8% para Ómicron, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 11).

Tabla 11. Casos ingresados en UCI por variante dominante.

UCI	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No	29.906	96,4%	52.947	98,0%	6.291	99,2%	89.144	97,6%
Sí	1.104	3,6%	1.074	2,0%	49	0,8%	2.227	2,4%
Total	31.010	100,0%	54.021	100,0%	6.340	100,0%	91.371	100,0%

Por último, la menor gravedad en los casos de Ómicron se reflejó también en el porcentaje de fallecidos que fue menor para los casos por esta variante (1,2%) en comparación con el de Delta (2,5%) y el de Alfa (2,5%), ($p < 0,001$) (tabla 12).

Tabla 12. Fallecidos por variante dominante.

Fallecidos	Alfa		Delta		Ómicron		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No	30.248	97,5%	52.675	97,5%	6.263	98,8%	89.186	97,6%
Sí	762	2,5%	1.346	2,5%	77	1,2%	2.185	2,4%
Total	31.010	100,0%	54.021	100,0%	6.340	100,0%	91.371	100,0%

En resumen, podemos destacar que se observó una menor gravedad en los casos de Ómicron. Sin embargo, esta comparación no permite establecer si esas diferencias se debieron a una menor patogenicidad intrínseca, debido a que los casos infectados por esta variante presentaron muchas características epidemiológicas asociadas a un mejor pronóstico como son un mayor porcentaje de vacunados, una menor edad media y un menor porcentaje de hombres en donde tradicionalmente la infección por SARS-CoV-2 ha sido más grave. La influencia que la incidencia hubiera podido tener en el porcentaje de hospitalizados o fallecidos (a través, por ejemplo, de cambios en los criterios de hospitalización) es menos evidente. Aunque, *a priori*, una mayor incidencia podría relacionarse con un peor pronóstico si se sobrepasa la capacidad del sistema asistencial, una menor gravedad de los casos podría evitar la saturación de los servicios hospitalarios contrarrestando este efecto.

Por el contrario, el porcentaje de fallecidos fue similar en los casos infectados con las variantes Alfa y Delta a pesar de que el porcentaje de vacunados fue considerablemente mayor para esta última.

Actividad de la red RELECOV en el marco del programa HERA-Incubator (HERA-Incubator GRANT/2021/23776-Spain).

Durante el año 2021 la actividad de la red RELECOV permitió incidir en aquellos aspectos que permitieran una vigilancia más exhaustiva a nivel virológico.

Secuencias virales del SARS-CoV-2 depositadas en GISAID por miembros de la red RELECOV

Para evaluar la actividad inicial de la red RELECOV, estudiamos el nivel de intercambio de datos de secuencias virales de muestras de España a través de GISAID. Para desentrañar el espectro de variantes que circulan en el tiempo durante los tres primeros meses de actividad de la red en el marco del proyecto ECDC-HERA-Incubator Action (ECDC/GRANT/2021/23776-Spain), estableciendo un periodo inicial comprendido entre las fechas 05.09.2021 y 05.12.2021. para su evaluación. Para ello se recuperaron las secuencias disponibles en GISAID de España y depositadas por los miembros de la red RELECOV durante este periodo. Un total de 20.675 secuencias virales fueron depositadas en GISAID desde España durante el primer trimestre del proyecto, de las cuales 20.435 secuencias fueron depositadas por 29 miembros de la red RELECOV y 20.163 correspondientes a fecha de toma en 2021, sin embargo, solo 9826 virus constaban con fecha de toma de muestra correspondiente al periodo evaluado. Aunque se puede observar un desfase en cuanto a la disponibilidad de información en GISAID también se evidenció como el inicio del proyecto potenció la compartición de datos que previamente no habían sido subidos a la plataforma.

Seguimiento de mutaciones de la variante Delta

La red realizó el seguimiento de las mutaciones detectadas a nivel mundial para los linajes correspondientes a la variante DELTA teniendo en cuenta la alta prevalencia respecto a otras circulantes. La obtención de datos sobre las mutaciones definitorias para cada linaje incluido en la variante Delta permitió la creación de una base de datos con registro de las mismas que nos permitió observar aquellas que presentaban una elevada prevalencia, siendo T19R, T452R, T478K, D614G y P681R las de mayor prevalencia en la proteína S. Así, la red dispone de una herramienta de seguimiento para evaluar la posible emergencia de mutaciones que pudieran ser de interés.

Preparación control de calidad secuenciación SARS-CoV-2.

Se organizó y preparó una Evaluación de Control de Calidad (QCA) de SARS-CoV-2 en el Centro Nacional de Microbiología, coordinador de la red RELECOV. Este QCA se envió a los integrantes de la red el 22.12.2021 con el fin de evaluar la capacidad de secuenciación de los laboratorios de la red RELECOV y las habilidades en la asignación bioinformática de variantes y linajes del SARS-CoV-2.

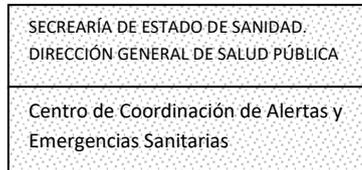
El QCA incluyó diez muestras de ARN liofilizado de diferentes virus SARS-CoV-2 aislados de cultivos celulares VERO E6. El panel estuvo compuesto por ocho muestras de SARS-CoV-2 correspondientes a variantes de preocupación (VOC), una variante de interés (VOI) y otra muestra correspondiente al linaje A.28 no clasificado por la OMS como VOC, VOI o variante en seguimiento (VUM). Las muestras incluidas en el QCA se seleccionaron en función de su relevancia en términos de circulación del virus en España. La preparación de muestras, la homogeneidad previa a la distribución y las pruebas de estabilidad y secuenciación de cada virus se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología y en las unidades científico-técnicas centrales, la unidad de Genómica y la unidad de Bioinformática. del Instituto de Salud Carlos III.

Desarrollo de herramientas para el análisis filogenético de SARS-CoV-2.

Para facilitar el seguimiento de los virus circulantes en nuestro país la red realizó una búsqueda y selección de secuencias de virus correspondientes a los diferentes linajes incluidos en las variantes descritas hasta ese momento (Alfa, Beta, Gamma, Delta, Eta, Iota, Kappa, Lambda, Mu y Theta). Esta labor es esencial ya que no se habían descrito secuencias de referencia por linaje hasta ese momento. Así se generó una matriz de referencia para posteriores análisis filogenéticos cuya actualización será periódica conforme a la aparición de nuevos linajes lo que permitirá contextualizar los virus que circulan en nuestro país a través de análisis filogenéticos.

Conclusiones

Durante el año 2021 se ha puesto en marcha el proceso de integración de la secuenciación genómica de SARS-CoV-2 en la vigilancia de la COVID-19. Ha sido un proceso complejo que ha requerido la creación de una red de laboratorios en estrecha colaboración con las unidades de Salud Pública de las CCAA y de las ciudades autónomas y la implicación en los diferentes aspectos de la coordinación del Centro



Nacional de Microbiología, el Centro Nacional de Epidemiología y el Centro de Coordinación de Alertas del Ministerio de Sanidad.

Pese a las numerosas dificultades se ha logrado cumplir con los principales objetivos. La capacidad de secuenciación de la Red ha crecido hasta niveles difícilmente imaginables antes de la pandemia y la integración de la información genómica, obtenida mediante la secuenciación completa del virus, en la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia (SiViES) ha permitido realizar un seguimiento oportuno de la circulación de las diferentes variantes y con especial relevancia en las VOCs. De este modo se ha podido establecer la prevalencia de la circulación de las variantes e incluso de sus linajes a nivel regional y estatal detectando su presencia de un modo precoz tal y como iban apareciendo y circulando en las CCAA.

A pesar de ello, existen todavía numerosas oportunidades de mejora. En este sentido, es necesario acortar el tiempo de respuesta y la mejorar la representatividad de la muestra aleatoria. Tras la experiencia del primer año, se plantea también la necesidad de una reestructuración de la Red, dado el elevado número de laboratorios designados por las unidades de Salud Pública de las CCAA. Esta reestructuración supondrá la designación por parte de las unidades de Salud Pública de las CCAA de un laboratorio por CCAA que actúe como nodo de enlace entre el nivel central y el resto de los laboratorios de su CCAA que actuarán como una red regional de laboratorios. Esta función podrá ser desempeñada por diferentes laboratorios que demuestren una alta capacitación de manera rotatoria. Por último, especialmente tras el cambio de la estrategia de vigilancia centrada ahora en los casos más vulnerables, será crucial complementar la información obtenida por la Red con la información que puedan aportar otros sistemas que existen de manera simultánea en nuestro país, como es el sistema de vigilancia centinela de las infecciones respiratorias agudas y agudas graves o el sistema de vigilancia de las aguas residuales, en los que se ha implementado también la secuenciación genómica como una herramienta clave para la obtención de información. Además, es innegable el potencial que presenta la Red para generar información relevante en la vigilancia genómica de otras enfermedades transmisibles por lo que, en el futuro, es deseable que sus objetivos se puedan exportar más allá de la secuenciación del SARS-CoV-2.

Las actividades llevadas a cabo por la red RELECOV en el marco del proyecto ECDC-HERA-Incubator Action han permitido generar herramientas fundamentales para el seguimiento de los virus detectados contribuyendo a la mejora de la vigilancia de SARS-CoV-2 en nuestro país.

En definitiva, en el primer año de actividad de la Red se ha logrado de manera efectiva la integración de la secuenciación del SARS-CoV-2 en la vigilancia de la enfermedad aportando información de gran valor para el seguimiento y control de la pandemia.

Anexo

Tabla 1. Casos, incidencia acumulada semanal, muestras secuenciadas y secuenciación asociada a muestreo.

Semana epidemiológica	Total de casos Covid-19	IA 7d (x 100.000 habitantes)	Muestras secuenciadas	Porcentaje de muestras secuenciadas sobre total de casos	Muestras secuenciadas por selección aleatoria	Porcentaje de muestras secuenciadas por selección aleatoria sobre total de casos
2021-01	160.450	338,61	549	0,34%	266	0,17%
2021-02	234.009	493,85	717	0,31%	238	0,10%
2021-03	244.613	516,22	1.131	0,46%	403	0,16%
2021-04	202.105	426,52	1.161	0,57%	455	0,23%
2021-05	130.343	275,07	1.207	0,93%	504	0,39%
2021-06	75.582	159,51	967	1,28%	390	0,52%
2021-07	50.333	106,22	1.023	2,03%	570	1,13%
2021-08	38.924	82,14	1.216	3,12%	630	1,62%
2021-09	33.588	70,88	1.165	3,47%	618	1,84%
2021-10	32.420	68,42	1.342	4,14%	816	2,52%
2021-11	33.968	71,68	1.429	4,21%	847	2,49%
2021-12	42.705	90,12	1.923	4,50%	1.026	2,40%
2021-13	43.197	91,16	1.980	4,58%	912	2,11%
2021-14	59.951	126,52	1.949	3,25%	1.175	1,96%
2021-15	58.818	124,13	2.020	3,43%	1.182	2,01%
2021-16	57.922	122,24	1.780	3,07%	1.089	1,88%
2021-17	52.936	111,71	1.698	3,21%	1.158	2,19%
2021-18	41.833	88,28	1.570	3,75%	940	2,25%
2021-19	34.584	72,98	1.533	4,43%	929	2,69%
2021-20	32.312	68,19	1.746	5,40%	1.145	3,54%
2021-21	30.778	64,95	1.760	5,72%	1.165	3,79%
2021-22	28.258	59,63	2.012	7,12%	1.205	4,26%
2021-23	24.266	51,21	1.815	7,48%	1.154	4,76%
2021-24	23.558	49,72	1.831	7,77%	1.217	5,17%
2021-25	29.728	62,74	2.286	7,69%	1.262	4,25%
2021-26	78.780	166,25	3.635	4,61%	2.402	3,05%
2021-27	134.935	284,76	4.274	3,17%	2.525	1,87%
2021-28	176.312	372,08	4.192	2,38%	2.037	1,16%
2021-29	185.556	391,59	4.077	2,20%	1.967	1,06%
2021-30	157.518	332,42	3.237	2,06%	1.577	1,00%

Semana epidemiológica	Total de casos Covid-19	IA 7d (x 100.000 habitantes)	Muestras secuenciadas	Porcentaje de muestras secuenciadas sobre total de casos	Muestras secuenciadas por selección aleatoria	Porcentaje de muestras secuenciadas por selección aleatoria sobre total de casos
2021-31	119.072	251,29	3.261	2,74%	1.445	1,21%
2021-32	90.572	191,14	2.618	2,89%	1.249	1,38%
2021-33	68.378	144,30	2.424	3,54%	1.220	1,78%
2021-34	51.819	109,36	2.103	4,06%	1.081	2,09%
2021-35	34.159	72,09	1.785	5,23%	974	2,85%
2021-36	23.140	48,83	1.548	6,69%	909	3,93%
2021-37	17.777	37,52	1.430	8,04%	855	4,81%
2021-38	14.392	30,37	1.453	10,10%	943	6,55%
2021-39	12.083	25,50	1.337	11,07%	884	7,32%
2021-40	10.300	21,74	1.164	11,30%	726	7,05%
2021-41	10.541	22,25	1.206	11,44%	773	7,33%
2021-42	12.321	26,00	1.403	11,39%	836	6,79%
2021-43	13.299	28,07	1.481	11,14%	839	6,31%
2021-44	15.991	33,75	1.459	9,12%	854	5,34%
2021-45	25.356	53,51	1.968	7,76%	1.261	4,97%
2021-46	40.558	85,59	2.198	5,42%	1.428	3,52%
2021-47	59.054	124,63	2.238	3,79%	1.343	2,27%
2021-48	89.462	188,80	2.550	2,85%	1.449	1,62%
2021-49	115.184	243,08	2.465	2,14%	1.450	1,26%
2021-50	228.873	483,01	3.844	1,68%	2.312	1,01%
2021-51	489.364	1.032,74	2.629	0,54%	1.452	0,30%
2021-52	789.752	1.666,67	2.637	0,33%	1.489	0,19%

Tabla 2. Porcentaje de variantes asociadas a muestreo por semana epidemiológica

Semana	Alfa	Beta	Gamma	Delta	Épsilon	Zeta	Eta	Iota	Kappa	Lambda	Mu	Ómicron	Otra variante
2021-01	31,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	68,4%
2021-02	26,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	73,9%
2021-03	24,8%	0,2%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	74,4%
2021-04	45,6%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	54,0%
2021-05	41,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	58,9%
2021-06	50,3%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	49,5%
2021-07	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	39,8%

Semana	Alfa	Beta	Gamma	Delta	Épsilon	Zeta	Eta	Iota	Kappa	Lambda	Mu	Ómicron	Otra variante
2021-08	69,8%	0,3%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	29,4%
2021-09	73,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	26,4%
2021-10	79,3%	0,5%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	19,7%
2021-11	85,4%	0,4%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,0%	13,2%
2021-12	88,9%	0,7%	0,7%	0,1%	0,0%	0,0%	0,2%	0,3%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%	8,8%
2021-13	89,7%	0,4%	1,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,2%	0,2%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	8,0%
2021-14	90,0%	0,4%	1,7%	0,2%	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	7,1%
2021-15	93,7%	0,5%	1,9%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,3%	0,0%	0,1%	0,3%	0,0%	3,1%
2021-16	92,4%	0,2%	2,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,6%	0,0%	0,0%	1,1%	0,0%	2,9%
2021-17	91,0%	0,7%	3,3%	0,1%	0,0%	0,0%	0,4%	0,3%	0,0%	0,7%	1,3%	0,0%	2,2%
2021-18	88,8%	0,9%	3,7%	0,5%	0,1%	0,0%	0,2%	1,2%	0,1%	0,2%	1,9%	0,0%	2,3%
2021-19	87,6%	1,6%	3,4%	0,1%	0,0%	0,0%	0,3%	0,9%	0,0%	0,1%	3,6%	0,0%	2,4%
2021-20	85,6%	0,6%	2,7%	0,8%	0,0%	0,0%	0,3%	0,7%	0,0%	0,2%	7,1%	0,0%	2,0%
2021-21	84,5%	0,7%	3,6%	3,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	0,0%	0,3%	5,3%	0,0%	1,9%
2021-22	81,7%	0,6%	3,4%	5,6%	0,0%	0,0%	0,4%	0,7%	0,0%	0,2%	5,6%	0,0%	1,7%
2021-23	80,9%	2,2%	4,2%	7,5%	0,0%	0,0%	0,1%	0,4%	0,0%	0,8%	2,4%	0,0%	1,6%
2021-24	70,2%	2,0%	3,8%	16,5%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	5,3%	0,0%	1,8%
2021-25	59,0%	2,0%	1,2%	32,6%	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	2,9%	0,0%	2,0%
2021-26	34,4%	13,5%	0,8%	46,9%	0,0%	0,0%	0,1%	0,3%	0,0%	0,1%	1,7%	0,0%	2,1%
2021-27	22,2%	4,9%	0,7%	68,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	1,4%	0,0%	1,9%
2021-28	14,2%	3,5%	0,7%	78,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%	1,5%
2021-29	6,3%	1,7%	0,2%	88,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,2%	1,0%	0,0%	1,7%
2021-30	3,4%	0,3%	0,1%	93,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%	0,8%	0,0%	1,9%
2021-31	1,6%	0,1%	0,1%	96,6%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	0,7%
2021-32	1,0%	0,4%	0,1%	96,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,0%	1,0%
2021-33	0,6%	0,0%	0,0%	97,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,3%	0,0%	1,2%
2021-34	0,3%	0,0%	0,1%	98,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,3%	0,0%	0,8%
2021-35	0,1%	0,0%	0,0%	99,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%
2021-36	0,2%	0,0%	0,0%	99,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,2%
2021-37	0,4%	0,0%	0,2%	98,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,4%	0,0%	0,7%
2021-38	0,0%	0,0%	0,2%	98,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	1,3%
2021-39	0,0%	0,0%	0,0%	98,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	1,5%
2021-40	0,0%	0,0%	0,0%	99,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,4%
2021-41	0,0%	0,0%	0,0%	99,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%
2021-42	0,0%	0,0%	0,1%	99,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
2021-43	0,0%	0,0%	0,0%	98,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,5%

Semana	Alfa	Beta	Gamma	Delta	Épsilon	Zeta	Eta	Iota	Kappa	Lambda	Mu	Ómicron	Otra variante
2021-44	0,0%	0,0%	0,0%	97,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,8%
2021-45	0,0%	0,0%	0,0%	99,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%
2021-46	0,0%	0,0%	0,0%	99,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,5%
2021-47	0,0%	0,0%	0,0%	98,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	1,1%
2021-48	0,1%	0,0%	0,0%	97,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%	0,8%
2021-49	0,0%	0,0%	0,0%	88,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	0,5%
2021-50	0,0%	0,0%	0,0%	50,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	49,0%	0,1%
2021-51	0,0%	0,0%	0,0%	40,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	59,1%	0,1%
2021-52	0,0%	0,0%	0,0%	18,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	81,9%	0,1%

Azul: periodo de predominio de Alfa, verde: periodo de predominio de Delta; violeta: periodo de predominio de Ómicron.