



SECRETARIA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

**Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias**

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2

Actualización, 25 de marzo 2021

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a los aspectos microbiológicos de SARS-CoV-2 de mayor interés para la comprensión de la pandemia de COVID-19.

En esta actualización se ha revisado la sección de [variantes y filogenia](#)

El informe está en continua revisión y se irá actualizando según se disponga de mayor información.

La información respecto a variantes evoluciona muy rápidamente y se actualiza de forma semanal en la página web del Ministerio de Sanidad:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

Contenido

1. Características generales de los coronavirus	2
2. Características de SARS-CoV-2	3
3. Inactivación de SARS-CoV-2.....	3
4. Variantes y filogenia	4
4.1. Estudios filodinámicos	4
4.2. Clasificación filogenética	5
4.3. Variantes de mayor impacto o de interés en la salud pública	7
5. Bibliografía.....	14

1. Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) (11). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal (1–3). El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus (12) SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (4,5).

2. Características de SARS-CoV-2

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de pescado y marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín bien de forma directa o indirecta, a través de otra especie, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva (1,2).

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) fue aislado y secuenciado (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus del SARS (79%) y el virus del MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus*. Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homólogas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y utilizando la proteasa celular TMPRSS2 (9). Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del SARS-CoV-2 es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado *in vitro* que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2 (10). Además, dos estudios por crioelectro-microscopía electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (11,12). Se han determinado las estructuras tridimensionales de dos proteínas del virus: la RNA polimerasa del virus (13) y la proteasa principal del virus (denominada Mpro o 3CLpro) (14).

La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. El gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales. Tras ella se encuentran una serie de genes que codifican proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). De todos ellos el gen S es el más largo con 3.822 nucleótidos. Existen otra serie de secuencias ORF (ORF3a, ORF8, ORF7a, ORF7b...) (Figura 1).

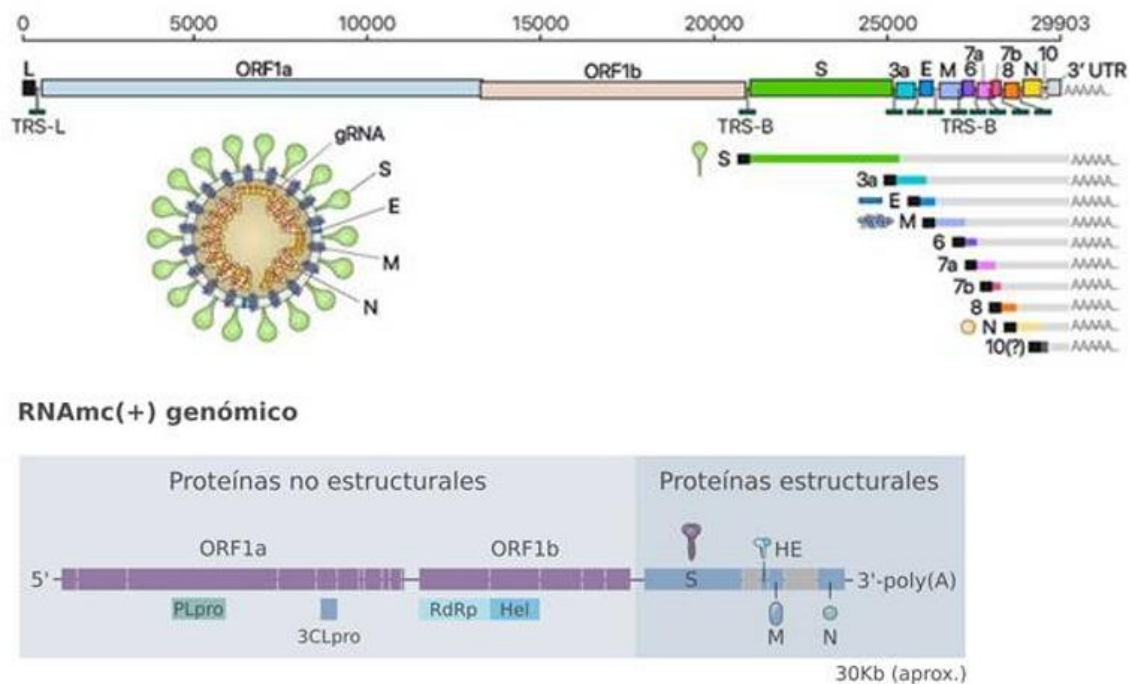
3. Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 \log_{10} tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos (15,16). En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 \log_{10} a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxilenol 0,05%, clorhexidina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49 (17). En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas (18).

Se ha demostrado la termolabilidad del virus *in vitro*. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de $10^{6.8}$ DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4°C (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente (17).

Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10 (17)

Figura 1. Estructura genómica de SARS CoV2



Fuente: Norarte visual science (www.norarte.es)

4. Variantes y filogenia

La tasa estimada de mutación del virus es similar a otros virus del orden de los *Nidovirales* pero menor que otros ARN virus ya que poseen un mecanismo intrínseco de corrección para corregir errores de replicación del que otros ARN virus carecen. Por ello, el SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus ARN conocidos como el de la gripe o el VIH. Su tasa de evolución se sitúa aproximadamente en dos cambios de nucleótidos cada mes. Por este motivo existe una gran homología entre los genomas completos de SARS-CoV-2, por lo que no se espera una evolución similar al virus de la gripe. Sin embargo, se han detectado varias mutaciones respecto a la considerada secuencia de referencia. La identificación con una mayor frecuencia de determinadas homoplasias (mutaciones repetidas surgidas de manera independiente) podría considerarse un indicio de que el virus se encuentra en fase de adaptación a un nuevo huésped (19). La introducción de la vacuna genera varios interrogantes, entre ellos la posibilidad de que el virus desaparezca por la presión de la vacuna o que se produzcan mutaciones de escape a la misma que se comporten de forma más leve.

4.1. Estudios filodinámicos

La OMS establece la importancia de la integración de la detección de las nuevas variantes en la vigilancia de COVID-19 mediante la secuenciación genómica y destaca el interés de los estudios filodinámicos para caracterizar la evolución de una epidemia, los cambios en la transmisión y patogenicidad y la investigación de

brotos (20). Los estudios filodinámicos son estudios de evolución filogenética a lo largo del tiempo que utilizan modelos probabilísticos para relacionar los árboles filogenéticos de los genomas obtenidos a partir de las muestras de casos infectados con los parámetros epidemiológicos de interés. De forma general, los estudios filodinámicos no se ven alterados por los sesgos de una vigilancia basada únicamente en el diagnóstico. Los conocimientos filodinámicos y filogenéticos previos de otras epidemias/pandemias como en la del SARS, la gripe A (H1N1) pmd09 y más recientemente la del MERS-CoV y la del Zika han ayudado a establecer el modelo de expansión de los patógenos, sus patrones de transmisión, el hallazgo de reservorios y las diferencias en las tasas de ataque entre diferentes subpoblaciones.

Los estudios de genómica han permitido analizar la evolución de la pandemia de COVID-19. En este sentido, distintas iniciativas a nivel nacional e internacional han sido ampliamente utilizadas para el estudio de las numerosas secuencias publicadas. GISAID es un proyecto que promueve el intercambio rápido de información respecto a los virus influenza y el coronavirus causante de la COVID y actualmente alberga más de 830.000 secuencias de SARS-Cov-2 en su base de datos (19). Nextstrain ofrece información actualizada y herramientas para el tratamiento analítico y visual de los datos (21). En España, Nextspain aloja los resultados de los análisis de epidemiología molecular y genómica realizados a partir de muestras obtenidas por distintos grupos de investigación españoles de varios microorganismos infecciosos siguiendo los procedimientos de Nextstrain (22) y el consorcio SeqCoVID aúna los esfuerzos de expertos de más de treinta instituciones para ahondar en el conocimiento epidemiológico y genómico de la infección por SARS-COV2 (23).

4.2. Clasificación filogenética

Las distintas variantes del genoma del virus pueden clasificarse filogenéticamente en diferentes clados, que son grupos de variantes que comparten un antepasado común. Se han propuesto varios sistemas de nomenclatura para designar a los posibles clados que han sufrido modificaciones a lo largo de la pandemia. La propuesta por GISAID reconoce 8 clados en los que es posible clasificar el 95% de las secuencias almacenadas en su plataforma. Cada clado se nombra con una letra y el número de clados ha ido aumentando a lo largo de la evolución de la pandemia: los clados S y L se escindieron en un primer momento, L evolucionó a V y G, G dio lugar a GH, GR y GV y, finalmente, GR evolucionó a GRY (19). Por otro lado, la nomenclatura utilizada por Nextstrain para los clados es la propuesta por Hodcroft y está basada en el año de aparición seguido de una letra (20A, 20B, 20C...). Según esta propuesta, los clados que alcancen una prevalencia global del 20% o una prevalencia regional del 30% durante más de dos meses serán nombrados con su propia letra a partir de ese momento, así como las variantes emergentes que generen especial preocupación (VOC, del inglés *variant of concern*) las cuales, además, recibirán un sufijo con la mutación más representativa, p. ej. 20I/501Y.V1 (21). Otras clasificaciones, como la propuesta por Rambaut (cov-lineages.org) no están tan centradas en los clados como en la caracterización de los brotes (24). Según esta propuesta, la etiqueta de los principales linajes comienza con una letra. Desde el principio de la expansión del SARS CoV-2 se reconocieron dos linajes diferentes: A y B. Cada nuevo linaje descrito que desciende de uno de los anteriores es nombrado con un número (Ej: A.1, B.1). Cada linaje descendiente debe mostrar evidencias filogenéticas de haber surgido desde un linaje ancestral en una nueva población geográficamente distinta. Eventualmente, estos nuevos linajes pueden ejercer como linajes ancestrales de nuevos descendientes que aparezcan en un momento o entorno geográfico diferentes y entonces, recibirán un segundo sufijo numérico (Ej: A.1.1). Este proceso puede repetirse hasta alcanzar un máximo de tres subniveles. Si se diera el caso de un cuarto subnivel, el linaje sería descrito con una nueva letra (Ej: A.1.1.1.1 pasaría a nombrarse como C.1 y A.1.1.1.2 como C.2).

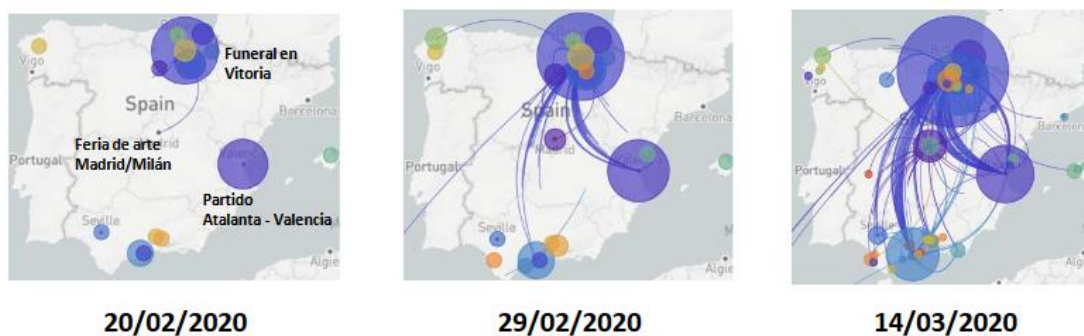
A nivel global, en las primeras fases de la pandemia, la distribución geográfica mostraba una mezcla más homogénea de los diferentes clados y se correspondía en buena medida con la secuencia temporal de aparición

de las nuevas variantes a lo largo de la expansión del virus. Los clados 19A y 19B surgieron en Wuhan y dominaron al principio del brote.

En los primeros países europeos afectados de manera más importante (Italia y, posteriormente, España) los clados 19A y 20A (derivado del primero) dominaron la expansión en el mes de marzo.

Los estudios de filogenética y filodinamia permiten establecer hipótesis de cómo se van introduciendo los virus de un territorio a otro. Así, según el informe del proyecto COV20/00140 “Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública” (25), la epidemia en España no fue iniciada por una única persona sino que fue el resultado de múltiples entradas del virus en un periodo corto (probablemente desde China o Italia) asociados a eventos superdispersadores y que hubo un gran intercambio de casos con países de nuestro entorno. Durante la primera ola, la diversidad genética respecto a otros países europeos (salvo posiblemente Italia) debido a la introducción temprana de los linajes originados en China a través de Italia. Así, los linajes A (originarios de China) supusieron el 40% de los secuenciados mientras en el resto de Europa predominaron los linajes B. Sólo dos secuencias fueron responsables del 40% de los casos en el periodo inicial (hasta la fecha del confinamiento debido probablemente a múltiples entradas, eventos superdispersadores y la diseminación causada por la movilidad interna. Las secuencias de mayor expansión fueron aquellos que llegaron pronto y por múltiples vías. Por tanto, el control de fronteras y la limitación de la movilidad parecen fundamentales para el control de la epidemia. La práctica desaparición de estas secuencias dominantes tras el confinamiento refleja la eficacia de esta medida para el control de la pandemia.

Figura 2. Eventos relacionados con la diseminación de una de las dos secuencias predominantes en el inicio de la pandemia en España: casos procedentes de Italia que participaron en la feria de Arco de Madrid y en el partido de fútbol del club Atalanta de Bérgamo-Valencia, así como un brote asociado a un funeral en Vitoria.



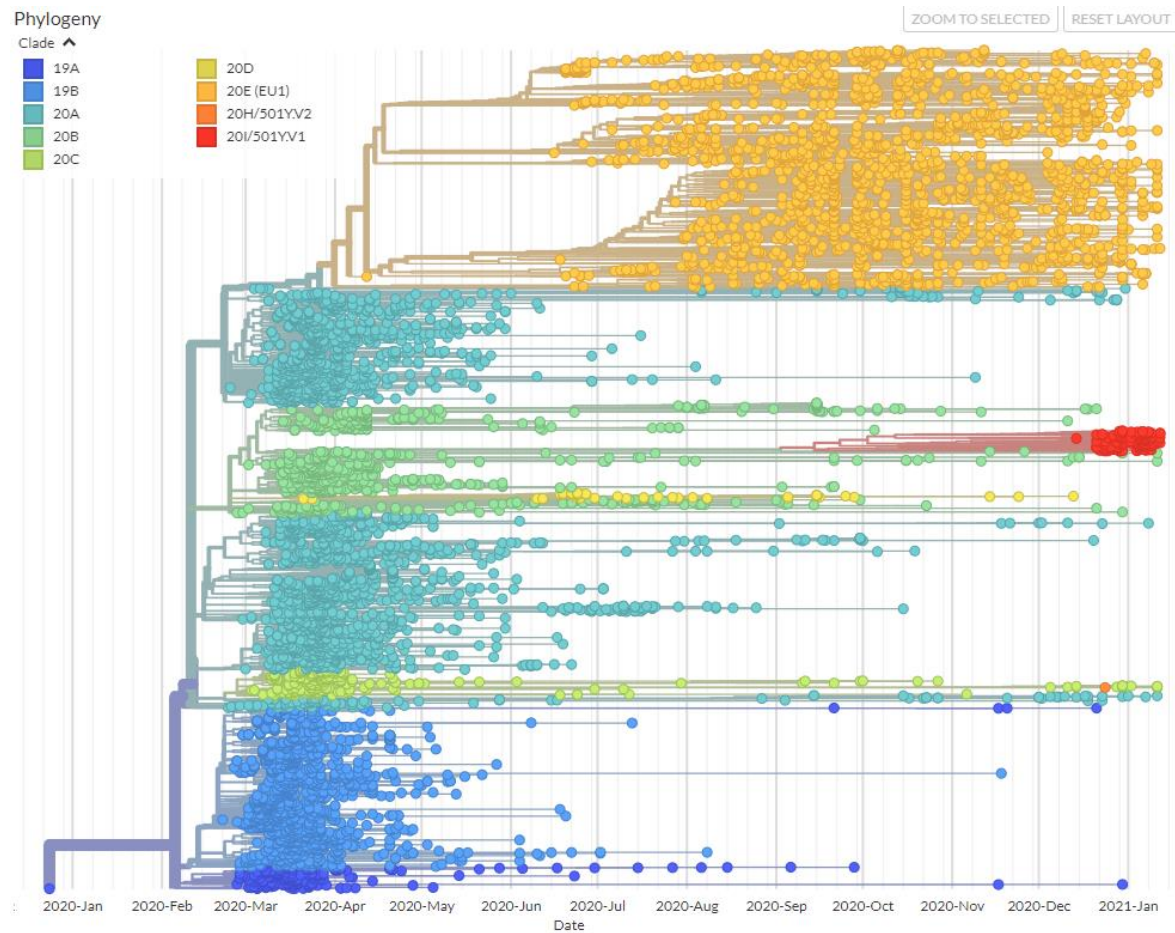
Fuente: Comas (25). Mapa del movimiento predicho de las cepas pertenecientes al SEC8 de acuerdo a NextSpain (<http://seqcovid.csic.es/nextspain/>)

En verano de 2020, un clado originado en España (denominado actualmente 20E) se diseminó por todo el continente. Aparentemente no se debió a una mayor transmisibilidad de esta variante sino al efecto conjunto del aumento de incidencia en España y la reapertura de los viajes internacionales en Europa (26).

El siguiente gran cambio en la frecuencia de los distintos clados comenzó con la aparición en septiembre de 2021 del clado 20I/501Y.V1 en Reino Unido y su posterior extensión al resto del continente europeo. En este caso, tal y como se explica en el siguiente apartado, la mayor capacidad de transmisión de la nueva variante sí ha jugado un papel importante en su diseminación.

En la figura 3 puede observarse la evolución de los clados en España, desde la abundancia inicial de los clados 19A y 20A a la aparición y expansión del clado 20E tras el confinamiento y la aparición de las primeras secuencias de 20I/501Y.V1 en enero de 2021.

Figura 3. Evolución temporal de los clados predominantes en España, desde enero de 2020 a enero de 2021



Fuente: Nexstrain/groups/nextspain (25)

4.3. Variantes de mayor impacto o de interés en la salud pública

A lo largo del curso de la pandemia se han descrito numerosas variantes de SARS-CoV-2 que muestran diferencias genéticas con la secuencia original del virus. Algunas mutaciones parecen haber surgido de manera independiente en distintas variantes lo que podría indicar que confieren alguna ventaja adaptativa. Las diferentes mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto potencial en la salud pública a través de varios aspectos:

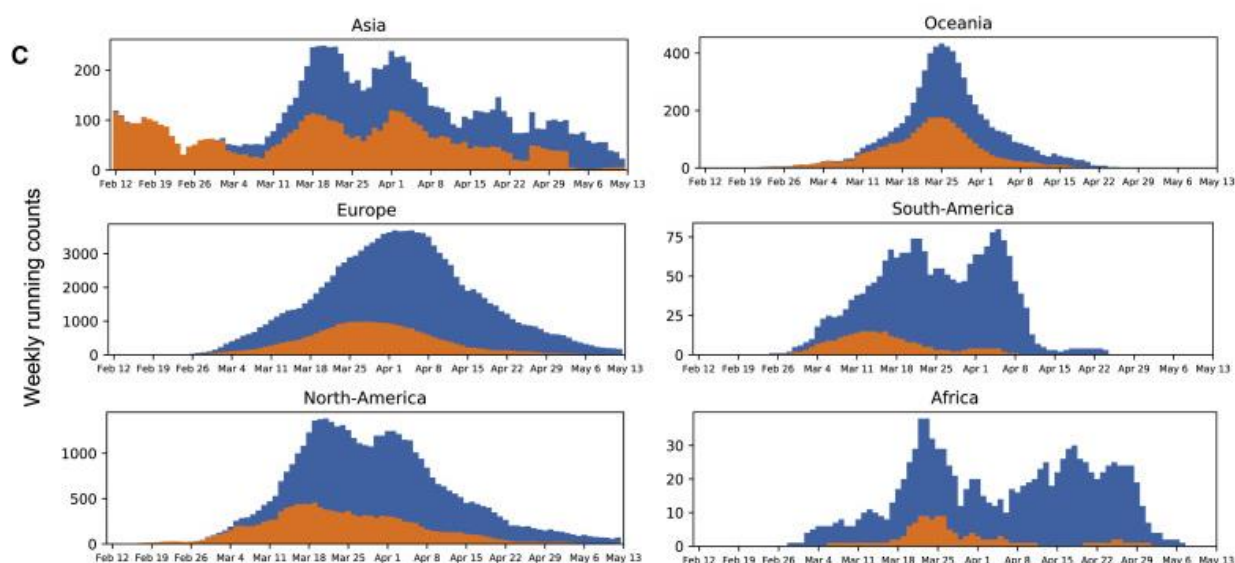
- Aumento en la transmisibilidad: puede suponer un aumento en el número de casos y por lo tanto en la presión sobre el sistema asistencial.
- Aumento en la gravedad y/o letalidad
- Escape a la respuesta inmune (adquirida tras infección natural o generada por algunas vacunas y respuesta a anticuerpos monoclonales)
- Disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico
- Disminución a la respuesta al tratamiento.

La OMS define a las variantes que cumplen con alguna de estas características como VOC (del inglés, *variant of concern*, que hemos traducido en español “mayor impacto”), mientras que considera VOI (del inglés, *variant of interest*, que hemos traducido “de interés”) a aquellas con cambios fenotípicos o mutaciones conocidas relacionadas con cambios fenotípicos en situación de transmisión comunitaria,

transmisión en distintas agrupaciones o presencia en distintos países(27).

Durante el verano de 2020, la mutación D614G en la proteína S centró la atención de los investigadores ya que se relacionó con una mayor capacidad de transmisión (26–31). Consecuentemente con esta ventaja adaptativa, las variantes que presentaban esta mutación se impusieron a aquellas que no la presentaban a nivel global (Figura 4). Algunos estudios relacionaron la mutación D614G con una mayor letalidad (32,33), mientras que otros no encontraron diferencias (26,29).

Figura 4. La transición global de la forma D614 original a la variante G614. Promedio de recuentos semanales de las variantes con la mutación D614 (naranja) y G614 (azul) en diferentes continentes entre el 12 de enero y el 12 de mayo de 2020.

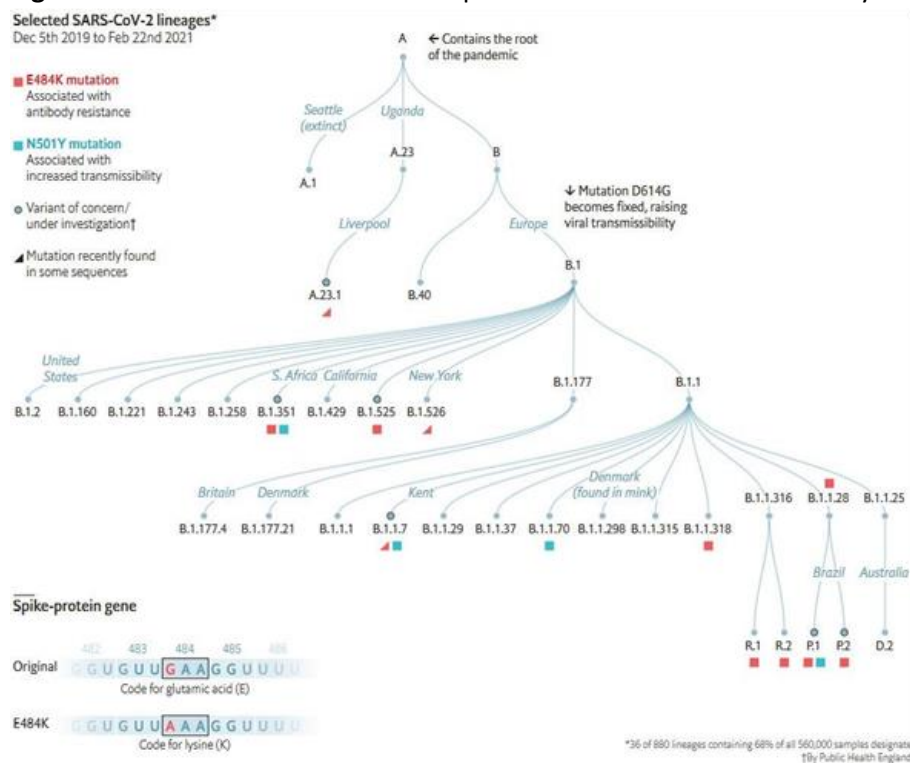


Fuente: Korber et al (26).

Dado que afecta al RBD (dominio de unión al receptor) de la proteína S, principal objetivo de las posibles vacunas en desarrollo, cabría la posibilidad de que esta mutación tuviera algún impacto sobre la efectividad de las vacunas. En este sentido, un estudio que analiza la capacidad in vitro de neutralización de sueros humanos, de primates no humanos y de ratones inmunizados con una vacuna mRNA frente a pseudovirus que presentaban bien la variante 614D o la variante 614G demostró que los pseudovirus con la variante 614 G eran moderadamente más sensibles a la neutralización (34). Otros estudios en los que se enfrentó la variante 614G a sueros humanos obtenidos de pacientes convalecientes mostraron tanto aumento como disminución de la capacidad de neutralización (27,35).

Desde finales de 2020 las mutaciones N501Y y E484K aparecieron de forma independiente en distintas variantes cuya prevalencia ha ido en aumento. La primera se ha relacionado con un aumento en la transmisibilidad y la segunda con una reducción en la capacidad de neutralización de los anticuerpos. La figura 5 muestra las variantes de mayor impacto para la salud pública (VOC) y las mutaciones más relevantes presentes en dichas variantes a principios de 2021. En el momento actual (marzo de 2021) son tres las variantes consideradas de mayor impacto para la salud pública (VOC). Sus principales características se encuentran resumidas en la tabla 1.

Figura 5. Mutaciones más relevantes presentes en las variantes de mayor impacto para la salud pública (VOC)



Fuente: The Economist (28).

Tabla 1. Principales variantes de mayor impacto para la salud pública (VOC).

Variante	Mutaciones más relevantes	Impacto potencial para la salud pública	Dispersión geográfica
B.1.1.7	N501Y, del 69-70, P681H, Y144 del, A540D	Aumento de transmisibilidad Posible incremento de la letalidad Escaso efecto sobre la inmunidad. Ligera reducción de efectividad vacunal.	Predominante en Reino Unido, Irlanda, Israel y rápida progresión en otros países (especialmente países europeos)
B.1.351 (501.V2)	E484K, N501Y, K417N, L18F, A701V, del ORF1b	Probable aumento de transmisibilidad. Reducción de neutralización de sueros mono y policlonales. Reducción de efectividad vacunal entre moderada y alta.	Sudáfrica, Zambia, Botswana y otros países del cono sur africano; casos en numerosos países europeos. Transmisión comunitaria en algunas regiones de Francia y Austria.
P.1	S: N501Y, E484K, K417T, del ORF1b	Transmisibilidad y escape a la respuesta inmune en estudio. Reducción de títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de vacunados.	Región de Manaus (Brasil). Casos esporádicos y brotes en otros países. Elevada prevalencia en la región de Umbría, Italia.

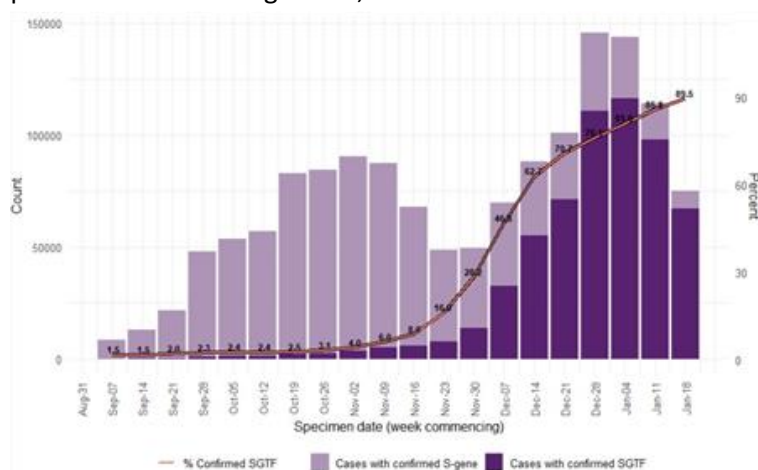
Fuente: Elaboración propia.

El 14 de diciembre de 2020, Reino Unido declaró un aumento de la incidencia de SARS-CoV-2 en algunas regiones de su país (este y sureste de Inglaterra y área metropolitana de Londres) asociada a una nueva variante del virus, con una supuesta mayor capacidad de transmisión y que circulaba en el país desde el mes de septiembre (29). Esta variante, denominada VOC 202012/01, 20I/N501Y/V.1 o B.1.1.7 por el linaje al que pertenece, presenta 28 cambios en su genoma completo, cuando se compara con el virus Wuhan original, ocurriendo 7 mutaciones y 2 deleciones en el gen de la proteína de la espícula (S). La mutación N501Y se sitúa en uno de los residuos de contacto de la proteína S con el receptor del virus ACE2. La deleción en las posiciones 69-70 en la proteína de la espícula se ha relacionado con escapes inmunitarios en pacientes inmunodeprimidos y con el aumento in vitro de la infectividad viral (30,31).

Otro motivo de preocupación en relación con esta deleción en la posición 69-70 es que afecta a la sensibilidad de la detección del virus mediante técnicas moleculares (RT-PCR) que detectan el gen S. Sin embargo, la mayoría de las pruebas comerciales de PCR utilizan diferentes genes por lo que resulta difícil que esto ocurra (32). Por otro lado, esta particularidad ha supuesto una ventaja desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica ya que la ausencia de amplificación del gen S en muestras positivas para otras dianas (SGTF, del inglés *S gene Target Failure*) ha sido utilizada como cribado para detectar esta nueva variante (33). La figura 6 muestra la progresión en Reino Unido de la prevalencia de la variante desde septiembre de 2020 hasta mediados de enero de 2021 utilizando dicha técnica de cribado.

Este desplazamiento de las variantes previamente circulantes se ha reproducido también en otros países. A finales de diciembre esta variante se había detectado en 31 países y territorios de 5 de las 6 regiones de la OMS (34). En el mes de marzo, la variante B.1.1.7 es ya dominante en la gran mayoría de los países europeos (35-40) y continúa su expansión a nivel mundial. En nuestro país, se ha realizado cribado de muestras aleatorias en las distintas Comunidades y ciudades Autónomas. A mediados de Marzo, el porcentaje superaba el 50% en casi todas ellas y seguía en aumento. La figura 7 muestra la evolución estimada a través del marcador SGTF hasta la semana 10 de 2021.

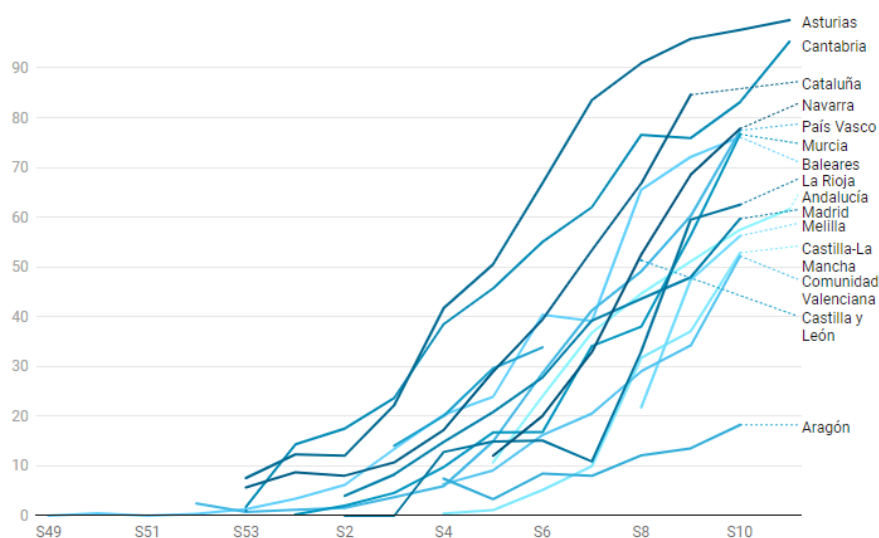
Figura 6. Porcentaje estimado de casos con la variante B.1.1.7 entre todos los casos detectados a nivel poblacional en Inglaterra, semanas desde el 1 septiembre 2020 al 18 de enero 2021.



SGTF: marcador de vigilancia de B.1.1.7

Fuente: Public Health England (35)

Figura 7. Evolución de los marcadores de B.1.1.7 por comunidades.



Fuente: elaboración propia con datos aportados por las Comunidades Autónomas

Varias publicaciones científicas e informes técnicos apoyan la hipótesis de un aumento en la transmisibilidad de esta variante(32,33,41). En un estudio poblacional de cohortes pareadas en Reino Unido se observó que la variante B.1.1.7 causaba una mayor tasa de ataque secundaria en el contexto de brotes familiares sensiblemente mayor que para el resto de variantes independientemente de grupos de edad, tipo de contacto o región geográfica (33,42). Un estudio posterior de modelización dinámica y estadística concluyó que esta variante presenta una infectividad entre un 43 y un 82% mayor a la de las variantes preexistentes con un intervalo de confianza al 95% de 38-106% (32).

Existen importantes indicios de que la variante B.1.1.7 se asocia también con una mayor gravedad. El Grupo Asesor de Amenazas de Virus Respiratorios Nuevos y Emergentes (NERVTAG por sus siglas en inglés de New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group) del gobierno británico recogió en un comunicado varios análisis independientes. En 8 de esos estudios se valoró el aumento de riesgo de fallecimiento, encontrando aumentos significativos asociados a la variante en 3 de ellos (por término medio aumentaría entre 1,37 y 1,4 veces), mientras que los otros 5 estudios no encuentran diferencias. El riesgo de hospitalización fue mayor en 3 de 4 estudios (por término medio aumentaría entre 1,4 y 1,63 veces) y de ingreso en UCI en un estudio de dos que lo valoran se observó un aumento de 1,44 veces (43). Tres de estos estudios ya han sido publicados. El primero, estima a partir de datos de 4.945 casos fallecidos en los que se conocía el resultado de amplificación del gen S que el riesgo de muerte es un 55% mayor (IC 95%: 39–72%) en aquellos casos con SGTF (marcador de la variante B.1.1.7) (44). El segundo, un estudio de cohortes pareadas con 54.906 parejas de participantes, encontró un riesgo de muerte 1,6 veces superior en pacientes infectados con la variante (IC95%: 1,32-2,04) (45). En el tercero, a partir de datos de 93.011 casos infectados con la variante y 91.775 casos infectados por otras variantes, se estimó un riesgo de muerte 1,67 veces mayor (IC 95%: 1,34–2,09) en el primero de los grupos (46). En Dinamarca, se investigó el riesgo de hospitalización en pacientes con la variante B.1.1.7 frente a pacientes con otras variantes del virus y se encontró una *odds ratio* 1,64 veces superior para la nueva variante (47).

Por último, según los datos disponibles, parece poco probable que la respuesta de esta variante a las vacunas se vea afectada (48–52). Este tema se trata en mayor profundidad en la sección de vacunas.

El 18 de diciembre de 2020, Sudáfrica anunció la detección de una nueva variante denominada 501Y.V2 (53). Esta variante presenta, entre otras, tres mutaciones en relevantes en el gen S (N501Y, E484K y K417N). La primera de ellas, presente también en B.1.1.7 se ha relacionado con el aumento de la transmisibilidad (esta variante desplazó al resto de que circulaban en Sudáfrica desde el mes de noviembre). En marzo de 2021, la variante está presente al menos en 52 países (54). En nuestro país, se han detectado tanto casos importados como casos en los que no se ha podido establecer un vínculo epidemiológico con las áreas geográficas más afectadas. La mutación E484K se ha relacionado con el escape a la acción de los anticuerpos (55) (especialmente en combinación con la mutación K417N). Estudios *in vitro* han encontrado una disminución en la capacidad de neutralización de pseudovirus que expresaban la proteína S de B.1.351 con suero de pacientes convalecientes (56) y los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas de Janssen (57) y Novavax (58) obtuvieron peores resultados de eficacia en Sudáfrica donde la variante era predominante. Los resultados de la vacuna de Astra Zeneca en un ensayo en Sudáfrica no mostraron apenas efecto protector frente a esta variante (59).

Por su parte, Japón también identificó a principios de enero de 2021 una nueva variante en cuatro personas procedentes de la Amazonía brasileña. La nueva variante pertenece al linaje B.1.1.248 y presenta 12 mutaciones en la proteína de la espícula, entre ellas la mutación N501Y (como la variante británica y la sudafricana) y la mutación E484K (como la variante sudafricana) (60) . Brasil también ha informado de la presencia de esta nueva variante en varias secuencias (13 de 31) de la región de Manaos (en la Amazonía) (61) recogidas en la segunda mitad de diciembre del 2020, por lo que la dirección de transmisión se supone haya sido desde Brasil a Japón. A través de modelos matemáticos elaborados a partir de los datos observados en Manaos se ha estimado que esta variante podría ser entre 1,4 y 2,2 veces más transmisible y podría evadir la respuesta inmune desencadenada por infecciones previas con otras variantes entre un 25% y un 61% (62). En otro estudio se estimó (también mediante un modelo matemático basado en los datos de Manaos) que la nueva variante era 2,6 veces más transmisible (IC 95%: 2,4-2,8) y atribuyó el 28% de los casos a reinfecciones (63).

Se han descrito muchas otras variantes que han sido consideradas de interés VOI y cuya relevancia podría aumentar o disminuir a lo largo de la evolución de la pandemia. En la tabla 2 se resumen algunas de las más notables.

Tabla 2. Resumen de algunas de las variantes de interés para la salud pública (VOI).

Variante	Mutaciones más relevantes	Impacto potencial para la salud pública	Dispersión geográfica
P.2	E484K	Mutaciones compatibles con reducción de la capacidad de neutralización.	Brasil (Río de Janeiro). Casos aislados en otros países, relacionados con viajes
B.1.525	E484K, F888L, 69-70 del, Q677H	Mutaciones compatibles con reducción de la capacidad de neutralización.	Dinamarca, RU, Países Bajos, Noruega, EEUU, Canadá. Relacionados con Nigeria
B.1.429/B.1.427	L425R, S13I, W152C	Mayor transmisibilidad y ligera disminución de la capacidad de neutralización (sueros de pacientes convalecientes y de vacunados).	Aumento en noviembre-diciembre en California

B.1.526	E484K, A701V D253G	Mutaciones compatibles con reducción de la capacidad de neutralización.	Rápida expansión en área metropolitana de Nueva York
C.16	L425R	Mutaciones compatibles con reducción de la capacidad de neutralización.	Expansión geográfica en Portugal desde noviembre
A.23.1	F157L, V367F, Q613H, P681R	Mutaciones compatibles con aumento de la transmisión	Causante de la mayor parte de casos en Uganda. Escasos casos en otros países.
VOC 202102/02	Similar a B.1.1.7 y E484K	Similar a B.1.1.7 y posible mayor escape a la respuesta inmune	34 casos en Inglaterra, un caso en Países Bajos.



SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

5. Bibliografía

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 23 de enero de 2020;
2. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. Influenza Other Respir Viruses. 2019;13(3):226-32.
3. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2018;101:52-6.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;
5. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B [Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>
6. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
7. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infect Genet Evol [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; 79:104212. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447>
8. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 24 de enero de 2020;
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 15 de enero de 2021];181(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
10. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 3 de febrero de 2020;
11. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science [Internet]. 19 de febrero de 2020

[citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en:

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>

13. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. 10 de abril de 2020;
14. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 24 de 2020;368(6489):409-12.
15. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 6 de febrero de 2020;
16. World health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NCoV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
18. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 4 de marzo de 2020;
19. GISAID - Initiative [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gisaid.org/>
20. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health [Internet]. [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018440>
21. Nextstrain [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://nextstrain.org/>
22. NextSpain [Internet]. Consorcio para la epidemiología genómica de patógenos. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://evosalut1.uv.es/>
23. SeqCOVID – Epidemiología genómica del SARS-CoV-2 en España [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <http://seqcovid.csic.es/es/>
24. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];5(11):1403-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0770-5>
25. Comas I. Proyecto COV20/00140 Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública [Internet]. Centro Superior de Investigaciones Científicas; [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/221802>

26. Hodcroft E, Zuber M, Nadeau S, Crawford K, Bloom J. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020 [Internet]. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2020 [citado 25 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269368/>
27. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 25.02.2021 [Internet]. Disponible en: file:///D:/Usuarios/lgarciasanmiguel/Downloads/20210225_Weekly_Epi_Update_VOC-Special-edition.pdf
28. The same covid-19 mutations are appearing in different places. The Economist [Internet]. [citado 1 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.economist.com/graphic-detail/2021/02/27/the-same-covid-19-mutations-are-appearing-in-different-places>
29. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. [Internet]. 2020 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/947048/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf
30. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Natural deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. bioRxiv [Internet]. 19 de noviembre de 2020 [citado 1 de marzo de 2021];2020.11.19.389916. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.19.389916v1>
31. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation | medRxiv [Internet]. [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.05.20241927v3>
32. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England | medRxiv [Internet]. [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248822v1>
33. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 2 [Internet]. 2020 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948121/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
34. SARS-CoV-2 Variants [Internet]. WHO. [citado 4 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
35. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/0. Technical briefing 5 [Internet]. Disponible en: https://static.poder360.com.br/2021/02/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf
36. Statement from the National Public Health Emergency Team - Thursday 25 February [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.ie/en/press-release/3b754-statement-from-the-national-public-health-emergency-team-thursday-25-february/>

37. Variants of the coronavirus SARS-CoV-2 | RIVM [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/virus-sars-cov-2/variants-of-coronavirus-sars-cov-2>
38. Danish Covid-19 Genome Consortium [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.covid19genomics.dk/statistics>
39. Genomic Characterisation – Swiss National COVID-19 Science Task Force [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://scienctaskforce.ch/en/nextstrain-phylogenetic-analysis/>
40. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 18 mars 2021 [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-mars-2021>
41. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv [Internet]. 4 de enero de 2021 [citado 14 de enero de 2021];2020.12.30.20249034. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.30.20249034v2>
42. Office for National Statistics. New variant clustering in households analysis [Internet]. [citado 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/adhocs/12714newvariantclusteringinhouseholdsanalysis>
43. NERVTAG: Update note on B.1.1.7 severity, 11 February 2021 [Internet]. GOV.UK. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-update-note-on-b117-severity-11-february-2021>
44. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 | Nature [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03426-1>
45. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ [Internet]. 10 de marzo de 2021 [citado 24 de marzo de 2021];372. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n579>
46. Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. Eurosurveillance [Internet]. 18 de marzo de 2021 [citado 24 de marzo de 2021];26(11):2100256. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
47. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Albertsen M, Yssing Michaelsen T, Holten Møller C, et al. Increased Risk of Hospitalisation Associated with Infection with SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in Denmark [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 mar [citado 24 de marzo de 2021]. Report No.: ID 3792894. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3792894>

48. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies | Nature [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03412-7>
49. Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell [Internet]. 18 de febrero de 2021 [citado 24 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421002221>
50. Muik A, Wallisch A-K, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine–elicited human sera. Science [Internet]. 29 de enero de 2021 [citado 1 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/28/science.abg6105>
51. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med [Internet]. 24 de febrero de 2021 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
52. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [citado 1 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
53. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein | Nature [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03402-9>
54. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 16 March 2021 [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---16-march-2021>
55. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. bioRxiv [Internet]. 22 de julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021];2020.07.21.214759. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.214759v1>
56. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. bioRxiv [Internet]. 19 de enero de 2021 [citado 1 de febrero de 2021];2021.01.18.427166. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1>
57. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet]. Content Lab U.S. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-usefirst-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
58. Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [citado 24 de marzo

de 2021]. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>

59. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102214>
60. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan - Volume 27, Number 4—April 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [citado 24 de marzo de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0138_article
61. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings [Internet]. *Virological*. 2021 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586?s=08>
62. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv* [Internet]. 3 de marzo de 2021 [citado 4 de marzo de 2021];2021.02.26.21252554. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.26.21252554v1>
63. Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for the P.1 variant of the SARS-CoV-2 | *medRxiv* [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252706v1>