

Centro de Coordinación de Alertas y  
Emergencias Sanitarias

## EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

# Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) para la salud pública en España

5ª actualización, 6 de agosto de 2021

### Resumen de la situación y conclusiones

A lo largo del curso de la pandemia se han descrito numerosas variantes del SARS-CoV-2 que muestran diferencias genéticas con la secuencia original del virus. Las distintas mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto en la salud pública a través de diferentes aspectos: aumento en la transmisibilidad, aumento en la gravedad y reducción de la efectividad de la respuesta inmune (natural o generada por las vacunas), menor capacidad de detección de las pruebas diagnósticas o reducción de la efectividad de los tratamientos. Actualmente están consideradas variantes de preocupación (VOC): Alfa, Beta, Gamma y Delta.

La variante dominante en estos momentos en España es la Delta, asociada a una mayor transmisibilidad y una ligera disminución de la efectividad vacunal. La variante Alfa ha descendido de forma considerable y las Beta y Gamma continúan detectándose con baja frecuencia. Excepto para el caso de Alfa, en el resto de variantes no se ha demostrado una mayor gravedad de los casos afectados.

El riesgo se evalúa considerando la combinación de la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad.

En estos momentos, con unos niveles altos de transmisión comunitaria, el riesgo asociado a Delta se considera bajo en población vacunada, alto en personas no vacunadas sin factores de riesgo y muy alto en personas no vacunadas vulnerables.

Para el resto de VOC el riesgo se considera muy bajo (Alfa), o bajo (Beta y Gamma).

Las medidas de prevención utilizadas hasta el momento son eficaces para todas las variantes.

*La descripción epidemiológica de la circulación de las variantes en España se actualiza con periodicidad semanal en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>*

## Justificación de la actualización de la evaluación de riesgo

Desde la última actualización, la situación epidemiológica es muy diferente, con aumento muy importante de la variante Delta que ya predomina en muchas CCAA y descenso significativo de la variante Alfa.

La cobertura vacunal también ha progresado mucho, pero la incidencia de COVID-19 ha aumentado de forma muy importante, en un principio, sobre todo a expensas de niños y jóvenes, aún no vacunados, y posteriormente con afectación de otros grupos poblacionales.

### Aportaciones de las actualizaciones previas de esta evaluación de riesgo

<b>20.01.2021</b>	La notificación por parte de Reino Unido de una nueva variante de SARS-CoV-2 (VOC B.1.1.7) asociada a una mayor transmisibilidad.
<b>26.01.2021</b>	Nuevas evidencias epidemiológicas acerca de la mayor virulencia y letalidad de VOC B. 1.1.7 y también incorpora los estudios de la capacidad neutralizante de los anticuerpos frente a la variante.
<b>04.03.2021</b>	Nuevos datos epidemiológicos en nuestro país, nuevas evidencias científicas de la asociación de las variantes que contengan la mutación E484K, con la reducción a la acción de la inmunidad adquirida de forma natural o tras la vacunación con algunas vacunas.
<b>07.06.2021</b>	Situación epidemiológica muy diferente, con predominio de la variante Alfa (B. 1.1.7), desarrollo importante de la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia de COVID-19, nuevas evidencias respecto a la variante Delta con expansión en India y Reino Unido y el nuevo sistema de nomenclatura de la OMS

## Equipo CCAES y expertos consultados

**Equipo CCAES** (orden alfabético): Esteban Aznar Cano, Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, Elena Vanessa Martínez, Patricia Santágueda Balader, María José Sierra Moros, Fernando Simón Soria.

### Otros expertos y filiación:

**Centro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe:** Francisco Pozo.

**Centro Nacional de Epidemiología** (orden alfabético): Concha Delgado Sanz.

**Instituto de Biomedicina de Valencia** (CSIC). CIBER en Epidemiología y Salud Pública. Consorcio SeqCOVID: Iñaki Comas Espadas.

**Universidad de Valencia y FISABIO** (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana). CIBER en Epidemiología y Salud Pública. Consorcio SeqCOVID: Fernando González Candelas.

**Citación sugerida:** Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación e interés para la salud pública en España. Evaluación Rápida de Riesgo, 5ª actualización, 6 de agosto de 2021.

## Introducción

A lo largo del curso de la pandemia se han descrito numerosas variantes del 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 conferirles un mayor impacto en la salud pública a través de varios aspectos (1):

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 de la infección y/o letalidad.

Descenso en la efectividad de la respuesta inmune natural o producida por vacunas.

Reducción de la capacidad diagnóstica de las pruebas disponibles.

Descenso de la efectividad de los tratamientos.

Desde el punto de vista de la vigilancia consideramos variantes de preocupación para la salud pública (VOC, por sus siglas en inglés, *Variant of Concern*) aquellas que pueden tener un impacto significativo en la situación epidemiológica de nuestro país y para las que existen evidencias de un incremento en la transmisibilidad, la gravedad y/o el escape a la respuesta inmune. Consideramos variantes de interés (VOI, por sus siglas en inglés, *Variant of Interest*) aquellas que, con una probabilidad menor, podrían también tener un impacto en la situación epidemiológica en España o para las que existen indicios de un incremento en la transmisibilidad, la gravedad y/o el escape a la respuesta con un grado menor de certeza.

Las mutaciones más relevantes en estos momentos son N501Y, E484K y L452R. Se trata de mutaciones que se han relacionado con una mayor transmisibilidad (N501Y y L452R) y con un cierto grado de escape a la respuesta inmune (E484K y L452R). Además, estas mutaciones son compartidas por varias VOC y VOI en las que han surgido de manera independiente (no porque estuvieran presentes en un ancestro común) lo que habla a favor de su capacidad para conferir una ventaja adaptativa. El listado de las variantes más relevantes y la información epidemiológica se actualiza periódicamente y puede ser consultado en este enlace:

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

En España, a través de la implementación de la secuenciación de muestras aleatorias se está realizando una vigilancia integral tanto de las variantes conocidas como de la aparición de nuevas variantes que puedan representar un aumento del riesgo (2). A efectos de esta actualización, se evalúa el riesgo y el potencial impacto de las consideradas VOC en este momento en España según el criterio del Comité coordinador de la red de laboratorios de secuenciación de SARS-CoV-2. Este grupo de expertos revisa toda la información relativa a las variantes de forma continua.

La situación actual se caracteriza por la expansión de la variante Delta. La transmisión se concentró durante la primera fase de este último aumento, en los grupos de edad con una menor cobertura vacunal y posteriormente afectó a otros grupos etarios. El número de fallecidos es claramente inferior respecto a otras fases de la epidemia, pero el aumento de la incidencia ha ocasionado un nuevo aumento en las hospitalizaciones y los fallecidos, fundamentalmente entre las personas más mayores con comorbilidades.

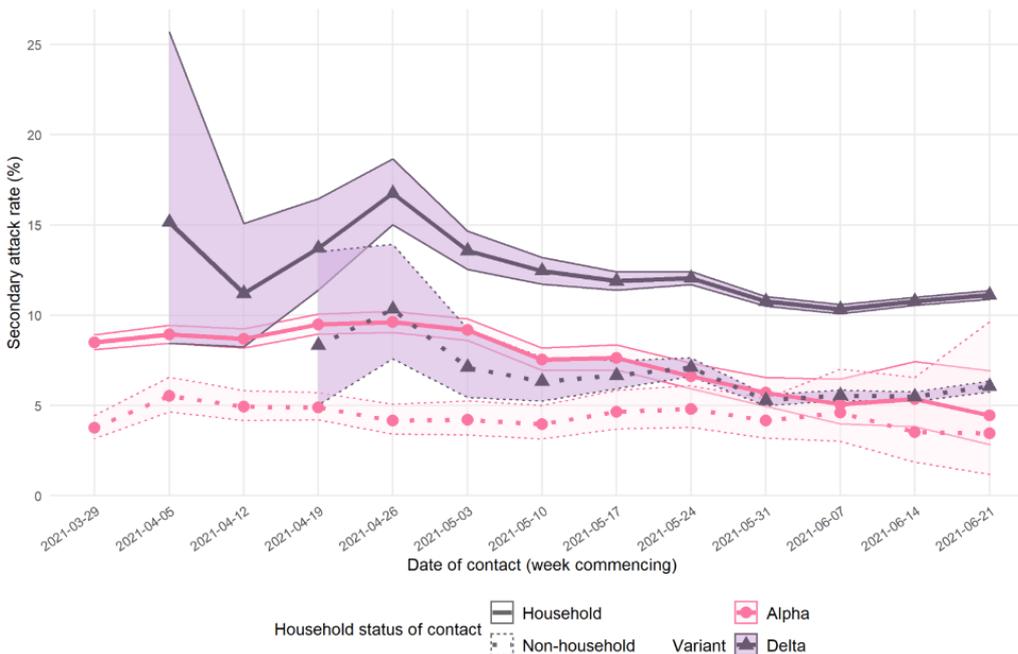
## Variante Delta (B.1.617.2).

### Descripción epidemiológica y relevancia para la salud pública

También conocida como B.1.617.2, 21A/S:478K o VOC-21APR-02. Este sublinaje de B.1.617, que también incluye a los sublinajes AY.1, AY.2 y AY.3, posee una serie de mutaciones en el gen S entre las que destaca L452R, relacionada tanto con aumento de la transmisibilidad como con cierto nivel de escape inmune (3).

Existen evidencias respecto a una mayor transmisibilidad de la variante Delta en comparación con la variante Alfa. Las autoridades de Salud Pública de Inglaterra estimaron una mayor tasa de ataque secundario entre los contactos domiciliarios de los casos ocasionados por esta variante y estimaron el aumento del riesgo en 1,64 (IC 95%: 1,26 a 2,13) comparado con los casos por variante Alfa (4) (Figura 1).

**Figura 1.** Tasas ataque secundario entre convivientes (*households*) y no convivientes de casos que no habían viajado infectados con las variantes Alfa y Delta, y su intervalo de confianza al 95% (Inglaterra, 29 de marzo 2021 a 27 de junio 2021).



Fuente: Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 19 (5)

Los primeros datos sobre la gravedad clínica en Reino Unido apuntaron también a un posible aumento en el riesgo de hospitalización (6). Un estudio llevado a cabo en Escocia estimó un riesgo de ingreso 1,85 veces mayor para los casos debidos a variante Delta (utilizando como marcador para su identificación el resultado positivo para el gen S en la PCR) (IC 95%: 1,39–2,47) (7). En Canadá, un estudio de cohortes retrospectivo

que comparaba infecciones causadas por Delta frente a infecciones por variantes no VOC, encontró un aumento de 2,20 veces (IC 95%: 1,93-2,53) respecto a la probabilidad de ingreso, 3,87 veces (IC 95%: 2,98-4,99) respecto a la de ingreso en UCI, y 2,37 veces (IC 95%: 1,50-3,30) para la probabilidad de fallecimiento (8). Por último, un tercer estudio, en Singapur, encontró un incremento del riesgo de 4,90 veces (IC95%: 1,43-30,78) de las infecciones causadas por Delta para la probabilidad de necesitar oxigenoterapia, ingreso en UCI o fallecimiento (9).

Por lo que se refiere a la capacidad de la variante Delta de escapar a la respuesta inmune, estudios *in vitro* muestran una disminución de la capacidad neutralizadora del suero (10,11).

Además, en Reino Unido, los estudios poblacionales apuntan a una mayor probabilidad de reinfección de la variante Delta en comparación con la Alfa. El incremento en el riesgo se estima en [OR ajustada= 1,46 (IC 95%: 1,03 a 2,05)]. El incremento del riesgo aumenta a partir de los 180 días desde la primera infección [OR ajustada= 2,37 (IC 95%: 1,43 a 3,93)] (5).

Los estudios de EV para las vacunas Comirnaty® y Vaxzevria® realizados en Reino Unido muestran una relativa disminución con la primera dosis para la variante Delta en comparación con Alfa y una disminución más evidente con la pauta completa. Así, la EV en el caso de una dosis de Comirnaty® fue 47,5% (IC 95%: 41,6 - 52,8) para Alfa frente a 35,6% (IC 95%: 22,7 - 46,4) para Delta y 93,7% (IC 95%: 91,6- 95,3) para Alfa frente a 88% (IC 95%: 85,3- 90,1) tras haber recibido la segunda dosis. Con Vaxzevria® la EV para Alfa fue 48,7% (IC 95%: 45,2- 51,9) versus 30% (IC 95%: 24,3- 35,3) para Delta con una dosis y 74,5% (IC 95%: 68,4- 79,4) para Alfa versus 67% (IC 95%: 61,3 - 71,8) para Delta con la pauta completa (12). Los resultados coinciden con los encontrados por un estudio en Escocia que estima la EV de la vacuna Comirnaty® frente a la infección sintomática por Delta en 79% (IC 95%: 75-82) comparado con 92% (IC95%: 90-93) para Alfa. La EV de Vaxzevria® frente a la infección sintomática por variante Delta resultó de 60% (IC95%: 53-66) frente a 73% (IC95%: 66-78) para la variante Alfa (7).

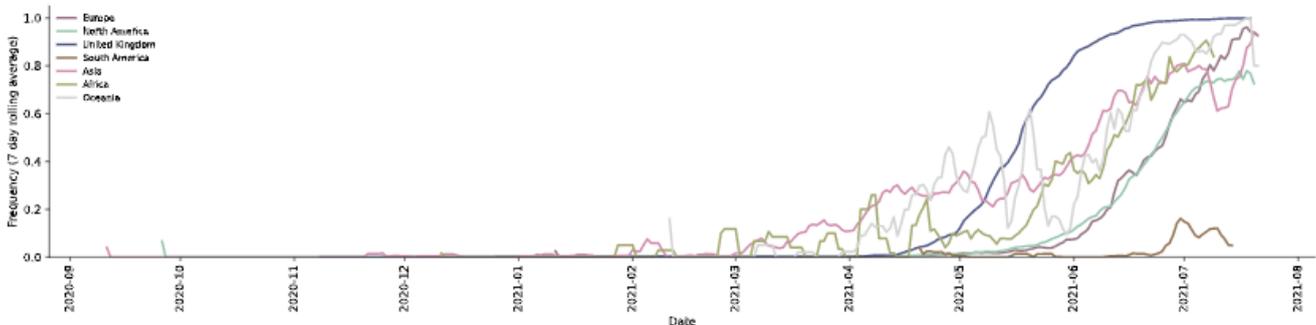
## Situación mundial

Ha sido la variante dominante en la última oleada epidemiológica en la India desde donde se introdujo en Reino Unido. Desde mayo a julio ha ido incrementándose en todo el mundo hasta hacerse predominante en todas las regiones excepto en América del Sur (Figura 2).

## Situación en España

La vigilancia de la variante Delta en España se está realizando mediante el uso de técnicas de PCR capaces de detectar mutaciones presentes en este linaje y orientar el diagnóstico y a través de técnicas de secuenciación que ofrecen un resultado concluyente, aunque con un tiempo de emisión de resultados mayor. La frecuencia de esta variante ha ido aumentando en las últimas semanas hasta alcanzar, mediante técnicas de PCR, en la semana 29 (19 al 25 de julio) con datos de 10 CCAA, un porcentaje estimado entre 47,1% y 91,8%. Mediante secuenciación, los muestreos aleatorios en el territorio nacional, muestran datos preliminares de un incremento desde 21,9% en la semana 25 (21-27 de junio) a un 77% en la semana 28 (12-18 de julio).

**Figura 2.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Delta respecto al total de secuencias en GISAID por región y país, septiembre 2020 a julio de 2021.



Orden de la leyenda: Europa (magenta), América del Norte (verde), Reino Unido (azul), América del Sur (marrón), Asia (rosa), África (gris oscuro) y Oceanía (gris claro).

Fuente: cov-lineages.org (13)

## Variante Alfa (B.1.1.7)

### Descripción epidemiológica y relevancia para la salud pública

Detectada por primera vez en Reino Unido en diciembre de 2020, la variante Alfa (correspondiente al linaje B.1.1.7) se extendió durante los primeros meses de 2021 hasta convertirse en la variante dominante en Europa, así como en otras localizaciones (EEUU o Israel). Desde la aparición de la variante Delta, la incidencia de la variante Alfa ha ido disminuyendo a medida que progresaba la expansión de la nueva variante y ha perdido ya la posición de dominancia a nivel mundial (Figura 1) (13).

La variante recibe también los nombres VOC-20DEC-01, GR/501Y.V1 y 20I/501Y.V1 según otras nomenclaturas. Presenta 28 cambios en su genoma completo, cuando se compara con el virus Wuhan original, incluyendo 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 ECA2, aumenta la afinidad por el mismo (14) y ha demostrado mayor infectividad y virulencia en modelos animales (15). 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 (16,17). La mutación P618H se encuentra cerca del punto de escisión de la furina, que se ha relacionado con distintos aspectos de la replicación y la patogenicidad del virus (18). Por último, la deleción Y144 se relaciona con un cierto nivel de escape inmune (19).

Esta variante presenta un aumento en la transmisibilidad respecto a las variantes que circulaban previamente (20–22). Este aumento se observó comparando las tasas de ataque secundario en estudios de casos y contactos (20,23) y se estimó un 43% y un 82% (IC95%: 38 a 106) mayor a las variantes previas (22).

Existen importantes indicios de que las infecciones por esta variante están asociadas a una mayor gravedad y letalidad, pero la evidencia no es definitiva y se han publicado estudios tanto a favor como en contra de

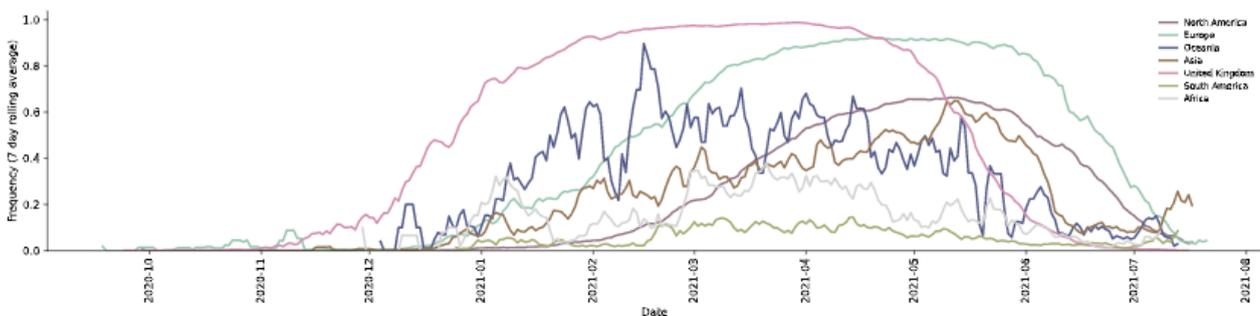
dicha relación. Varios estudios encontraron un incremento en el riesgo de fallecimiento entre 1,5 y 1,73 veces (24–26). Por el contrario, un análisis de una cohorte de casos hospitalizados no encontró diferencias en la gravedad entre esta variante y las que circularon previamente (27).

La respuesta inmune obtenida tras una infección previa o tras la vacunación con las vacunas actualmente disponibles en nuestro país apenas se ve afectada en el caso de la variante Alfa. Varios estudios *in vitro* han comprobado la capacidad de los sueros de vacunados y convalecientes para neutralizar virus de la variante Alfa con una disminución muy leve de los títulos de anticuerpos neutralizantes respecto a las variantes previas (28–30). Diferentes ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de las vacunas AZD1222 (Vaxzevria®) (84% frente a la variante original y 74,6% frente a Alfa) (31) y Novavax® (95% frente a la variante original y un 89,5% frente a Alfa) (32). Del mismo modo, los estudios de casos y controles en escenarios reales han encontrado niveles muy altos de efectividad vacunal; 100% (IC 95% 92-100) de efectividad frente a la infección con Spikevax® (33) o 94% para la enfermedad sintomática, 87% para la hospitalización y 92% para enfermedad grave con Comirnaty® en un entorno con más del 80% de prevalencia de variante Alfa (34).

### Situación mundial

De acuerdo con las secuencias depositadas en la base de datos GISAID, en estos momentos la variante Alfa ha descendido a nivel mundial. Su frecuencia está por debajo del 20% en Europa y América del Norte y por debajo del 5% en Reino Unido (Figura 3).

**Figura 3.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Alfa respecto al total de secuencias en GISAID por región y país, octubre 2020 a julio 2021.



Orden de la leyenda: América del Norte (magenta), Europa (verde), Oceanía (azul), Asia (marrón), Reino Unido (rosa), América del Sur (gris oscuro) y África (gris claro).

Fuente: cov-lineages.org (13).

### Situación en España:

La vigilancia de la variante Alfa en España se está realizando mediante el uso de técnicas de PCR capaces de detectar mutaciones presentes en este linaje y orientar el diagnóstico y a través de técnicas de secuenciación que ofrecen un resultado concluyente, aunque con un tiempo de emisión de resultados mayor. La frecuencia de esta variante ha ido descendiendo en las últimas semanas hasta alcanzar, mediante técnicas de PCR, en la semana 28 (12 al 18 de julio) porcentajes <40% en todas las CCAA. Mediante secuenciación, los muestreos aleatorios en el territorio nacional, muestran datos preliminares de una

reducción del 79% en la semana 25 (21-27 de junio) a un 6,7% en la semana 28 (12-18 de julio).

## Variante Beta (B.1.351)

### Descripción epidemiológica y relevancia para la salud pública

El 18 de diciembre de 2020, Sudáfrica anunció la detección de una nueva variante que presentaba también una serie de mutaciones en el gen S y que en poco tiempo desplazó a las variantes que circulaban hasta entonces en el país (35). Esta variante, que pertenece al linaje B.1.351 y que ha sido denominada también 20H/501Y.V2 y VOC-20DEC-02, presenta una serie de mutaciones en el gen S entre las cuales destaca la mutación N501Y (que comparte con las VOC Alfa y Gamma) y la mutación E484K (que comparte con Gamma). Esta mutación se ha relacionado con el escape inmune (36) y con un aumento de la unión al receptor ECA2, especialmente cuando se combina con N501Y y K417N (37).

El estudio en el que se describió la variante, según los datos observados en Sudáfrica, estimaba que el aumento en la frecuencia de esta variante podría explicarse por un aumento de transmisibilidad de un 50%, si bien podría deberse también a una menor transmisibilidad combinada con un aumento en el número de reinfecciones (35).

Respecto a la posibilidad de escape a la respuesta inmune, los estudios *in vitro* han encontrado una reducción de los títulos de anticuerpos neutralizantes mayor que para otras variantes tanto en sueros de pacientes convalecientes como vacunados (28,38,39)

Los primeros ensayos clínicos con vacunas encontraron resultados desiguales. Desde una efectividad muy baja para infección leve de la vacuna Vaxzevria® (10,4%; IC 95% -76,8 a 54,8) (40) a eficacias reducidas en menor grado para la vacuna Novavax® [60% (IC 95%: 19,9 a 80,1)] (41) o la vacuna de Janssen® (64% frente a enfermedad leve a moderada y 81,7% frente a enfermedad grave a crítica a los 28 días tras la inoculación) (42).

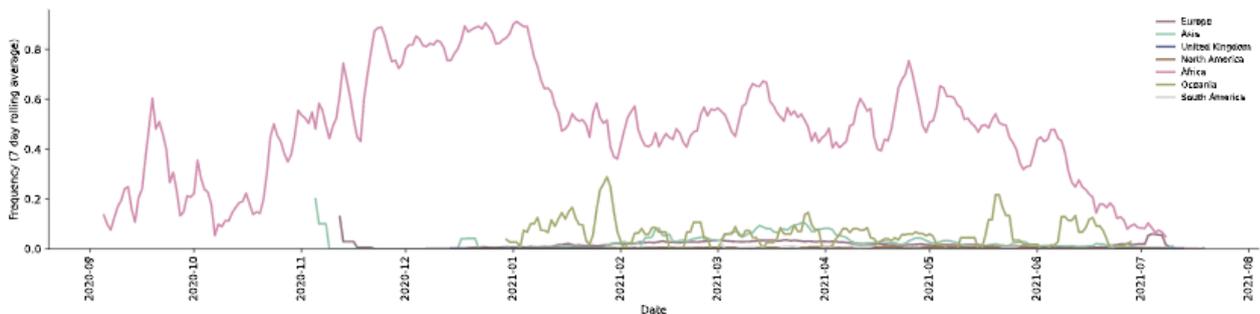
Más recientemente, se han publicado resultados de efectividad vacunal (EV) en escenarios reales. En Catar, un estudio sobre la vacuna Spikevax® ha estimado una EV para prevenir la infección frente a variante Beta de 96,4% (IC 95%: 91,9 a 98) (33). En Canadá la EV frente a las variantes Beta/Gamma (identificadas por PCR incapaz de diferenciar entre una y otra variante) con Comirnaty® fue 84% (IC 95%: 69 a 92) para enfermedad sintomática y 95% (IC 95%: 81 a 99) para hospitalización y muerte. Los resultados con una dosis de Vaxzevria® fueron más positivos que en estudios previos y así, la EV para enfermedad sintomática fue 64% (IC 95%: 60 a 68) y 85% (IC 95%: 81 a 88) para frente a la hospitalización y muerte (43).

Los primeros resultados de los ensayos en fase II con una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax® diseñada específicamente contra esta variante consiguieron niveles altos de anticuerpos neutralizantes tanto frente a Beta como frente a Gamma (44).

## Situación mundial:

Esta variante desplazó a las variantes que circulaban previamente en Sudáfrica y se ha extendido a nivel mundial. La variante se mantuvo como mayoritaria en los países próximos a Sudáfrica y, de manera global, en el continente africano hasta la aparición de la variante Delta que ha ocupado ya el primer lugar en cuanto a frecuencia también en estas localizaciones. Su presencia en otras regiones es menor, con frecuencias que no superan en general el 20% (Figura 4).

**Figura 4.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Beta respecto al total de secuencias en GISAID por región y país octubre 2020 a julio de 2021.



Orden de la leyenda: África (rosa), Asia (verde), Europa (magenta), Reino Unido (azul), América del Norte (marrón), Oceanía (gris oscuro) y América del Sur (gris claro).

Fuente: cov-lineages.org (13)

## Situación en España

De acuerdo con los datos disponibles en SiVIEs correspondientes a la secuenciación de muestras aleatorias, la prevalencia de la variante Beta a lo largo de las semanas de 2021 se ha mantenido en niveles bajos con aumentos puntuales asociados a brotes localizados en determinadas zonas geográficas. El rango entre las semanas 4 y 27 de 2021 (del 25 de enero al 11 de julio) ha sido del 0% al 7,6% con una mediana del 0,6%.

## Variante Gamma (P1).

### Descripción epidemiológica y relevancia para la salud pública

La variante Gamma (correspondiente al linaje P.1), también conocida como VOC-21JAN-02, fue detectada por primera vez en Japón, en viajeros que procedían de la región amazónica de Brasil (45). Posteriormente se confirmó que las primeras infecciones confirmadas por la variante se dieron en dicha región. Esta variante presenta una combinación de mutaciones en el gen S entre las que destacan N501y y E484K (la primera compartida con Alfa y ambas compartidas con Beta) (46).

Un estudio estimó que la transmisibilidad podría verse aumentada entre 1,7 y un 2,4 veces (46). Sin embargo, la evolución observada en determinados territorios en los que han coincidido las variantes Alfa y

Gamma no parece confirmar estas estimaciones ya que no se ha producido un desplazamiento en favor de Gamma (47).

La relación de esta variante con un incremento en la gravedad no está confirmada. Varios estudios han encontrado aumentos en la letalidad coincidiendo con la expansión de esta variante en Brasil pero también con el aumento en la incidencia (48,49). Estos datos no han sido confirmados en estudios de base poblacional en Inglaterra (5).

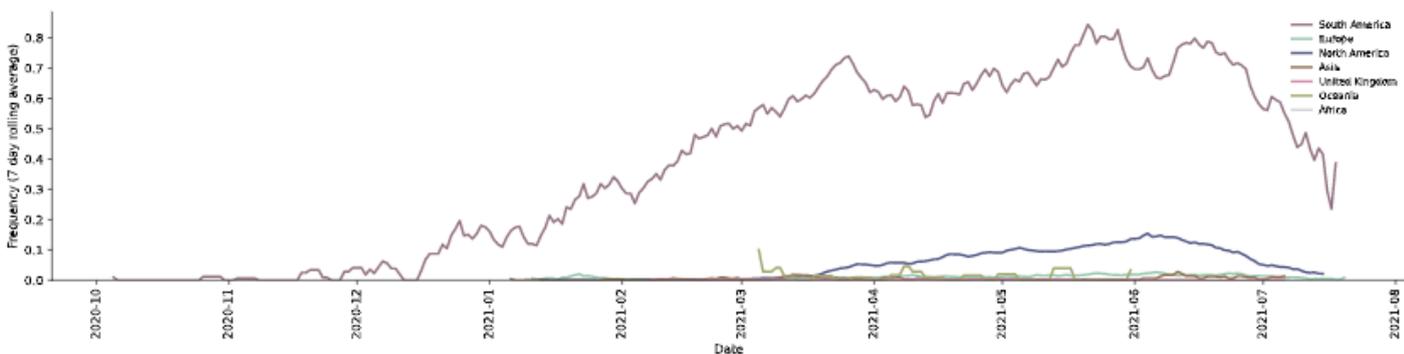
Las primeras estimaciones apuntaron a una reducción de la inmunidad generada por infecciones previas podría verse reducida entre un 51% y un 79% (46). Estudios *in vitro* observaron una disminución moderada de la capacidad de neutralización de sueros de convalecientes y vacunados con Spikevax® y Comirnaty® (50).

La EV de las vacunas Comirnaty®, Spikevax® y Vaxzevira® frente a las infecciones por las variantes Beta/Gamma ha sido analizada en un estudio de casos y controles negativos en Canadá. Tal y como se comenta en el apartado referente a la variante Beta se observó una alta EV tanto respecto a la infección sintomática como respecto a hospitalización y muerte(43).

## Situación mundial

La variante Gamma se convirtió pronto en la variante dominante en Brasil y ha ido ganando en frecuencia en toda América del Sur hasta llegar a ser la variante más prevalente, si bien en las últimas semanas se observa un descenso en esta región. Además, su presencia ha sido confirmada en numerosos países en América del Norte, Europa, Asia y Oceanía, aunque en una frecuencia mucho menor (por debajo del 10%) (Figura 5).

**Figura 5.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Gamma respecto al total de secuencias en GISAID por Región o país, noviembre 2020 a julio de 2021.



Orden de la leyenda: América del Sur (magenta), Europa (verde), América del Norte (azul), Asia (marrón), Reino Unido (rosa), Oceanía (gris oscuro) y África (gris claro).

Fuente: cov-lineages.org (13)

## Situación en España

La frecuencia de la variante Gamma, obtenida a partir de los datos de secuenciación correspondientes a muestreos aleatorios disponibles en SiViEs se ha mantenido en niveles bajos a lo largo de las semanas. El rango de valores entre las semanas 3 y 27 de 2021 (15 de enero a 11 de julio) está entre el 0 y el 4,3% con una mediana de 1,2%.

## Otras variantes

La repercusión que otras variantes, diferentes a las mencionadas, puedan llegar a tener en la Salud Pública todavía se desconoce, aunque se mantiene su seguimiento estrecho a través de la secuenciación genómica integrada en red de vigilancia epidemiológica.

En estos momentos, entre las VOI, la variante perteneciente al linaje B.1.621 merece una mayor atención por sus características y su situación actual en nuestro país. Sin embargo, la información respecto a esta variante es todavía escasa y no permite evaluar el riesgo. Descrita en abril de 2021 (51), comparte con Beta y Gamma la presencia de las mutaciones N501Y y E484K, lo que hace plausible un aumento de transmisibilidad y una disminución de la capacidad de neutralización de los anticuerpos. La mayor parte de las secuencias pertenecientes a este linaje proceden de Colombia, seguida de Estados Unidos y España. Es razonable pensar que nuestro país importe casos causados por esta variante dados los importantes vínculos con Colombia y el aumento de la incidencia en dicho país. Además, ya se han detectado en algunas regiones de España brotes sin que se hayan encontrado antecedentes de viaje reciente. Sin embargo, en las últimas semanas, su prevalencia (estimada mediante datos de secuenciación disponibles en SiViEs) ha ido disminuyendo al tiempo que la aumentaba la frecuencia de la variante Delta.

Otra variante emergente que requiere especial atención es la variante Lambda, perteneciente al linaje C.37, caracterizada por una posible mayor transmisibilidad, gracias a las mutaciones T76I y L452Q en la proteína S, y evasión de la respuesta inmune, que proporcionan las mutaciones RSYLTPGD246-253N, L452Q y F490S (52). Esta variante se ha expandido rápidamente por países sudamericanos, desplazando a la variante Gamma. En España se ha constatado también su implicación en varios brotes.

## Evaluación del riesgo para España

Para la realización de la evaluación de riesgo, se han seguido los criterios metodológicos propuestos por el ECDC teniendo en cuenta tanto la probabilidad de transmisión como el impacto de la enfermedad (53).

### Variante Delta (linaje B.1.617.2)

La variante Delta se ha incrementado de forma considerable en España en las últimas semanas. El riesgo de diseminación se considera muy alto. Podría asociarse a aumentos de la gravedad y a discretos descensos de la efectividad vacunal. En conjunto, el riesgo para la población vacunada se considera bajo. Para la población no vacunada el riesgo se considera alto para la población general y muy alto para las personas vulnerables no vacunadas.

### **Variante Alfa (linaje B.1.1.7).**

La variante Alfa ha descendido de forma considerable en España. Esta variante se ha asociado a una mayor gravedad de la enfermedad, pero la efectividad vacunal es muy alta.

En conjunto, el riesgo para la población se considera muy bajo.

### **Variante Beta (B.1.351)**

La variante Beta en España se ha mantenido en niveles bajos de frecuencia detectándose algunos aumentos en su frecuencia ligados a brotes concretos. Se considera una variante con mayor capacidad de escape a la respuesta inmune, aunque los datos de efectividad vacunal indican una adecuada protección de las vacunas.

En conjunto, el riesgo para la población se considera bajo

### **Variante Gamma (linaje P.1)**

La variante Gamma circula en una frecuencia baja en España. Se considera una variante con capacidad de escape a la respuesta inmune, aunque los datos de efectividad vacunal indican una adecuada protección de las vacunas.

En conjunto, el riesgo para la población se considera bajo.

### **Otras variantes**

El impacto que puedan tener en España otras variantes de interés dependerá en gran medida de factores como el número de introducciones desde áreas de mayor prevalencia, la implicación en eventos superdiseminadores o una mayor transmisión entre determinados grupos con menor porcentaje de inmunización. En la situación actual, la progresiva apertura al tráfico internacional de personas, la relajación de las medidas no farmacológicas y el avance desigual de la vacunación en distintos países a nivel mundial serán, previsiblemente, aspectos determinantes en la distribución de las variantes del SARS-CoV-2.

## Recomendaciones

- Aumentar los porcentajes de cobertura vacunal. Es importante que el mayor número posible de personas reciba la pauta completa en el menor tiempo posible.
- Detectar de forma precoz la circulación de las variantes de mayor impacto y de interés para la Salud Pública, así como las mutaciones de mayor importancia, mediante secuenciación genómica en grupos diana, así como por muestro aleatorio e integrar esta información en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Disponer de una red de laboratorios con capacidad de secuenciación integrados dentro del sistema de vigilancia de COVID-19 que permitan generar información útil para la toma de decisiones para la adopción de medidas de salud pública.
- Evaluar de forma continuada el impacto de las variantes sobre la transmisibilidad, gravedad, escape a la inmunidad y otros factores que puedan implicar cambios en el control de la pandemia.
- Enfatizar el cumplimiento de las medidas de control no farmacológicas
- Extremar las precauciones en caso de viajar a zonas donde circule de forma importante una variante de interés para la salud pública y valorar la implementación de medidas de control reforzadas para los viajeros procedentes de esas áreas.

## Referencias

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 25.02.2021 [Internet]. Disponible en: [file:///D:/Usuarios/Igarciasanmiguel/Downloads/20210225\\_Weekly\\_Epi\\_Update\\_VOC-Special-edition.pdf](file:///D:/Usuarios/Igarciasanmiguel/Downloads/20210225_Weekly_Epi_Update_VOC-Special-edition.pdf)
2. Ministerio Sanidad. Integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 ene. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion\\_de\\_la\\_secuenciacion\\_genomica-en\\_la\\_vigilancia\\_del\\_SARS-CoV-2.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion_de_la_secuenciacion_genomica-en_la_vigilancia_del_SARS-CoV-2.pdf)
3. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, et al. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 10 de marzo de 2021 [citado 2 de junio de 2021];29(3):477-488.e4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312821000445>
4. Public Health England. Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: a national case-control study [Internet]. Disponible en: <https://khub.net/documents/135939561/405676950/Increased+Household+Transmission+of+COVID-19+Cases+-+national+case+study.pdf/7f7764fb-ecb0-da31-77b3-b1a8ef7be9aa>
5. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 19. [Internet]. 2021 jul. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1005517/Technical\\_Briefing\\_19.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf)
6. PHE: Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern (England) - Technical briefing 14, 3 June 2021 [Internet]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/991343/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_14.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf)
7. Sheikh A, McMenemy J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 26 de junio de 2021;397(10293):2461-2.
8. Fisman D, Tuite A. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. *medRxiv* [Internet]. 4 de agosto de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];2021.07.05.21260050. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21260050v3>
9. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak T-M, Cui L, Toh MPH, et al. Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 jun [citado 5 de agosto de 2021]. Report No.: ID 3861566. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3861566>
10. Edara V-V, Pinsky BA, Suthar MS, Lai L, Davis-Gardner ME, Floyd K, et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. *N Engl J Med*. 7 de julio de 2021;
11. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];1-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9>
12. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 21 de julio de 2021;

13. PANGO lineages [Internet]. [citado 4 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://cov-lineages.org/>
14. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* [Internet]. 3 de septiembre de 2020 [citado 20 de mayo de 2021];182(5):1295-1310.e20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310035>
15. Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, Deng Y-Q, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 24 de mayo de 2021];369(6511):1603-7. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/369/6511/1603>
16. 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>
17. Kemp S, Collier D, Datir R, Ferreira I, Gayed S, Jahun A, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *medRxiv* [Internet]. 29 de diciembre de 2020 [citado 5 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781345/>
18. Johnson BA, Xie X, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, Zou J, et al. Furin Cleavage Site Is Key to SARS-CoV-2 Pathogenesis. *bioRxiv* [Internet]. 26 de agosto de 2020 [citado 20 de mayo de 2021];2020.08.26.268854. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.268854v1>
19. M M, De Marco A, Lempp F, Tortorici M, Pinto D, Walls A, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2 [Internet]. *Cell*. 2021 [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761326/>
20. 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](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948121/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf)
21. 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>
22. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* [Internet]. 9 de abril de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];372(6538). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/372/6538/eabg3055>
23. 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>
24. 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>

25. 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>
26. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* [Internet]. mayo de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];593(7858):270-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03426-1>
27. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 12 de abril de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00170-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00170-5/abstract)
28. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. mayo de 2021;593(7857):130-5.
29. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A, et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv* [Internet]. 5 de febrero de 2021 [citado 10 de febrero de 2021];2021.02.02.21250799. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.02.21250799v1>
30. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines [Internet]. *Cell host & microbe*. 2021 [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705729/>
31. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 10 de abril de 2021 [citado 20 de abril de 2021];397(10282):1351-62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00628-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00628-0/abstract)
32. 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>
33. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nature Medicine* [Internet]. 9 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01446-y>
34. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24 de febrero de 2021 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
35. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* [Internet]. abril de 2021 [citado 21 de abril de 2021];592(7854):438-43. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03402-9>
36. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* [Internet]. 4 de enero de 2021 [citado 24 de mayo de 2021]

- 2021];2020.12.31.425021. Disponible en:  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1>
37. Nelson G, Buzko O, Spilman P, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. *bioRxiv* [Internet]. 13 de enero de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];2021.01.13.426558. Disponible en:  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.426558v1>
  38. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet* [Internet]. 19 de junio de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];397(10292):2331-3. Disponible en:  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01290-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01290-3/abstract)
  39. Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature* [Internet]. 9 de junio de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];1-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03681-2>
  40. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 16 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021]; Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102214>
  41. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 20 de mayo de 2021;384(20):1899-909.
  42. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 10 de junio de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];384(23):2187-201. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
  43. Nasreen S, He S, Chung H, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada. *medRxiv* [Internet]. 3 de julio de 2021 [citado 29 de julio de 2021];2021.06.28.21259420. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v1>
  44. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *medRxiv* [Internet]. 6 de mayo de 2021 [citado 23 de julio de 2021];2021.05.05.21256716. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>
  45. 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](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0138_article)
  46. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* [Internet]. 14 de abril de 2021 [citado 22 de abril de 2021]; Disponible en:  
<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/04/13/science.abh2644>
  47. Stefanelli P, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, Mammone A, Poletti P, et al. Co-circulation of SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 and P.1. *medRxiv* [Internet]. 7 de abril de 2021 [citado 5 de agosto de

- 2021];2021.04.06.21254923. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.21254923v1>
48. Banho CA, Sacchetto L, Campos GRF, Bittar C, Possebon FS, Ullmann LS, et al. Effects of SARS-CoV-2 P.1 introduction and the impact of COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of São José Do Rio Preto, Brazil. medRxiv [Internet]. 31 de julio de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];2021.07.28.21261228. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261228v1>
49. Oliveira MHS de, Lippi G, Henry BM. Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana. medRxiv [Internet]. 26 de marzo de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];2021.03.24.21254046. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.24.21254046v1>
50. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. Cell Host & Microbe [Internet]. 12 de mayo de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];29(5):747-751.e4. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312821001839>
51. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, et al. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. medRxiv [Internet]. 2 de agosto de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];2021.05.08.21256619. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.08.21256619v2>
52. Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Yamasoba D, Butlertanaka EP, Tanaka YL, et al. SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits higher infectivity and immune resistance. bioRxiv [Internet]. 28 de julio de 2021 [citado 5 de agosto de 2021];2021.07.28.454085. Disponible en:  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.454085v1>
53. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational tool on rapid risk assessment methodology - ECDC 2019 [Internet]. 2019 [citado 23 de noviembre de 2020]. Disponible en:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-tool-rapid-risk-assessment-methodology-ecdc-2019>