



SECRETARIA 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: linaje XBB.1.5 de Ómicron

12ª actualización, 20 de enero de 2023

Resumen de la situación y conclusiones

En Estados Unidos se ha detectado un rápido incremento en el porcentaje de casos causados por el linaje XBB.1.5 que, de acuerdo con las estimaciones del CDC (Centro de Control de Enfermedades), habría pasado de un 18% en la última semana de 2022 a un 43% en la segunda semana de 2023. En Europa, el porcentaje de casos en la última semana de 2022 se encuentra por debajo del 2,5% y en España, hasta la fecha, sólo se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 4 casos.

El linaje XBB.1.5 procede evolutivamente de XBB.1 que, a su vez, procede de XBB, un linaje recombinante de dos linajes descendientes de BA.2. Este linaje presenta una capacidad de evadir la acción de los anticuerpos similar a la de XBB.1 y XBB pero presenta una mayor capacidad de unión al receptor ACE2 (lo que podría relacionarse con una mayor transmisibilidad en comparación con los linajes de los cuales procede). No existen evidencias de una mayor gravedad en los casos infectados por XBB.1.5 ni estudios específicos sobre la efectividad vacunal.

Dada la ventaja en el ritmo de crecimiento observada en Estados Unidos y algunos países europeos, no es descartable que este linaje acabe desplazando a los linajes que predominan actualmente en España y otros países europeos (BQ.1.1 y linajes derivados). Sin embargo, no existen evidencias que indiquen que este desplazamiento vaya a contribuir a un aumento en la incidencia ni en la gravedad de los casos. Además, el grado de protección frente a infección grave de la población española es muy alto, debido tanto a la vacunación como a infecciones previas. Por estos motivos, el riesgo asociado a este linaje en comparación con los linajes que dominan en la actualidad se considera **bajo**, aunque los datos disponibles en estos momentos son todavía escasos y proceden mayoritariamente de un solo país.

Se recomienda mantener y reforzar la vigilancia genómica de SARS-CoV-2, continuar avanzando en la vacunación de acuerdo con los criterios establecidos en la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España y mantener las medidas de prevención y control no farmacológicas en situaciones y ámbitos con población más vulnerable.

Justificación de la actualización de la evaluación de riesgo

Desde la última actualización, el linaje BQ.1.1 se ha convertido en el dominante hasta ahora en Estados Unidos, así como en España y en el resto de países europeos. Sin embargo, la frecuencia del linaje XBB.1.5 está creciendo rápidamente en Estados Unidos, desplazando a BQ.1.1. XBB.1.5, con una posible mayor capacidad de transmisión que sus linajes parentales, podría desplazar a BQ.1.1 y convertirse en el linaje dominante.

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.
18.01.2022	Predominio de Ómicron en España junto con un aumento muy importante de la incidencia. Nuevas evidencias de mayor transmisibilidad y escape inmune así como de una menor asociación con cuadros graves.

11.03.2022	Expansión del linaje BA.2, con un gran número de diferencias en el perfil de mutaciones respecto a BA.1 y ventaja de crecimiento en varios países.
28.06.2022	Mayor ventaja de crecimiento de BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 sobre BA.2, sin asociarse mayor gravedad de los casos. BA.5 con mayor ritmo de expansión.

Equipo CCAES y expertos consultados

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

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, Susana Monge. CIBER en Epidemiología y Salud Pública. CIBER en Enfermedades Infecciosas.

Instituto de Biomedicina de Valencia: (CSIC). Iñaki Comas Espadas. CIBER en Epidemiología y Salud Pública. Coordinador de la Plataforma (PTI) Salud Global del CSIC.

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

Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Ministerio de Sanidad: Margarita Palau Miguel, Covadonga Caballo Dieguez.

Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico: Alejandra Puig Infante, Cristina Gonzalez Ruano, Javier Sanchez Martinez.

Citación sugerida: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. SARS-CoV-2 en España: linaje XBB.1.5 de Ómicron. Evaluación Rápida de Riesgo, 12ª actualización, 20 de enero de 2023.

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 generar 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.

Desde la designación de Ómicron como variante de preocupación, no han aparecido nuevas variantes designadas en esta categoría. No obstante, los linajes de Ómicron se han diversificado en una gran variedad de sublinajes, algunos de los cuales se han ido sucediendo temporalmente como linajes dominantes con algunas diferencias entre distintas localizaciones geográficas.

En España, la Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia establece los objetivos y la estrategia de vigilancia de las variantes del virus a través de la Red de Laboratorios de Secuenciación de SARS-CoV-2 (RELECOV) (2). La información generada por esta Red es complementada por la información derivada de la secuenciación dentro del sistema centinela de infección respiratoria aguda (SiViRA), así como por diferentes proyectos de vigilancia en aguas residuales. El conjunto de estos sistemas permite la vigilancia integral tanto de las variantes conocidas como de las de nueva aparición que puedan representar un aumento del riesgo.

Actualmente, la vigilancia se centra en los casos en la población más vulnerable. En este contexto, la monitorización de la incidencia acumulada a 14 días en personas de 60 o más años se encuentra en un periodo estable desde el noviembre de 2022 y se sitúa en 124,52 casos por 100.000 habitantes a fecha de 11 de enero de 2023. El elevado número de casos registrados desde el inicio de la pandemia (más de doce millones) y las elevadas coberturas vacunales (más del 89% de las personas mayores de 5 años con pauta completa y, en los mayores de 60 años, más del 90% con alguna dosis de recuerdo y más del 56% con dos dosis de recuerdo) indican un elevado nivel de protección inmune en la población, especialmente frente a la enfermedad grave (3,4). Además, los últimos datos disponibles sobre la eficacia vacunal frente a

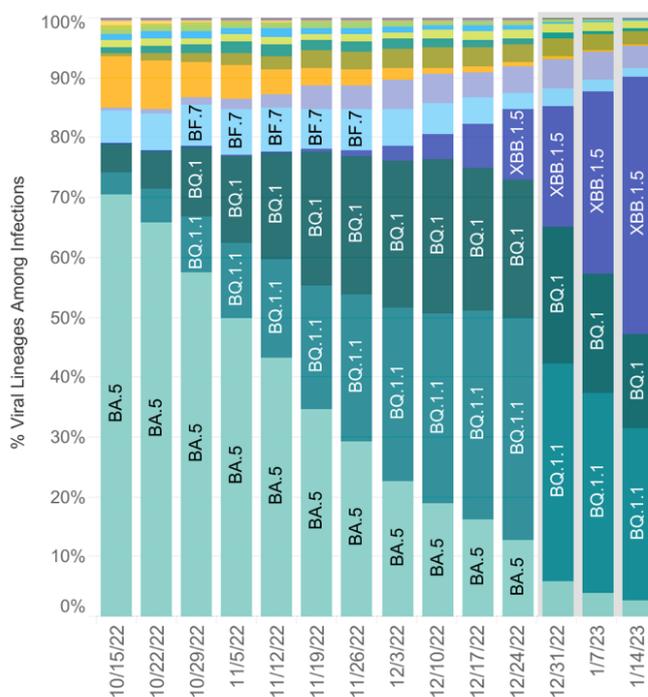
hospitalización y defunción confirman que ésta se mantiene en niveles altos, especialmente entre los grupos de edad más avanzada (5).

La información epidemiológica sobre las variantes obtenida a través de RELECOV 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

En un contexto de dominancia por el linaje BQ.1.1 y derivados, el linaje XBB.1.5 ha aumentado su frecuencia rápidamente en las últimas semanas en distintas localizaciones geográficas, destacando Estados Unidos donde ha aumentado rápidamente, especialmente en los estados del noreste del país (6). Los primeros casos se detectaron en este país en octubre de 2022. Desde entonces el porcentaje observado de casos por el linaje XBB.1.5 ha ido aumentando hasta el 11,8% en la semana 51 (18 a 24 de diciembre). Teniendo en cuenta la proporción observada y el ritmo de crecimiento, el CDC de Estados Unidos estima, mediante modelos de *nowcasting*, una proporción del 43% en la segunda semana de 2023 (8 a 14 de enero) (figura 1).

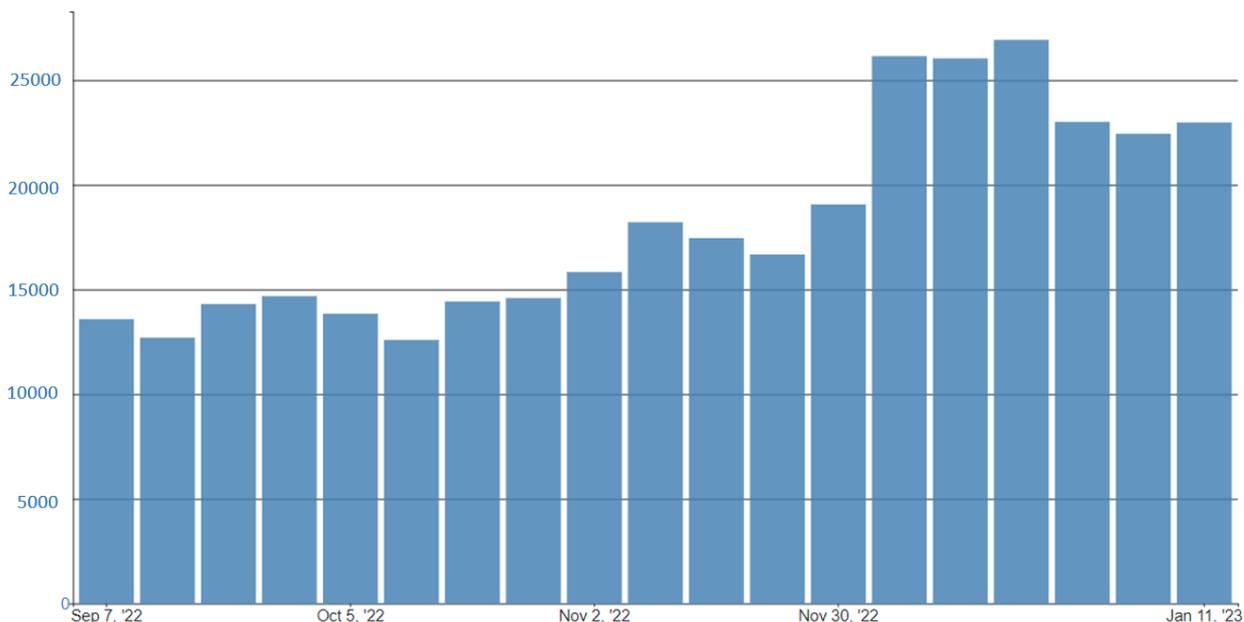
Figura 1. Evolución del porcentaje estimado de los diferentes linajes de Ómicron en Estados Unidos, desde el 15 de octubre de 2022 hasta el 14 de enero de 2023.



Fuente: COVID Data Tracker, CDC. Disponible en <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>

En Estados Unidos, no parece existir una relación directa entre el aumento en la proporción de XBB.1.5 y la incidencia de COVID-19. A principio de diciembre se observó un aumento moderado de casos semanales y, desde entonces, la incidencia se ha mantenido estable, por encima de lo observado en las últimas semanas de noviembre (Figura 2).

Figura 2. Número de casos semanales en Estados Unidos desde la semana epidemiológica 36 de 2022 hasta la semana epidemiológica 1 de 2023.



Fuente: COVID Data Tracker, CDC (6).

Características microbiológicas

XBB.1.5 es un linaje detectado por primera vez en Estados Unidos en octubre de 2022, que difiere de XBB por una mutación en la espícula F486P. XBB es un recombinante de BA.2.10.1 y BA.2.75 que se hizo dominante en el último trimestre de 2022 en países como India o Singapur. Sin embargo, este linaje no se ha asociado a un porcentaje significativo de casos en la mayoría de países europeos, incluido España. Tanto XBB como XBB.1 mostraban ya alto grado de escape a la acción de los anticuerpos y habían llegado a predominar en algunos países. Sin embargo, XBB.1.5 parece tener una mayor capacidad de transmisión que sus linajes parentales debido probablemente a la mutación en la posición 486. Mientras XBB y XBB.1 mostraban la mutación F486S, que favorece el escape inmune pero interfiere con la unión al receptor, la mutación F486P presente en XBB.1.5 confiere escape inmune sin afectar a la unión al receptor (7).

Ventaja de crecimiento

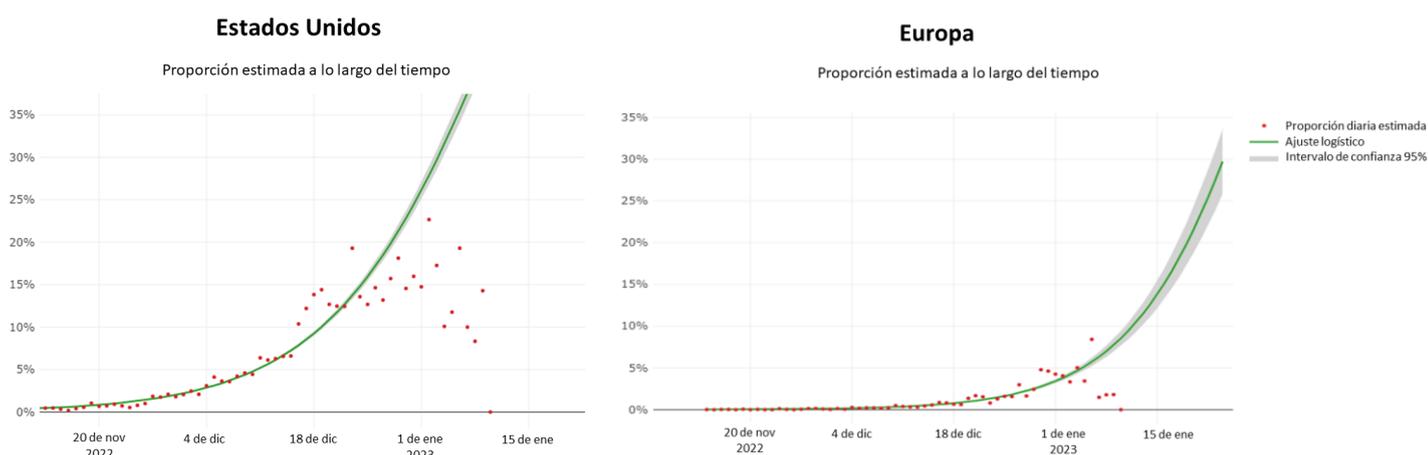
La ventaja de crecimiento depende de factores como la capacidad de escape a la respuesta inmune, la transmisibilidad intrínseca, el tiempo de generación o el periodo de transmisibilidad, aunque también puede verse afectada por otros factores epidemiológicos como eventos superdiseminadores o el efecto fundador. Por otro lado, la mayoría de las estimaciones del ritmo de crecimiento se hacen en base al número de secuencias de un determinado linaje depositadas en la base de datos de GISAID y pueden verse afectadas por sesgos de representatividad en la selección de muestras; es habitual que las muestras de un determinado linaje sujeto a mayor atención se encuentren sobrerrepresentadas en las primeras semanas. Además, los cálculos hechos cuando el número de secuencias es pequeño y un linaje está al inicio de su expansión, están sujetos a un amplio margen de error.

Es probable que la ventaja de crecimiento no sea uniforme en diferentes países dadas las diferencias en el historial inmunológico acumulado a lo largo de la pandemia, el número de interacciones sociales, las diferencias en la vigilancia y otros factores.

En Estados Unidos, donde se detecta este linaje actualmente en mayor proporción, la ventaja de crecimiento de XBB.1.5 en este momento es, aproximadamente, del 12% (95%IC 11-13%) comparado con otras variantes circulantes (8). Y en Reino Unido, el último informe de la UKHSA (United Kingdom Health Security Agency), estima un ritmo relativo de crecimiento del 38,87% (IC 95%: 32,2 a 45,63) para XBB.1.5 en comparación con el linaje dominante, BQ.1.1 (9).

De acuerdo con las estimaciones realizadas por la COVSpectrum a partir de las secuencias depositadas en GISAID, el ritmo de crecimiento a fecha de 9 de enero de 2023 es del 88% semanal (IC 95%: 85-91%) en EE.UU. y del 116% semanal (IC 95%: 108-124%) en Europa (figura 3). Hay que tener en cuenta que estas estimaciones están basadas en el número de secuencias depositadas en GISAID que no son representativas de la prevalencia de cada uno de los linajes.

Figura 3. Proporción estimada de casos de XBB.1.5 a lo largo del tiempo en Estados Unidos y Europa



Fuente: modificado de CoV-Spectrum (cov-spectrum.org).

Teniendo en cuenta que los datos sobre el grado de escape a la capacidad de neutralización de los anticuerpos muestran escasas diferencias, es plausible que la ventaja de crecimiento de XBB.1.5 en comparación con sus linajes parentales, XBB y XBB.1, se deba a la mayor afinidad por el receptor que, a su vez, se relaciona con una mayor transmisibilidad intrínseca (7), posiblemente derivada de la adquisición de la mutación F486P (10).

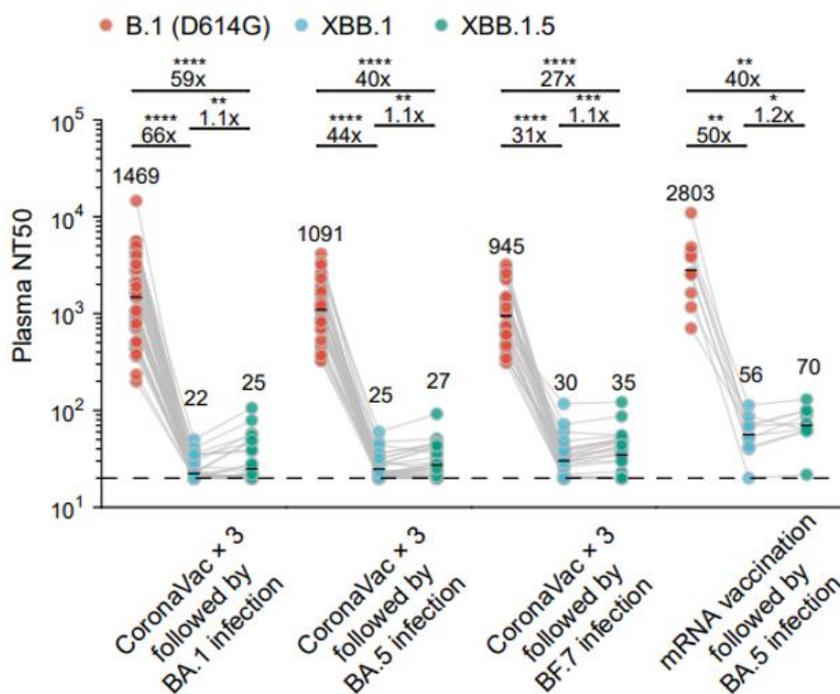
Influencia sobre las técnicas diagnósticas

La mayor parte de las mutaciones en SARS-CoV-2 se producen en el gen de la proteína S. Esto hace poco probable que, tanto las pruebas de detección de antígeno (que, en su mayoría detectan la proteína N) como las técnicas de PCR (que utilizan múltiples dianas), pierdan la capacidad de detectar el virus ante la aparición de nuevas variantes. No se dispone de estudios específicos para el linaje XBB.1.5. Sin embargo, los análisis *in silico* realizados por el *Joint Research Center* (JRC) de la Comisión Europea, muestran que ciertas técnicas de PCR podrían presentar una sensibilidad disminuida para el diagnóstico de XBB y XBB.1, (11,12).

Capacidad de evasión de la respuesta inmune

Varios estudios *in vitro* han mostrado que las reducciones más significativas de la capacidad de los anticuerpos neutralizantes se han producido con XBB y XBB.1, demostrando un mayor escape inmune (13–17). Los primeros datos específicos respecto al linaje XBB.1.5 parecen confirmar que su capacidad de evasión es comparable a la de estos dos linajes (7,18) (Figura 4).

Figura 4. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de personas convalecientes de infección por BA.1, BA.5 y BF.7 tras vacunación (3 dosis de CoronaVac) y personas convalecientes de infección por BA.5 tras 3-4 dosis de vacunación (incluyendo 2 dosis de mRNA) contra pseudovirus con la proteína S de B.1, XBB.1 y XBB.1.5.



Fuente: Yue et al. (7)

A pesar de que XBB.1.5 presenta un grado de escape a la acción neutralizadora de los anticuerpos mayor que la de la mayoría de los linajes de Ómicron, las vacunas han demostrado un alto nivel de protección frente a enfermedad grave en otros linajes de esta variante (5). No existen motivos para pensar que XBB.1.5 suponga un cambio en este sentido, pero todavía no se dispone de estudios de efectividad vacunal específicos frente a este linaje.

Por último, es importante tener en cuenta que los niveles de inmunidad observados frente a un linaje pueden variar entre distintas poblaciones de acuerdo con las coberturas vacunales y ondas epidémicas previas causadas por otros linajes.

Virulencia e Impacto

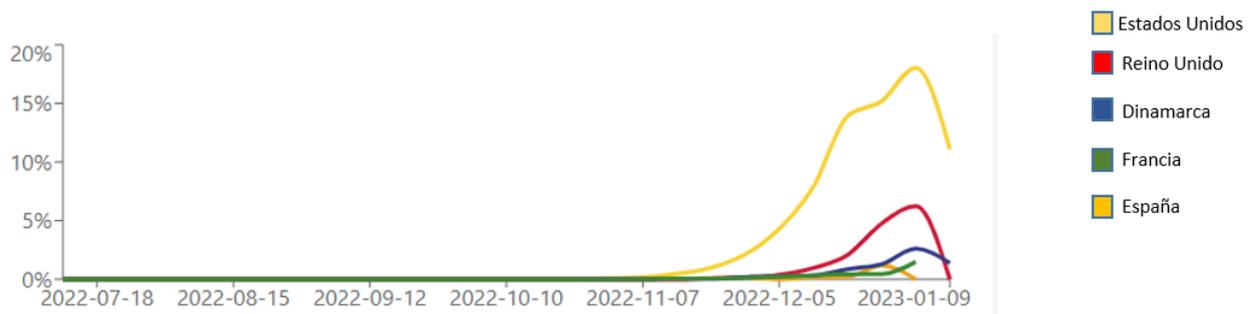
Hasta el momento no se han constatado cambios en la virulencia respecto a la observada para el linaje XBB.1.5. No existen indicios de un aumento en la proporción de casos graves respecto a otros linajes de Ómicron y no posee ninguna mutación con potencial conocido para producir cambios en la virulencia. Sin embargo, si la expansión de este linaje se asocia a un aumento en el número de casos, podría producirse un incremento proporcional en el número de los casos graves. (19).

Situación internacional

Entre el 22 de octubre de 2022 y el 20 de enero de 2023 se han depositado 8.481 secuencias del linaje XBB.1.5 en GISAID, encontrándose en fase de expansión en varios países en todo el mundo. Esta expansión se ha producido principalmente en Estados Unidos, de donde provienen aproximadamente el 82.2% de las secuencias depositadas, así como de Reino Unido (8.1%) y Dinamarca (2.2%) (19). Asimismo, se ha encontrado en otros países de la Unión Europea: Austria, Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, Islandia, Irlanda, Italia, Holanda, Portugal, Rumanía, Eslovenia, Suecia y España (8). En cuanto al porcentaje que este linaje representa entre el total de secuencias de GISAID depositadas por cada país, destacan igualmente Estados Unidos y Reino Unido (Figura 5). En el conjunto de países de la UE, el porcentaje no ha superado el 2,5% en las dos últimas semanas de 2022 (8).

Aunque estas cifras son poco representativas de la prevalencia real del linaje y reflejan en gran parte la capacidad de secuenciación de cada país, es evidente que XBB.1.5 ha alcanzado ya una amplia dispersión geográfica.

Figura 5. Evolución del porcentaje de secuencias correspondientes al linaje XBB.1.5 por país.



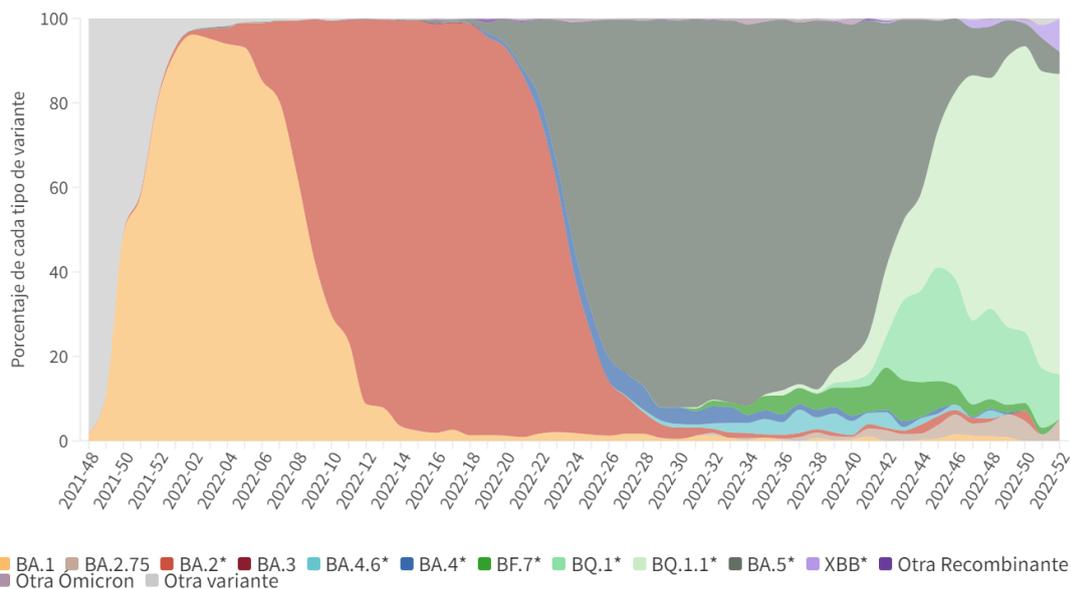
Fuente: CoV-Spectrum (cov-spectrum.org).

Situación en España

En España, el linaje XBB.1.5 se ha detectado de forma puntual. Aunque a fecha de 20 de enero se encuentran 16 secuencias en la base de datos de GISAID, entre los casos con información disponible en la base de datos SiViEs de la RENAVE constan 4 correspondientes a XBB.1.5, lo que evidencia un retraso en la transmisión de la información derivada de la secuenciación. No obstante, es posible que algunas secuencias correspondientes a XBB.1.5 hayan sido erróneamente asignadas a otros linajes de XBB en caso de que algunas partes del genoma no tengan suficiente calidad o existan otros factores implicados. El escaso número de secuencias no permite hacer una estimación del ritmo de crecimiento en nuestro país.

Entre los casos secuenciados como parte de muestreo aleatorio, que ajusta el conocimiento de la prevalencia de cada linaje, no se ha notificado ningún caso hasta la semana 52 de 2022, última semana con un número de casos suficientes como para estimar la prevalencia (Figura 6).

Figura 6. Evolución de los linajes de Ómicron entre las semanas 48 de 2021 y 52 de 2022 (29.11.2021 a 01.01.2023) y entre el número de muestras secuenciadas seleccionadas de forma aleatoria.



Fuente: SiViEs a 13.01.2022. Datos preliminares, sujetos a modificaciones por retrasos de notificación.

Por lo que respecta al análisis de aguas residuales, las variantes predominantes detectadas mediante PCR específica siguen siendo los linajes derivados de BA.5 (20) y los resultados de la secuenciación correspondientes al mes de diciembre indican que el más frecuente es BQ.1.1. El linaje XBB.1.5 se ha detectado en una de las 54 estaciones de depuración analizadas.

Evaluación del riesgo para España

Aunque en estos momentos la prevalencia del linaje XBB.1.5 en nuestro país es muy baja, dada la ventaja de crecimiento mostrada en diferentes localizaciones geográficas frente a otros linajes circulantes, existe una alta probabilidad de que acabe desplazando a los que actualmente predominan en España.

En cualquier caso, no existen evidencias a favor de que dicho desplazamiento implique un aumento en la incidencia, ni de que los casos debidos a este linaje presenten mayor gravedad que los del resto de linajes circulantes. En estos momentos no se dispone de información en cuanto a la virulencia de este linaje o a la efectividad de las vacunas disponibles frente al mismo. Por otra parte, el grado de protección de la población española en su conjunto frente a la infección grave, debido tanto a la vacunación como a infecciones previas, se considera alto.

Por estos motivos, el riesgo asociado a este linaje en comparación con los linajes que dominan en la actualidad se considera **bajo**, aunque los datos disponibles en estos momentos son todavía escasos y proceden mayoritariamente de un solo país.

Recomendaciones

- Reforzar la vigilancia para detectar de manera 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 de secuenciación genómica (RELECOV) 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. Con este mismo objetivo resulta de utilidad la vigilancia ambiental a través del análisis de las aguas residuales.
- 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.
- Continuar incrementando la inmunidad de la población mediante la vacunación de acuerdo con los criterios establecidos por la Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España.
- Mantener las medidas de prevención y control especialmente en situaciones y ámbitos en los que estén dirigidas a proteger a la población más vulnerable.
- 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 de Sanidad. Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf
3. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Cuadro de mando resumen de datos de vacunación [Internet]. [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>
4. COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [citado 17 de enero de 2023]. Disponible en: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>
5. Páginas - Informes_Periodicos_Seguimiento_Vacunación_Covid-19 [Internet]. [citado 17 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Periodicos_Seguimiento_Vacunacion%20Covid-19.aspx
6. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de enero de 2023]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
7. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, Chen X, Gao F, et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion [Internet]. bioRxiv; 2023 [citado 17 de enero de 2023]. p. 2023.01.03.522427. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.03.522427v2>
8. ECDC. Implications for the EU/EEA of the spread of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 sub-lineage [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TAB-Implications%20for%20the%20EU-EEA%20of%20the%20spread%20of%20the%20SARS-CoV-2%20Omicron%20XBB.1.5%20sub-lineage.pdf>
9. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 49. 2023.
10. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, Fujita S, Kosugi Y, Schreiber G, et al. Enhanced transmissibility, infectivity and immune resistance of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant [Internet]. bioRxiv; 2023 [citado 20 de enero de 2023]. p. 2023.01.16.524178. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.16.524178v1>
11. European Commission (EC), Joint Research Centre (JRC). COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database. Detectability of NAAT on SARS-CoV-2 lineages - detail. Variant XBB [Internet]. Disponible en: <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/variants/detail/1913>
12. European Commission (EC), Joint Research Centre (JRC). COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database. Detectability of NAAT on SARS-CoV-2 lineages - detail. Variant XBB.1 [Internet]. Disponible en: <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/variants/detail/1914>

13. Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature*. 19 de diciembre de 2022;1-3.
14. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, Ramos GM, Stankov MV, Jäck HM, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 5 de enero de 2023 [citado 17 de enero de 2023];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00831-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00831-3/fulltext)
15. Davis-Gardner ME, Lai L, Wali B, Samaha H, Solis D, Lee M, et al. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. *New England Journal of Medicine*. 12 de enero de 2023;388(2):183-5.
16. Zhang X, Chen LL, Ip JD, Chan WM, Hung IFN, Yuen KY, et al. Omicron sublineage recombinant XBB evades neutralising antibodies in recipients of BNT162b2 or CoronaVac vaccines. *The Lancet Microbe* [Internet]. 6 de diciembre de 2022 [citado 20 de enero de 2023];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(22\)00335-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(22)00335-4/fulltext)
17. Mykytyn AZ, Rosu ME, Kok A, Rissmann M, van Amerongen G, Geurtsvankessel C, et al. Antigenic mapping of emerging SARS-CoV-2 omicron variants BM.1.1.1, BQ.1.1, and XBB.1. *The Lancet Microbe* [Internet]. 16 de enero de 2023 [citado 20 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666524722003846>
18. Qu P, Faraone JN, Evans JP, Zheng YM, Carlin C, Anghelina M, et al. Extraordinary Evasion of Neutralizing Antibody Response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants [Internet]. *bioRxiv*; 2023 [citado 20 de enero de 2023]. p. 2023.01.16.524244. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.16.524244v1>
19. WHO. XBB.1.5 Rapid risk assessment [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/11jan2023_xbb15_rapid_risk_assessment.pdf
20. Informes semanales de resultados [Internet]. [citado 18 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/concesiones-y-autorizaciones/vertidos-de-aguas-residuales/alerta-temprana-covid19/VATAR-COVID19-Informes-actualizados.aspx>