



SECRETARÍA ESTADO
DESANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

Variantes de SARS-CoV-2 en España: Ómicron

9ª actualización, 18 de enero de 2022

Resumen de la situación y conclusiones

El día 26.11.2021 la OMS y el ECDC declararon Ómicron como variante de preocupación (VOC). En el momento actual la variante Ómicron está expandiéndose con rapidez a nivel mundial. En España se está produciendo una rápida sustitución de la variante Delta por parte de Ómicron coincidiendo con un incremento exponencial de la incidencia en nuestro país.

La acumulación de la evidencia científica apoya el aumento de la transmisibilidad de Ómicron y su mayor capacidad de escape inmunitario, así como a una menor virulencia y menor riesgo de producir enfermedad grave y fallecimientos que las variantes anteriores.

El riesgo de diseminación de la variante Ómicron en España se considera **muy alto**. Si bien parece consolidarse la evidencia de una menor gravedad reducida de la onda de Ómicron en relación con la de Delta, la combinación de mayor riesgo de transmisión y evasión inmunológica de Ómicron significa que cualquier ventaja en la reducción de la hospitalización y fallecimientos podría potencialmente superarse por mayores tasas de infección en la comunidad. Es por ello que el impacto se considera también **muy alto**.

Debido al contexto epidemiológico actual y a la expansión de la variante Ómicron, se recomienda continuar aumentando los porcentajes de cobertura vacunal y la administración de dosis de refuerzo en poblaciones diana, así como mantener y enfatizar el cumplimiento de las medidas de control no farmacológicas: el uso adecuado de mascarilla, la distancia interpersonal, la ventilación adecuada en los espacios cerrados y la higiene de manos. Para controlar la transmisión en el escenario de riesgo actual, se aconseja reducir el número y la duración de los contactos. Se recomienda por ello establecer límites en el número de participantes en eventos públicos y sociales, así como la protección especial de las personas vulnerables.

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

Justificación de la actualización de la evaluación de riesgo

Desde la última actualización, se ha detectado un aumento muy rápido de la proporción de casos debidos a Ómicron en España junto con un aumento muy importante de la incidencia acumulada. Aumentan las evidencias científicas de la asociación con mayor transmisibilidad y escape inmune así como de una menor asociación con cuadros graves.

Aportaciones de las actualizaciones previas de esta evaluación de riesgo

20.01.2021	Notificación por parte de Reino Unido de una nueva variante de SARS-CoV-2 (VOC B.1.1.7) asociada a una mayor transmisibilidad.
26.01.2021	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.
04.03.2021	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.
07.06.2021	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.
06.08.2021	Aumento muy importante de la variante Delta y descenso significativo de la variante Alfa. Importante progreso de la cobertura vacunal acompañado de un aumento de la incidencia sobre todo a expensas de niños y jóvenes, aún no vacunados.
30.11.2021	Hegemonía casi total de la circulación de la variante Delta con altas coberturas vacunales poblacionales. Declaración por parte de la OMS y el ECDC el día 26.11.2021 de una nueva VOC denominada Ómicron, con una alta transmisibilidad.
03.12.2021	Actualización de casos de Ómicron detectados a nivel nacional e internacional. Primeras evidencias de escape inmunitario.
21.12.2021	Expansión rápida de Ómicron a nivel nacional; evidencias de enfermedad menos grave.

Equipo CCAES y expertos consultados

Equipo CCAES (orden alfabético): Esteban Aznar Cano, Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón, María José Sierra Moros (CIBER de Enfermedades Infecciosas), Fernando Simón Soria (CIBER en Epidemiología y Salud Pública).

Otros expertos y filiación:

Centro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe: Inmaculada Casas, Francisco Pozo, María Iglesias-Caballero, Sonia Vázquez-Morón. CIBER en Epidemiología y Salud Pública. Coordinación de la Red de Laboratorios de Secuenciación Genómica (RELECOV).

Centro Nacional de Epidemiología: Amparo Larrauri, Concha Delgado, Jesús Oliva. CIBER en Epidemiología y Salud Pública.

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 en España. Evaluación Rápida de Riesgo, 9ª actualización, 18 de enero 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

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 se consideran 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. Se consideran 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 inmune con un grado menor de certeza.

En España, a través de la implementación del Protocolo de Integración de la Secuenciación genómica y especialmente 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).

La situación actual se caracteriza en España por el aumento acelerado de la variante Ómicron, que va desplazando de forma rápida a Delta, junto con una elevada cobertura vacunal, superior al 92% de la población general mayor de 12 años. En las últimas semanas los niveles de incidencia de casos de COVID-19 han experimentado un aumento, si bien con un impacto considerablemente menor en cuanto a hospitalizaciones y fallecimientos que en las fases previas de la epidemia. Este menor impacto se ha asociado, en parte, al elevado nivel de efectividad de las vacunas frente a la infección grave (3).

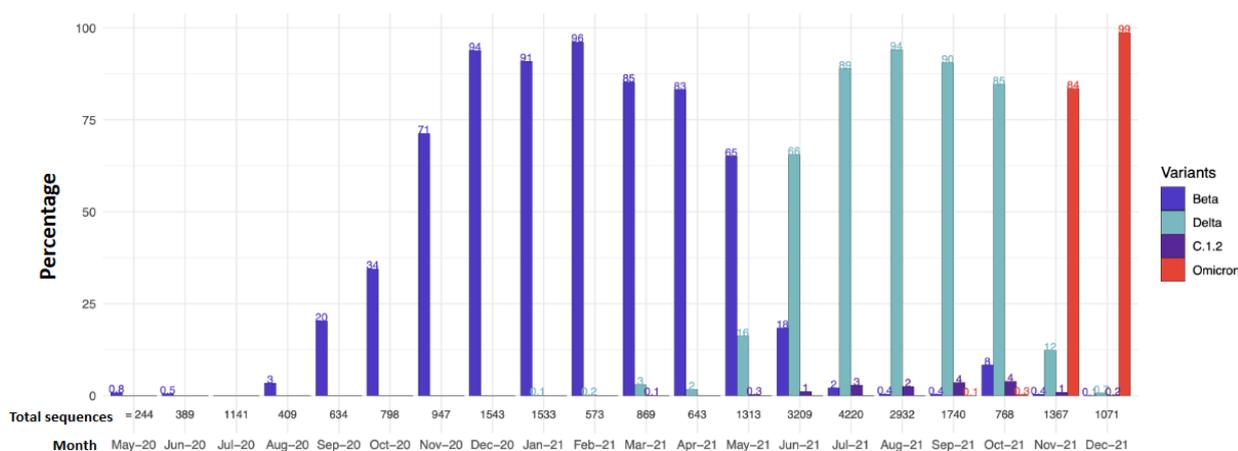
La información epidemiológica sobre las variantes de SARS-CoV-2 en España se actualiza periódicamente y puede ser consultada en este enlace: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>.

Descripción del evento:

El 26 de noviembre, la OMS declaró el linaje B.1.1.529 de SARS-CoV-2 como una nueva variante de preocupación (VOC) nombrándola según el código de nomenclatura vigente como variante Ómicron (4). Desde el mismo día, el ECDC considera también como VOC a la nueva variante (5) y el día 29 de noviembre, el Comité Técnico Coordinador de la Red de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2 en España tomó esa misma decisión.

Tras la detección de los primeros casos en Botsuana en muestras del 11 de noviembre y posteriormente en Sudáfrica en muestras recogidas a partir del 14 de noviembre, se registró una expansión rápida en la proporción de casos debidos a Ómicron coincidiendo con un aumento de la incidencia(6). Desde finales de junio hasta mediados de noviembre la variante mayoritaria circulante en Sudáfrica era la variante Delta, situación que en pocas semanas se invirtió a favor de Ómicron (Figura 1). En Sudáfrica, con Ómicron siendo la variante dominante, desde la semana 50 de 2021 se han ido reduciendo los casos notificados y en la primera semana de 2022 continua la tendencia a la baja con un 48% de reducción frente a la semana previa (7).

Figura 1. Proporción de variantes respecto al total de muestras analizadas en Sudáfrica desde mayo de 2020 hasta el 21 de diciembre de 2021.



Fuente: National Institute for Communicable Diseases de Sudáfrica (7).

Desde finales de noviembre, numerosos países fuera del continente africano han comunicado casos y brotes por Ómicron. Los primeros casos se detectaron entre viajeros procedentes de la región Sur de África, pero en pocos días el número de casos no asociados a viajes fue en aumento. Varios países europeos notificaron un ritmo de crecimiento rápido en la proporción de casos de Ómicron (8–10). En los países donde Ómicron se ha convertido en la variante dominante, se han notificado grandes aumentos en la incidencia semanal de casos de COVID-19. Por ejemplo, en el Reino Unido, donde la prevalencia de Ómicron el último día de 2021 se estimó en >95 %, se notificaron más de 1,1 millones de casos en la semana 52 de 2021, un aumento del 51 % con respecto a la semana anterior (11). En Dinamarca, donde Ómicron representaba el 90 % de los casos a 28 de diciembre de 2021, se produjo durante la semana 52 un aumento del 47 % en comparación con la semana previa (12). Asimismo, en los EEUU, donde Ómicron representaba más del 95 % de los casos a 7 de enero de 2022, se observó un aumento del 86% en la semana 1 de 2022, respecto a la semana anterior (13).

Características virológicas

Mutaciones

La variante Ómicron comprende los linajes PANGO BA.1 (anteriormente B.1.1.529), BA.2 y BA.3. El primero es el predominante y la caracterización de la variante a nivel fenotípico corresponde por tanto a este linaje. Presenta 30 sustituciones en el gen de la espícula, tres deleciones y una inserción respecto al genoma del virus original en el gen de la espícula. La mayor parte de estas mutaciones estaban ya presentes en otras variantes que fueron consideradas como VOC o VOI en otros momentos y algunas de ellas se han relacionado con aumento en la transmisibilidad y disminución en la capacidad de neutralización de los anticuerpos (Tabla 1).

En el resto del genoma hay 23 mutaciones adicionales, hasta un total de 55 cambios en la secuencia de aminoácidos de las proteínas virales respecto a la cepa original de Wuhan.

Tabla 1. Mutaciones presentes en Ómicron y en variantes previas y posibles implicaciones fenotípicas.

Mutación	Presente en otras variantes	Posibles implicaciones fenotípicas
A67V	Eta	
Δ69-70	Alfa, Eta	Fallo de amplificación del gen S
G142/Δ143-145	Delta	
G339D, S371L, S373P y S375F		Cercanas al lugar de unión de anticuerpos monoclonales
K417N	Beta	Relacionada con disminución de la capacidad de neutralización de los anticuerpos
N440K	B.1.628	
S477N		Unión al receptor ACE2
T478K	Delta	
E484A		Posición relacionada con disminución de la capacidad de neutralización de los anticuerpos
Q498R		Unión al receptor ACE2. Relacionado con mayor transmisibilidad
N501Y	Alfa, Beta, Gamma	Unión al receptor ACE 2. Mayor transmisibilidad
H655Y	Gamma	Punto de escisión de la furina. Relacionado con mayor la transmisibilidad
N679K	Sublinaje de Gamma	
P681H	Alfa, Mu	
Δ3674-3676 (ORF1)		Posible relación con evasión inmune

Fuente: covariants.org (14)

Impacto sobre técnicas diagnósticas

A pesar de las numerosas mutaciones presentes en la variante Ómicron, la mayoría de las técnicas de PCR utilizadas en el diagnóstico utilizan varias dianas por lo que no es previsible que su sensibilidad se vea afectada de manera importante. No obstante, algunas de las PCRs utilizadas pueden presentar dificultades en la identificación de virus de la variante Ómicron (15).

La delección 69-70 (presente en los linajes BA.1 y BA.3) conlleva un fallo de amplificación del gen S (SGTF) con algunos sistemas de RT-PCR utilizados para el diagnóstico de SARS-CoV-2, lo que la diferencia de la variante Delta y puede servir como método de cribado rápido para monitorizar la aparición de casos sospechosos de ser positivos a la nueva variante Ómicron. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la especificidad de este marcador dependerá de la frecuencia con la que circulen los distintos linajes.

El linaje BA.2, que no presenta ese marcador, ha aumentado su frecuencia en los primeros días de enero de 2022 en varios países como India, Dinamarca o Suecia. Aunque aún no se han detectado casos en España, si este linaje aumentara su prevalencia mientras Delta siga circulando a nivel comunitario, las pruebas de cribado basadas únicamente en este marcador no serán capaces de diferenciar entre los casos de Delta y de BA.2. Además, la delección 69-70 está presente en algunas variantes previas que circulan en frecuencias muy bajas y puede aparecer de manera esporádica en un porcentaje muy pequeño de secuencias de la variante Delta. La detección presuntiva puede realizarse con mayor precisión mediante PCRs capaces de detectar varias mutaciones puntuales. La confirmación requiere la realización de la secuenciación genómica.

La mayor parte de las pruebas de detección de antígenos utilizan como diana la proteína de la nucleocápside. A pesar de que la variante Ómicron presenta también mutaciones en esta proteína (algunas de ellas presentes en variables previas), varias pruebas de antígenos han demostrado un buen rendimiento frente a la variante Ómicron (16–20). Sin embargo, un análisis de la sensibilidad analítica de varias pruebas de antígenos realizado en Suiza, encontró una tendencia hacia una menor sensibilidad frente a Ómicron en comparación con otras VOC en seis de las siete pruebas analizadas (21).

Por otro lado, las diferencias en el tropismo de la variante Ómicron por distintos tejidos en el sistema respiratorio, podrían implicar también diferencias en la preferencia de unos tipos de muestras sobre otras para la realización de las pruebas diagnósticas. Un artículo pendiente de revisión encontró una disminución en la sensibilidad de la prueba de antígenos realizada en frotis nasal en casos de Ómicron durante los primeros días de la infección a pesar de que los casos se encontraban en periodo infectivo y mostraban altas cargas virales según la prueba de PCR en saliva (22) y otro estudio llevado a cabo en Sudáfrica encontró una mayor sensibilidad en muestras de saliva que en muestras nasales (23).

Aumento de la transmisibilidad

Ya se han realizado algunas investigaciones acerca del aumento de la transmisibilidad intrínseca de Ómicron. La capacidad de unión de la proteína de la espícula al receptor ACE2 se ha relacionado con la transmisibilidad. A este respecto, modelos estructurales realizados en Reino Unido muestran una alta probabilidad de que las mutaciones presentes en la proteína S de la variante produzcan una mayor afinidad por el receptor ACE2 (24). Un estudio de la Universidad de Hong Kong, aún sin revisar por pares, encontró una mayor capacidad de la variante Ómicron para infectar el tejido bronquial humano que Delta (25). Otro estudio del Reino Unido encontró que Ómicron se replica más rápidamente que la variante Delta en cultivos primarios de vías respiratorias humanas. Esto permite que Ómicron infecte una mayor cantidad de células en el epitelio del tracto respiratorio superior, lo que le confiere una mayor capacidad de transmisión a dosis de exposición más bajas y se traduce en una transmisibilidad intrínseca mejorada (26).

Escape a la inmunidad

Una serie de estudios in vitro han comparado la capacidad de unión o de neutralización de los anticuerpos en sueros de personas convalecientes, vacunadas con diferentes vacunas, y habiendo o no recibido una dosis de refuerzo. Aunque los resultados son difícilmente comparables debido a diferencias en el

planteamiento de los estudios, todos coinciden en señalar menor capacidad de neutralización de los anticuerpos pre-existentes frente a la variante Ómicron en comparación con otras variantes. La mayoría señalan también un aumento en los niveles de anticuerpos neutralizantes poco tiempo después de la dosis de refuerzo (27–36). A pesar de las observaciones realizadas sobre la reducción muy significativa sobre la neutralización, hay que tener en cuenta que la respuesta inmunitaria también tiene otros componentes. Así, las respuestas de las células T de memoria pueden ofrecer una ruta hacia la inmunidad duradera y la protección contra el desarrollo de enfermedad grave, incluso en situaciones en las que se observa una gran reducción de los anticuerpos neutralizantes (37) y los análisis de efectividad vacunal indican que la respuesta ante enfermedad grave se mantiene.

Patogenicidad y virulencia

Se ha observado que la capacidad de replicación de Ómicron es mucho más rápida en las células bronquiales que otras variantes de SARS-CoV-2, mientras que en el pulmón se observa lo contrario (25). La menor capacidad de replicación de Ómicron en el pulmón humano puede ser compatible con una gravedad reducida, pero los determinantes de la enfermedad grave son multifactoriales

Dos estudios observaron que la eficiencia de escisión de Ómicron es menor que la del virus de Wuhan (WT) y Delta lo que llevaría a una fusogenicidad deteriorada (particularmente en tejido pulmonar) y una menor formación de sincitios, lo que podría estar en relación con una menor patogenicidad (25,26). La escisión eficiente de la proteína de la espícula es especialmente importante para la entrada del virus dependiente de TMPRSS2 en las células humanas. Las células que expresan TMPRSS2 son más abundantes en el tracto respiratorio inferior, en comparación con el tracto respiratorio superior. Por lo tanto, la variante Ómicron parece entrar preferentemente a las células del tracto respiratorio superior a través de la vía endosómica (independiente de TMPRSS2) (25,38).

Hasta la fecha, se han utilizado dos modelos animales para evaluar la gravedad. Los ratones que expresan ACE2 humana tienen significativamente menos pérdida de peso, recuperarse más rápido y tener menos patología pulmonar cuando se infectan con Ómicron en comparación con Delta o WT (39). Utilizando un modelo de hámster sirio (*M. auratus*) se observó que los animales infectados con Ómicron muestran menos signos clínicos y tienen una enfermedad más leve (40,41). La carga viral en los tejidos pulmonares también es menor en animales infectados por Ómicron en comparación con Delta o WT en ambos modelos animales.

Características de la enfermedad

Periodos de contagiosidad y de incubación

En el momento en el que la variante Ómicron ha emergido, gran parte de la población estaba vacunada o había tenido contacto con el virus. Además, esta variante tiene capacidad para infectar a una mayor proporción de personas con inmunidad adquirida mediante vacunación o mediante infección con variantes previas de SARS-CoV-2. Esto influye en gran manera en la medición de los parámetros epidemiológicos de interés.

Con anterioridad a la aparición Ómicron, se había comprobado que en las infecciones en personas vacunadas, el tiempo de aclaramiento del virus es significativamente menor que en personas no vacunadas:

5,5 días (IC95%: 4,6 a 6,5) y 7,5 días (IC 95%: 6,8 a 8,2) lo que indicaría un menor periodo de contagiosidad (42). Un estudio de la dinámica del virus en personas (mayoritariamente vacunadas) infectadas por Ómicron en Japón encontró que las cargas virales alcanzaban el pico entre los 3 y los 6 días con un descenso importante a partir del día 7 y prácticamente total a partir del día 10 (43).

En cuanto al periodo de incubación, existen también algunos estudios preliminares que coinciden en establecer el periodo de incubación para Ómicron entorno a los 3 días, más corto que los observados para otras variantes. Estos estudios incluyen el análisis de un brote ocurrido en Noruega, que permitió establecer un periodo incubación con un rango entre 0 y 8 días y una mediana de 3 días (44), la investigación de un brote en Estados Unidos con una mediana de 73 horas y un rango entre 33 y 75 horas (45) y un estudio que compara los primeros casos de Ómicron registrados en la comunidad autónoma de Cantabria con los casos de Delta registrados en esas mismas fechas. En este estudio el periodo de incubación de la variante Ómicron presentó una mediana de 3 días, similar a la de Delta, aunque con una mayor concentración de los valores en torno al valor central.

Aumento de la transmisión

Además de la mayor transmisibilidad intrínseca, hay diversos factores que se cree que contribuyen a la mayor transmisión de Ómicron: el escape a la inmunidad, la menor gravedad con una alta proporción de casos asintomáticos, así como el aumento de las interacciones sociales (46).

En la provincia de Gauteng en Sudáfrica, el número reproductivo efectivo R_t se estimó por debajo de 1 desde mediados de agosto hasta finales de octubre de 2021 y luego aumentó bruscamente a 2,2 (IC del 95%: 1,96-2,43) a mediados de noviembre, junto con un aumento en el número de nuevos diagnósticos. Simultáneamente a los aumentos en el número de casos, se observó un aumento en la proporción de muestras con ausencia del gen S (SGTF), del 3% a principios de octubre (semana 39) al 98% a principios de diciembre (semana 48) (7,47). El aumento rápido de casos, el aumento del número reproductivo efectivo R_t y el ritmo de reemplazo de Delta por Ómicron observados de forma simultánea en Sudáfrica han sido indicativos de que esta variante presenta una ventaja de crecimiento respecto a Delta. Del mismo modo, este efecto se ha observado, como ya se ha mencionado, en otros países como Reino Unido, Dinamarca o EEUU (11–13). A diferencia de Sudáfrica cuya incidencia máxima de la ola Ómicron fue similar a la máxima incidencia de la ola Delta, la incidencia de Ómicron en muchos países ha superado con creces la incidencia notificada anteriormente en la pandemia. Por ejemplo, el promedio móvil de casos en 7 días alcanzó niveles de 232 %, 409 % y 306 % de la incidencia anterior más alta registrada en EEUU, Francia y el Reino Unido, respectivamente (46).

Según los informes realizados por Public Health England, el riesgo de transmisión en el hogar es más alto para Ómicron que para Delta: la razón de probabilidades ajustada fue de 2,9 (IC del 95%: 2,4-3,5, $p < 0,001$) en comparación con los casos Delta; la tasa de ataque secundario también fue más alta para Ómicron que para Delta: utilizando datos de seguimiento de contactos de rutina, la tasa de ataque secundario en contactos domésticos se estimó en 15,8% (IC del 95%: 14,3-17,5%) para los casos confirmados de Ómicron en comparación con el 10,3% (IC del 95%: 10,1-10,5%) para Delta y en contactos fuera del hogar fue 8,7% (IC del 95%: 7,5-10,0%) para Ómicron en comparación con 3,0% (IC del 95%: 2,8-3,2%) para Delta (48). De manera similar, un estudio realizado en Dinamarca en el entorno doméstico, informó tasas de ataque

secundario más altas cuando el caso índice estaba infectado por Ómicron en comparación con la variante Delta (31% frente a 21%) (49). En el análisis llevado a cabo por el Observatorio de Salud Pública de Cantabria, las tasas de ataque secundario para Ómicron fueron 32%, en comparación 21% para Delta.

Reinfecciones e infecciones de brecha en vacunados

El riesgo de reinfección es mayor con la variante Ómicron del que se había observado con variantes previas. Se han publicado los resultados de un análisis de reinfección en Sudáfrica analizando datos de la vigilancia epidemiológica con 2.796.982 casos con muestras entre el 4 de marzo de 2020 y el 27 de noviembre de 2021. Aunque se observaron aumentos en el riesgo de infección primaria después de la introducción de las variantes Beta y Delta, no se observó un aumento correspondiente en el riesgo de reinfección. Por el contrario, la propagación reciente de la variante Ómicron se ha asociado con una disminución del riesgo de infección primaria y un aumento del riesgo de reinfección (50). En Inglaterra se ha estimado un riesgo de reinfección 5,4 veces mayor para Ómicron que para Delta (IC 95%: 4,87 a 6)(51). Asimismo, los análisis realizados por la agencia de seguridad sanitaria de Reino Unido parecen confirmar este dato y describen un aumento de las reinfecciones, con un riesgo que 3,3 veces mayor que el riesgo de reinfección con otra variante (IC 95%: 2,8 a 3,8) (48). En Escocia, la proporción de casos negativos del gen S que eran posibles reinfecciones fue más de 10 veces mayor que la de casos positivos del gen S (7,6% versus 0,7%) (52).

La efectividad vacunal frente a Ómicron ha sido analizada en varios estudios cuyos resultados deben considerarse todavía como preliminares. Los resultados indican una efectividad menor frente a la infección sintomática que la observada con otras variantes. Esta efectividad decae a medida que transcurre el tiempo desde la última dosis y mejora tras una dosis de refuerzo, aunque uno de los estudios encontró también una disminución de la efectividad de la dosis de refuerzo con el transcurso del tiempo. La protección frente a la hospitalización, analizada por dos de los estudios, continúa siendo elevada aunque menor que frente a Delta. La efectividad frente a infección sintomática estimada en un estudio de Reino Unido fue de entre 0 % y 19 % después de dos dosis, y entre 54 % y 77 % después de una dosis de refuerzo. Este estudio analizó también la protección frente a hospitalización hallando una efectividad similar a la observada para Delta con las vacunas de Pfizer y Moderna e inferior para la vacuna de Astra Zeneca (51). En Escocia, la tercera dosis de vacuna se asoció con una reducción del 57% (IC 95%: 55 a 60) en el riesgo de infección sintomática por SARS-CoV-2 con gen S negativo frente a pauta completa con dos dosis con ≥ 25 semanas después de la segunda dosis (52). El análisis realizado por la agencia de Reino Unido con datos de Inglaterra, mostró una importante caída al comparar desde los valores observados de 2 a 4 semanas tras la segunda dosis: 63% (IC 95 %: 59-67) para Pfizer y 68% (IC 95%: 55-78 %) para Moderna a los valores observados a las 25 semanas: 10% (IC 95%: 6 a 13) para Pfizer y 7% (IC 95%: - 48 a 41 %) para Moderna. Con la vacuna de Astra Zeneca no se observó protección frente a la infección sintomática a las 20 semanas tras la segunda dosis. La eficacia de la vacuna 2 a 4 semanas después de una dosis de refuerzo de Pfizer BioNTech-Comirnaty se estimó en un 64% (IC 95%: 63 a 66) en los que recibieron Astra Zeneca como tratamiento principal y en un 69% (IC 95%: 67 a 70) en aquellos que habían recibido Pfizer como pauta principal. Sin embargo, esto se redujo al 43% (IC 95%: 37 a 48) y 49% (IC 95%: 46 a 51) respectivamente entre los vacunados con la dosis de refuerzo al menos 10 semanas antes (53). En Dinamarca, otro estudio calculó una efectividad de 55% (IC: 24-74) para Pfizer y de 37% (IC 95%: -70-76 %) para Moderna (54). Por último, en Sudáfrica, la aseguradora Discovery ha comunicado una efectividad de la vacuna de Pfizer para la hospitalización del 50% (IC 95%: 35-62)(55).

Gravedad de los casos

Los datos sobre la gravedad de los casos, incluida la hospitalización, la necesidad de oxígeno, la ventilación mecánica o los fallecimientos, a nivel mundial, ha mejorado la comprensión del impacto de Ómicron. Varias fuentes de datos sobre la variante Ómicron sugieren que el riesgo de hospitalización y la necesidad de ventilación mecánica son inferiores a los de la variante Delta. Es por ello que se esté observando una divergencia entre el número de casos y las hospitalizaciones en muchos países, con una menor incidencia de hospitalización proporcional a la observada con otras variantes. Sin embargo, debido a los altos niveles de transmisión comunitaria, también se están observando aumentos significativos de hospitalización, enfermedad grave y fallecimientos, con la consiguiente presión sobre el sistema sanitario. La evidencia actual sobre la gravedad y la hospitalización proviene en gran parte de países con altos niveles de inmunidad de la población, por lo que sigue habiendo incertidumbre sobre la gravedad de Ómicron en poblaciones con menores coberturas vacunales o exposición previa a otras variantes (46).

Un análisis preliminar de la gravedad de los casos realizado por la principal aseguradora de Sudáfrica calculó que la probabilidad de ingreso es un 29% menor entre los adultos de la actual ola (dominada por Ómicron) (55). En otro estudio, realizado por diferentes instituciones de Salud Pública en Sudáfrica, se analizaron 29.721 infecciones detectadas mediante el marcador SGTF, entre el 1 de octubre y el 6 de diciembre de 2021. En el análisis multivariable, después de controlar los factores asociados con la hospitalización, las personas con infección por SGTF tenían menores probabilidades de ser ingresadas en el hospital en comparación con las infecciones sin SGTF (razón de probabilidades ajustada (ORa) 0,2; IC del 95%: 0,1-0,3). En comparación con las infecciones por Delta anteriores, después de controlar los factores asociados con la enfermedad grave, los individuos infectados con SGTF tenían una probabilidad más baja de enfermedad grave (ORa 0,3; IC del 95%: 0,2-0,6). Es probable que parte de esta reducción se deba a un alto nivel de inmunidad en la población estimado en torno al 60-70% ocasionado por las olas previas y la vacunación en la población (47,56). La cobertura vacunal en Sudáfrica con pauta completa el 9 de diciembre de 2021, era 58% de las personas \geq 60 años, 55% entre 50 y 59 años, 43% entre 35 y 49 años y 24% entre 18 y 34 años (57). Otro estudio en Sudáfrica con 5.144 pacientes de la ola Ómicron y 11.609 de las olas anteriores, calculó un índice de riesgo ajustado para muerte (aHR: 0,27 IC del 95 % 0,19- 0,38). La reducción del riesgo fue menor cuando se ajustó por vacunación e infección previa (aHR: 0,41, IC del 95 %: 0,29-0,59) y se redujo aún más al tener en cuenta las infecciones previas no determinadas (aHR: 0,72). En este estudio se calculó que la virulencia intrínsecamente reducida de Ómicron estaría reduciendo el riesgo de hospitalización de casos graves o de fallecimiento en aproximadamente un 25 % respecto a Delta (58).

Del mismo modo, en Escocia, se ha estimado una reducción del riesgo de hospitalización de dos tercios frente a Delta [OR ajustada: 0,32 (IC95% 0,19 a 0,52)] (52). En Inglaterra, se ha observado una reducción en el riesgo de hospitalización por Ómicron en relación con las infecciones Delta, estando en el rango de 20-25% cuando se utiliza cualquier asistencia al hospital como criterio de valoración, y 40-45% cuando se utiliza hospitalización de 1 día o más (59). En EEUU compararon registros de salud electrónicos de un período de dominio de Delta (1 de septiembre al 15 de noviembre de 2021) a un período de dominio de Ómicron (15 al 24 de diciembre de 2021). Se encontró un riesgo 70% menor de visitar el servicio de urgencias (RR 0,30 IC 95% 0,28-0,33), 58% menor de ingreso hospitalario (RR 0,44, IC 95% 0,38-0,52), y 66% menor de ingreso en UCI (RR 0,33, IC 95%: 0,23-0,48) en el período Ómicron en comparación con el período Delta (60). En Dinamarca, la proporción de hospitalización de los casos infectados por Ómicron ha sido 0,9% en comparación con 1,1% de los infectados por otras variantes, utilizando datos hasta el 28 de diciembre (12).

Finalmente, también se ha observado una reducción del riesgo en población pediátrica. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en el que se compararon dos cohortes de casos en niños menores de cinco años, una en el periodo de predominio de la variante Delta y otra en el periodo de predominio de la variante Ómicron, se observaron diferencias significativas en los riesgos de ser atendido en urgencias [18,83 frente a 26,67 ; RR: 0,71 (IC 95%: 0,66-0,75)], de ser hospitalizado [1,04% frente a 3,14%; RR: 0.33 (IC 95%: 0,26-0,43)], de ser hospitalizado en UCI (0,14% frente a 0,43%; RR: 0.32 (0.16-0.66)) y de necesitar ventilación mecánica (0,33% frente a 1.15%; RR: 0.29 (IC 95%: 0,18-0,46)) (61).

Situación internacional

En el momento actual la variante Ómicron está expandiéndose con rapidez a nivel mundial. Se ha detectado ya en 149 países y la mayoría de ellos se ha constatado un desplazamiento de la variante Delta (Figura 2). El linaje BA.1 es claramente mayoritario aunque en enero de 2020 se ha observado un aumento en la frecuencia de BA.2 en varios países como India, Dinamarca o Suecia. De momento no existen todavía datos suficientes para valorar si este linaje presenta diferencias fenotípicas respecto a BA.1.

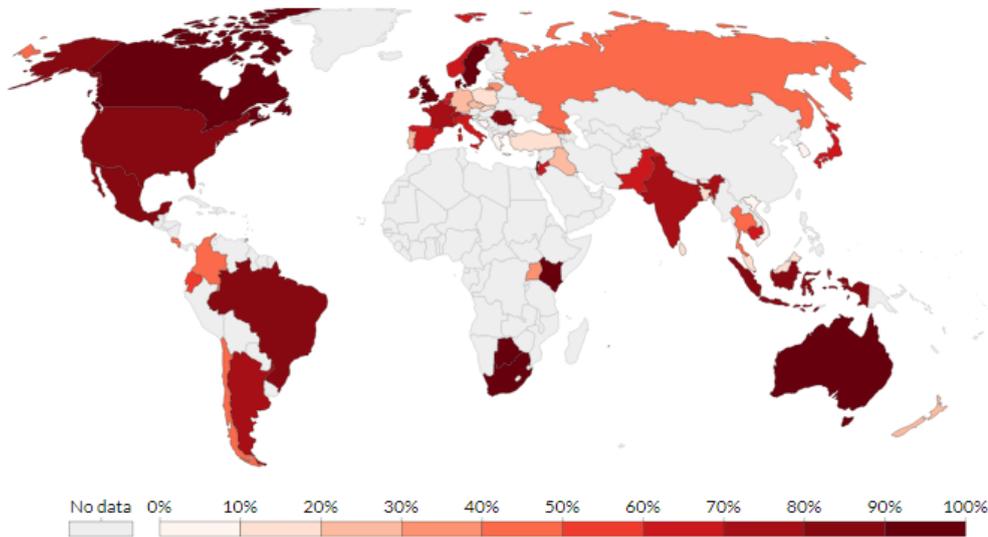
Situación en España

Los datos derivados de la secuenciación y los cribados por PCR específica confirman que se está produciendo una rápida sustitución de la variante Delta por parte de Ómicron coincidiendo con un incremento exponencial de la incidencia en nuestro país. Basado en la información de PCR específica, la prevalencia de la variante Ómicron ha experimentado un rápido crecimiento pasando del 3% en la semana 49 (del 6 al 12 de diciembre) estando entorno al 72,1% al final de la semana 52 (27 de diciembre de 2021 a 2 de enero de 2022). La información obtenida mediante secuenciación genómica de muestras seleccionadas aleatoriamente muestra una evolución similar alcanzando un porcentaje del 61,6% de las muestras analizadas en la semana 51 (del 19 al 26 de diciembre de 2021) (Figura 3).

La situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 puede consultarse en:

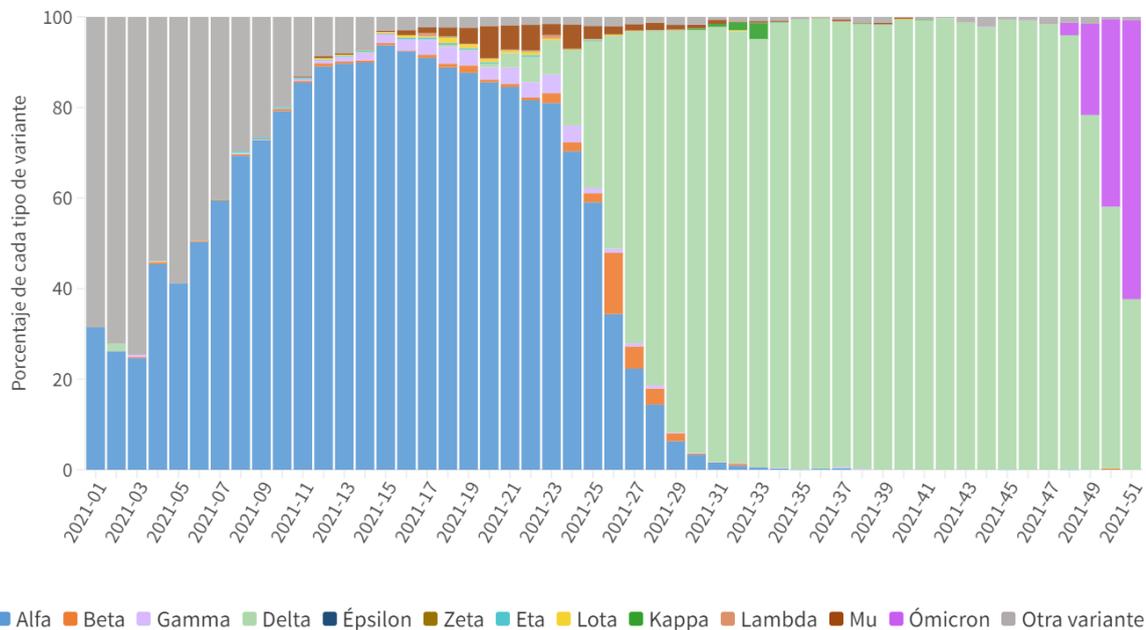
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

Figura 2. Porcentaje de las secuencias totales correspondiente a la variante Ómicron para cada país en las dos semanas previas (actualizado el 10 de enero de 2022).



Fuente: Ourworldindata.org con datos de GISAID a través de CoVariants.org (62).

Figura 3. Porcentaje de cada tipo de variante por semana epidemiológica entre las semanas 1 y 51 (4 de enero a 26 de diciembre) de 2021 entre el número de muestras secuenciadas seleccionadas de forma aleatoria.



Fuente: SiViEs a 7 de enero de 2022. Datos preliminares, sujetos a modificaciones por retrasos de notificación.

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 (63).

La situación actual en España respecto a la incidencia de COVID-19 es de muy alta transmisión comunitaria con más de 3000 casos /100.000 habitantes en los últimos 14 días, y con varias semanas de ascenso mantenido. En las últimas semanas se observa un crecimiento exponencial de Ómicron mediante cribados con PCR específica y mediante la secuenciación de muestras aleatorias.

El riesgo de diseminación de la variante Ómicron en España se considera **muy alto**, siendo lo previsible que se convierta en la variante mayoritaria en las próximas semanas.

Si bien parece consolidarse la evidencia de una gravedad reducida de Ómicron en relación con Delta, la combinación de mayor riesgo de transmisión y evasión inmunológica de Ómicron significa que cualquier ventaja en la reducción de la hospitalización y fallecimientos podría potencialmente superarse por mayores tasas de infección en la comunidad. Es por ello que el impacto se considera también **muy alto**.

Recomendaciones

- Continuar detectando de forma precoz la circulación de las variantes de mayor impacto y de interés para la Salud Pública, integrando esta información en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Mantener la red de laboratorios con capacidad de secuenciación integrados dentro del sistema de vigilancia de COVID-19 de forma que se genere información útil para la toma de decisiones y la adopción de medidas de salud pública.
- Evaluar de forma continua 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.
- Debido al contexto epidemiológico actual y a la expansión de la variante Ómicron, se recomienda intensificar la estrategia de vacunación con la administración de dosis de refuerzo en poblaciones diana, así como mantener y enfatizar el cumplimiento de las medidas de prevención y control no farmacológicas: el uso adecuado de mascarilla, la distancia interpersonal, la ventilación adecuada en los espacios cerrados, la higiene de manos y la reducción de los contactos sociales. Se deben respetar de forma estricta en todos los ámbitos, las medidas de control de la transmisión asociadas a cada uno de ellos.
- Mantener la realización continua de los análisis de efectividad vacunal
- Reforzar la comunicación de riesgo enfatizando el mensaje de adhesión a las recomendaciones de vacunación y de medidas de prevención.

Referencias

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 25.02.2021 [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339859>
2. Ministerio Sanidad. Integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 ene. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion_de_la_secuenciacion_genomica-en_la_vigilancia_del_SARS-CoV-2.pdf
3. Información sobre las vacunas en tiempos de COVID-19 [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/>
4. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. European Center for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA [Internet]. 2021 nov. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-emergence-spread-SARS-CoV-2%20B.1.1.529-variant-concern-Omicron-for-the-EU-EEA-Nov2021.pdf>
6. Centre for Epidemic Response and Innovation. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://ceri.africa/publications/>
7. National Institute for communicable diseases. SARS-CoV-2 GENOMIC SURVEILLANCE UPDATE [Internet]. NICD. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nicd.ac.za/diseases-a-z-index/disease-index-covid-19/sars-cov-2-genomic-surveillance-update/>
8. Scottish Government. Omicron in Scotland - Evidence Paper [Internet]. 2021 dic. Disponible en: <https://www.gov.scot/binaries/content/documents/govscot/publications/research-and-analysis/2021/12/omicron-scotland-evidence-paper/documents/omicron-scotland-evidence-paper/omicron-scotland-evidence-paper/govscot%3Adocument/omicron-scotland-evidence-paper.pdf>
9. rapport-omikronvarianten-13122021-i30w.pdf [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://files.ssi.dk/covid19/omikron/statusrapport/rapport-omikronvarianten-13122021-i30w>
10. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. Technical briefing 31. :42.
11. Public Health England. Omicron daily overview: 31 December 2021 [Internet]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044522/20211231_OS_Daily_Omicron_Overview.pdf
12. Statens Serum Institute. COVID-19 [Internet]. [citado 11 de enero de 2022]. Disponible en: <https://en.ssi.dk/covid-19>
13. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 11 de enero de 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
14. GISAID. CoVariants [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://covariants.org/per-country>

15. Health C for D and R. SARS-CoV-2 Viral Mutations: Impact on COVID-19 Tests. FDA [Internet]. 28 de diciembre de 2021 [citado 12 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>
16. Technical-evaluation-of-SARS-CoV-2-Self-test-with-omicron-variant_Final.pdf [Internet]. [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-12/Technical-evaluation-of-SARS-CoV-2-Self-test-with-omicron-variant_Final.pdf
17. Kanjilal S, Chalise S, Shah AS, Cheng C-A, Senussi Y, Springer M, et al. Analytic sensitivity of the Abbott BinaxNOW lateral flow immunochromatographic assay for the SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. 2022 ene [citado 12 de enero de 2022] p. 2022.01.10.22269033. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.10.22269033v1>
18. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 32 [Internet]. 2021 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042046/Technical_Briefing_32.pdf
19. Schrom J, Marquez C, Pilarowski G, Wang G, Mitchell A, Puccinelli R, et al. Direct Comparison of SARS CoV-2 Nasal RT-PCR and Rapid Antigen Test (BinaxNOW™) at a Community Testing Site During an Omicron Surge [Internet]. 2022 ene [citado 12 de enero de 2022] p. 2022.01.08.22268954. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.08.22268954v2>
20. Statens Serum Institute. Testing of SARS-CoV-2 rapid antigen tests' detection of variants (Delta and Omicron) [Internet]. Disponible en: <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/diagnostik/afprvning-af-sars-cov-2-antigentests-for-pvisning-af-varianter.pdf?la=da>
21. Analytical sensitivity of seven SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant | medRxiv [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.18.21268018v1.full>
22. Discordant SARS-CoV-2 PCR and Rapid Antigen Test Results When Infectious: A December 2021 Occupational Case Series | medRxiv [Internet]. [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.04.22268770v1>
23. Marais G, Hsiao N, Iranzadeh A, Doolabh D, Enoch A, Chu C, et al. Saliva swabs are the preferred sample for Omicron detection [Internet]. 2021 dic [citado 12 de enero de 2022] p. 2021.12.22.21268246. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.22.21268246v1>
24. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. Technical briefing 30. :40.
25. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human respiratory tract ex vivo [Internet]. Disponible en: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1189219/v1/af627c8c-38f1-4a35-9006-4377bfb2decd.pdf?c=1640194833>
26. Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Newman J, Kugathasan R, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry [Internet]. 2022 ene [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.31.474653. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v1>
27. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant | medRxiv [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.21267755v1>

28. Schubert M, Bertoglio F, Steinke S, Heine PA, Ynga-Durand MA, Zuo F, et al. Human serum from SARS-CoV-2 vaccinated and COVID-19 patients shows reduced binding to the RBD of SARS-CoV-2 Omicron variant in comparison to the original Wuhan strain and the Beta and Delta variants [Internet]. 2021 dic [citado 15 de diciembre de 2021] p. 2021.12.10.21267523. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267523v1>
29. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies [Internet]. 2021 dic [citado 9 de diciembre de 2021] p. 2021.12.07.21267432. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v2>
30. Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant | Pfizer [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>
31. ShewardEtAl.pdf [Internet]. Google Docs. [citado 9 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1CuxmNYj5cpluxWXhjjVmuDqntxXwlfXQ/view?usp=embed_facebook
32. SARS-CoV-2 Omicron: reduction of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern | medRxiv [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.21267772v1?%253fcollection=>
33. Booster of mRNA-1273 Vaccine Reduces SARS-CoV-2 Omicron Escape from Neutralizing Antibodies | medRxiv [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.15.21267805v1?%253fcollection=>
34. Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant | medRxiv [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.12.21267646v1>
35. Lu L. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients. Clinical Infectious Diseases [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab1041/6463504>
36. Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Cui Q, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron. Emerging Microbes & Infections [Internet]. 10 de diciembre de 2021 [citado 16 de diciembre de 2021];0(ja):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2017757>
37. Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu ED, Zhang Y, Dan JM, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. Cell Rep Med. 20 de julio de 2021;2(7):100355.
38. Meng B, Ferreira IATM, Abdullahi A, Saito A, Kimura I, Yamasoba D, et al. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape, infectivity and cell-cell fusion [Internet]. 2021 dic [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.17.473248. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.17.473248v2>
39. Bentley EG, Kirby A, Sharma P, Kipar A, Mega DF, Bramwell C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19 [Internet]. 2021 dic [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.26.474085. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.26.474085v1>

40. Abdelnabi R, Foo CS, Zhang X, Lemmens V, Maes P, Slechten B, et al. The omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant of concern does not readily infect Syrian hamsters [Internet]. 2021 dic [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.24.474086. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.24.474086v1>
41. Ryan KA, Watson RJ, Bewley KR, Burton C, Carnell O, Cavell BE, et al. Convalescence from prototype SARS-CoV-2 protects Syrian hamsters from disease caused by the Omicron variant [Internet]. 2021 dic [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.24.474081. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.24.474081v1>
42. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *New England Journal of Medicine*. 23 de diciembre de 2021;385(26):2489-91.
43. Active epidemiological investigation on SARS-CoV-2 infection caused by Omicron variant (Pango lineage B.1.1.529) in Japan: preliminary report on infectious period [Internet]. [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10884-covid19-66-en.html>
44. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*. 16 de diciembre de 2021;26(50):2101147.
45. Jansen L. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 13 de enero de 2022];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm705152e3.htm>
46. World Health Organization. Enhancing response to Omicron (COVID-19 variant B.1.1.529): Technical brief and priority actions for Member States World Health Organization HQ: Headquarters, Geneva, Switzerland Update #5: 7 January 2022 (updated from previous version, published 23 December 2021).
47. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa [Internet]. 2021 dic [citado 22 de diciembre de 2021] p. 2021.12.21.21268116. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.21.21268116v1>
48. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 32 [Internet]. 2021 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042046/Technical_Briefing_32.pdf
49. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. 2021 dic [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.27.21268278. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>
50. Pulliam JRC, Schalkwyk C van, Govender N, Gottberg A von, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa [Internet]. 2021 dic [citado 3 de diciembre de 2021] p. 2021.11.11.21266068. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.11.21266068v2>
51. Imperial College COVID response team. Report 49: Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England [Internet]. 2021 dic. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2021-12-16-COVID19-Report->

49.pdf

52. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease [Internet]. The University of Edinburgh. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ed.ac.uk/usher/eave-ii/key-outputs/our-publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine>
53. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 31 [Internet]. 2021 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf
54. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study [Internet]. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21267966v3>
55. News room | Discovery - Discovery [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.discovery.co.za/corporate/news-room>
56. South African COVID-19 Modelling Consortium. COVID-19 modelling update: Considerations for a potential fourth wave, November 2021 [Internet]. Disponible en: . <https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/11/SACMC-Fourth-wave-report-17112021-final.pdf>
57. National Department of Health. Latest Vaccine Statistics [Internet]. Disponible en: <https://sacoronavirus.co.za/latest-vaccine-statistics/>
58. Davies M-A, Kassanje R, Rousseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa [Internet]. 2022 [citado 13 de enero de 2022]. p. 2022.01.12.22269148. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.12.22269148v1>
59. WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Modelling, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Jameel Institute, Imperial College London. Hospitalisation risk for Omicron cases in England. Report 50 [Internet]. Imperial College London. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron/>
60. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron [Internet]. 2022 ene [citado 11 de enero de 2022] p. 2021.12.30.21268495. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.30.21268495v1>
61. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US [Internet]. 2022 ene [citado 14 de enero de 2022] p. 2022.01.12.22269179. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.12.22269179v1>
62. Share of SARS-CoV-2 sequences that are the omicron variant [Internet]. Our World in Data. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-cases-omicron>
63. 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>