

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

## EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

# Circulación de variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto e interés para la salud pública en España

Actualización 7 de junio 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 diferentes mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto en la salud pública a través de diferentes aspectos: menor capacidad de detección de las pruebas diagnósticas, aumento en la transmisibilidad, aumento en la gravedad y descenso del control viral a través de la respuesta inmune o mediante los tratamientos.

La variante correspondiente con el linaje B.1.1.7 (variante Alfa) es actualmente la predominante en España. Pese a su mayor transmisibilidad, las medidas de prevención utilizadas hasta el momento son eficaces. El riesgo de reinfecciones por esta variante y de disminución de la efectividad vacunal se considera bajo.

Las variantes correspondientes con los linajes B.1.351, P.1 y B.1.617.2 (Beta, Gamma y Delta respectivamente) se mantienen en niveles bajos de circulación. El riesgo de diseminación se considera moderado en este momento, aunque de igual manera las medidas de prevención son eficaces. El impacto de la variante Beta podría ser alto en caso de que su frecuencia aumentase de forma considerable, ya que esta variante podría reducir de forma significativa la efectividad de algunas vacunas. El impacto de la variante Gamma se considera moderado dado que presenta una capacidad intermedia de evasión de la respuesta inmune. El impacto de la variante Delta podría ser elevado puesto que es posible que presente mayor transmisibilidad, severidad y escape a la respuesta inmune que la variante Alfa.

Se han detectado en España otras variantes de interés de manera puntual o en porcentajes muy bajos y su significado en cuanto a riesgo de transmisión o impacto no se puede determinar aún.

*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, la situación epidemiológica es muy diferente, con predominio de la variante Alfa (linaje B.1.1.7) sobre todas las demás y con un desarrollo importante de la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia de COVID-19.

Hay nuevas evidencias respecto a la variante Delta (linaje B.1.617.2) que ha sufrido una expansión en India y Reino Unido.

La OMS ha introducido un nuevo sistema de nomenclatura para las variantes de interés y variantes de mayor impacto para la salud pública.

### 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.

### Equipo CCAES y expertos consultados

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

#### Otros expertos y filiación:

**Centro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe:** Inmaculada Casas Flecha, Francisco Pozo, María Iglesias-Caballero, Sonia Vazquez-Morón

**Centro Nacional de Epidemiología** (orden alfabético): Concha Delgado Sanz, Amparo Larrauri Clara Mazagatos.

**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. Circulación de variantes de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España. Evaluación Rápida de Riesgo, Madrid, 8 de junio 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.

Descenso de la efectividad de los tratamientos.

Reducción de la capacidad diagnóstica de las pruebas disponibles.

Desde el punto de vista de la vigilancia consideramos variantes de mayor impacto 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 severidad 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 severidad y/o el escape a la respuesta con un grado menor de certeza. No obstante a través la implementación de la secuenciación de muestras aleatorias se pretende hacer una vigilancia integral tanto de las variantes conocidas como de la aparición de nuevas variantes que puedan representar un aumento del riesgo.

Las mutaciones más relevantes en estos momentos son N501Y y E484K, presentes en muchas VOC y VOI, que se asocian de forma respectiva con una mayor transmisibilidad y una reducción en la efectividad de la respuesta inmune.

Continuamente se van describiendo nuevas variantes. 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>.

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 junto con la variante Delta, sobre la cual se está acumulando evidencia que apunta a un posible aumento de su potencial impacto. Este grupo de expertos revisa toda la información relativa a las variantes de forma permanente.

## 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 y continúa su expansión a nivel mundial. 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 (2) y ha demostrado mayor infectividad y virulencia en modelos animales (3). 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 (4,5). 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 (6). Por último, la deleción Y144 se relaciona con un cierto nivel de escape inmune (7).

Varias publicaciones científicas e informes técnicos apoyan la hipótesis de un aumento en la transmisibilidad de esta variante (8–10). En un estudio poblacional de cohortes pareadas en Reino Unido (8) se observó que la variante Alfa causaba una mayor tasa de ataque secundario en el contexto de brotes familiares sensiblemente mayor que para el resto de variantes independientemente de grupos de edad, tipo de contacto o región geográfica (8,11). Un estudio posterior de modelización dinámica y estadística concluye que esta variante presenta una infectividad entre un 43% y un 82% mayor a la de las variantes preexistentes con un rango de intervalo de confianza al 95% entre 38% y 106% (9).

Existen importantes indicios de que las infecciones por esta variante están asociadas a una mayor gravedad y letalidad. Un primer estudio encontró un aumento del riesgo de muerte del 55% (IC 95% 39-72) (12). Otro estudio estimó el riesgo relativo de muerte en pacientes infectados por la nueva variante en 1,73 (IC 95% 1,34–2,23) (13). En un tercer estudio los resultados fueron similares, hallándose un riesgo relativo de 1,64 (IC 95% 1,32-2,04) (14). Por el contrario, el análisis de una cohorte de pacientes hospitalizados no encontró diferencias en la gravedad entre esta variante y las que circularon previamente (15). En conclusión, los resultados son dispares y aunque muchos apuntan hacia un aumento de la gravedad y la letalidad asociados a esta variante, hacen falta más observaciones para confirmar estos datos.

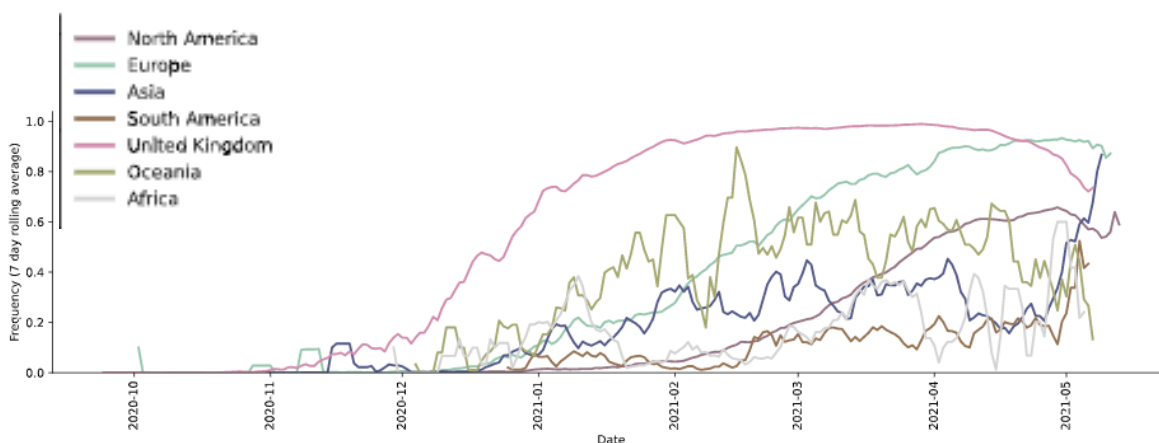
La posibilidad de que la variante Alfa escape a la respuesta inmune natural o a la inmunización mediada por la vacuna es motivo de preocupación. En un estudio *in vitro* se analizó el efecto que producían los linajes Alfa y Beta (B.1.1.7 y B.1.351) en la capacidad de neutralización de distintos sueros monoclonales, sueros de pacientes convalecientes y sueros de pacientes vacunados con la vacuna mRNA-1273. Los resultados mostraron una disminución de la capacidad de neutralización de algunos de los anticuerpos monoclonales pero no de los sueros de pacientes convalecientes ni vacunados (16). Varios estudios posteriores han corroborado la capacidad tanto de esta (17) como de otras vacunas como NVX-CoV2373 o BNT162b2 de neutralizar la variante Alfa (18). Además, hay

ensayos clínicos que demuestran la eficacia de las vacunas AZD1222 (84% frente a la variante original y 74,6% frente a la nueva variante) (19) y NVX-CoV2373 (95% frente a la variante original y un 89,5% frente a la nueva variante) (20) y se han podido comprobar los resultados de la vacuna BNT162b2 en Israel, donde el programa de vacunación está ya muy avanzado, y donde predomina el linaje Alfa (B.1.1.7) (más del 80% de las variantes circulantes). La efectividad de la vacuna en esta población fue 94% para la enfermedad sintomática, 87% para la hospitalización y 92% para enfermedad grave (21).

## Situación mundial

De acuerdo con las secuencias depositadas en la base de datos GISAID, en estos momentos el linaje B.1.1.7 (variante Alfa) es el dominante a nivel mundial. Su frecuencia está por encima del 80% en Europa y América del Norte y ha ido aumentando también en otras localizaciones. Sin embargo, existen todavía determinadas regiones como Sudamérica o el cono Sur del continente africano en las que predominan Gamma (P.1) y Beta (B.1.351) respectivamente. En algunos países europeos en los que se han detectado porcentajes importantes de estas otras dos VOC localizadas en territorios concretos, como ha sido el caso de Francia respecto a Beta (B.1.351) e Italia respecto a Gamma (P.1), el predominio de Alfa (B.1.1.7) no se ha visto afectado hasta ahora. En las últimas semanas se está detectando un importante aumento en la frecuencia de la variante Delta (correspondiente al linaje B.1.617.2) que parece estar desplazando a Alfa (B.1.1.7) en Reino Unido, aunque estos datos son aún preliminares y no puede asegurarse que Delta presente una transmisibilidad intrínseca mayor que la Alfa (B.1.1.7) (22).

**Figura 1.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Alfa (linaje B.1.1.7) respecto al total de secuencias en GISAID por continente.



Fuente: cov-lineages.org (23).

## Situación en España:

La vigilancia de la variante Alfa (B.1.1.7) 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 los primeros meses de 2021 hasta alcanzar niveles entre el 80 y el 100% en todas las CCAA. Desde entonces ha habido algunas oscilaciones asociadas a brotes concretos originados por otras variantes pero el predominio de esta variante se mantiene por el momento.

## 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 (24). 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 (25) y con un aumento de la unión al receptor ECA2, especialmente cuando se combina con N501Y y K417N (26). 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 (27).

Un estudio *in vitro* encontró que varios anticuerpos monoclonales no eran capaces de neutralizar a esta variante y una disminución en la capacidad de neutralización de sueros de pacientes convalecientes (9,4 veces menor) y de pacientes vacunados con la vacuna mRNA-1273 (10,3 a 12,4 veces menor) (16). Otros estudios han encontrado reducciones similares para esta misma vacuna (28).

Los ensayos clínicos con otras vacunas han encontrado resultados desiguales. Desde una efectividad muy baja para infección leve de la vacuna AZD1222 (10,4%; IC 95% -76,8 a 54,8) a eficacias reducidas en menor grado para la vacuna NVX-CoV2373 [60% (IC 95%: 19,9 a 80,1)] o la vacuna Ad26.COV2.s (64% frente a enfermedad leve a moderada y 81,7% frente a enfermedad grave a crítica a los 28 días tras la inoculación) (29).

Por último, se han publicado ya resultados de la vacuna BNT162b2 en un escenario real, en Catar, y se ha estimado una eficacia de la infección frente a variante Beta (B.1.351) del 75% (IC95% 70,5 a 78,9) y del 100% (IC 95% 73,7 a 100) frente a la enfermedad grave o crítica.

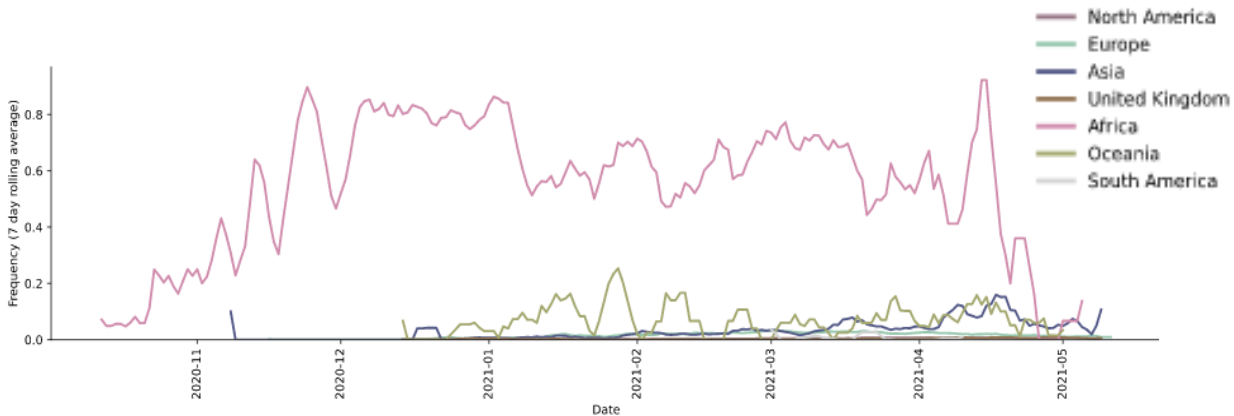
Los primeros resultados de los ensayos en fase II con una dosis de refuerzo de la vacuna mRNA-1273 diseñada específicamente contra esta variante consiguieron niveles altos de anticuerpos neutralizantes tanto frente a Beta (B.1.351) como frente a Gamma (P.1) (30).

### Situación mundial:

Esta variante desplazó a las variantes que circulaban previamente en Sudáfrica y se ha extendido a nivel mundial. La variante es mayoritaria en los países próximos a Sudáfrica y, de manera global, es la más frecuente en el continente africano. Su presencia en otras regiones es menor, con frecuencias

que no superan en general el 20%.

**Figura 2.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Beta (linaje B.1.351) respecto al total de secuencias en GISAID por continente, mayo de 2021.



Fuente: cov-lineages.org (23)

## Situación en España

En España se han detectado tanto casos esporádicos como brotes en diversas comunidades, lo que ha producido picos ocasionales de aumento de la frecuencia en algunas de ellas. En general, la detección se mantiene en frecuencias muy bajas (por debajo del 3%).

## 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 Brasil, en viajeros que procedían de la región amazónica de Brasil (31). 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 B.1.1.7 y ambas compartidas con B.1.351) (32).

Un estudio estimó que la transmisibilidad podría verse aumentada entre 1,7 y un 2,4 veces y la inmunidad generada por infecciones previas podría verse reducida entre un 51% y un 79% (31). Sin embargo, la evolución observada en determinados territorios en los que han coincidido las variantes Alfa (B.1.1.7) y Gamma (P.1) no parece confirmar estas estimaciones ya que no se ha producido un desplazamiento en favor de P.1 (32).

En cuanto a la posible evasión de la inmunidad, estudios *in vitro* confirman la incapacidad para neutralizar esta variante por parte de diferentes anticuerpos monoclonales y una disminución moderada de la capacidad de neutralización de sueros de pacientes convalecientes (3,4 veces) y vacunados con mRNA-1273 y BNT162b2 (3,8 a 4,8 veces menor)(33). Un estudio en trabajadores sanitarios de Brasil vacunados con la vacuna CoronaVac calculó una efectividad del 49,6% (IC 95%:

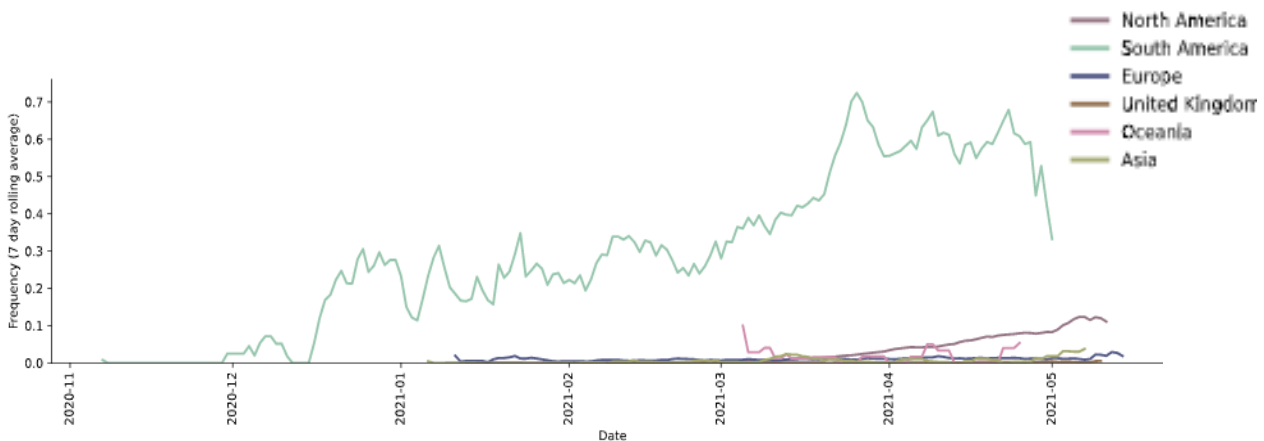
11,3 a 71,4).

Los primeros resultados de los ensayos en fase dos con una dosis de refuerzo de la vacuna mRNA-1273 diseñada específicamente contra esta variante consiguieron niveles altos de anticuerpos neutralizantes tanto frente a Beta (B.1.351) como frente a Gamma (P.1) (30).

## Situación mundial

La variante Gamma (P.1) 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. 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 3.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Gamma ( linaje P.1) respecto al total de secuencias en GISAID por continente, mayo de 2021.



Fuente: cov-lineages.org (23)

## Situación en España

En España se han detectado tanto casos como brotes en diversas comunidades lo que ha producido picos ocasionales de aumento de la frecuencia en algunas de ellas. En general, la detección se mantiene en frecuencias bajas (por debajo del 5%).

## Variante Delta (B.1.617.2).

### Descripción epidemiológica y relevancia para la salud pública

Este sublinaje de B.1.617, conocido también como o VOC-21APR-02, 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 (34).

En un reciente análisis de la situación llevado a cabo por Public Health England (PHE) (35), la nueva variante

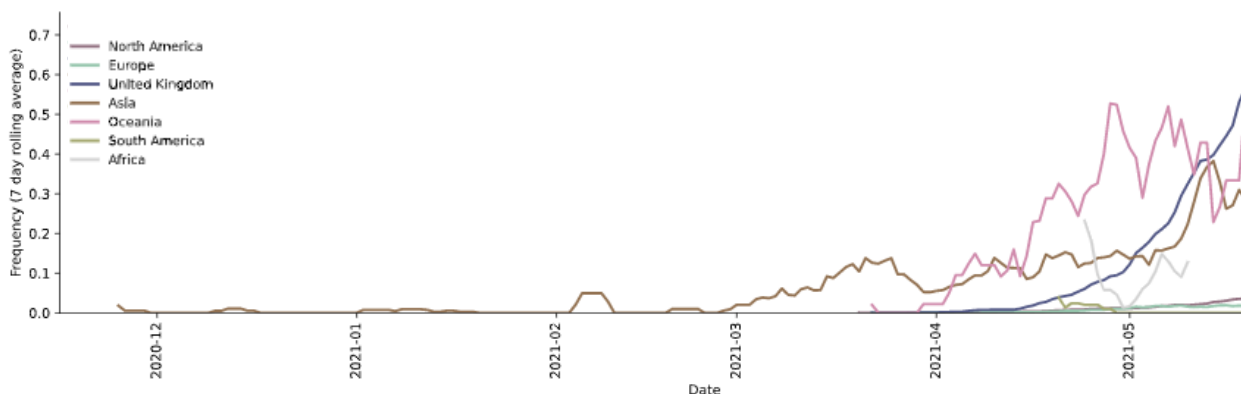


era la dominante en este país representando más de la mitad de los casos secuenciados, en un escenario de transmisión muy baja como se observa actualmente el Reino Unido. Además, se ha comunicado una tasa de ataque secundario mayor que la observada para la variante Alfa (B.1.1.7) y una posible disminución de la efectividad vacunal, con una sola dosis pero ligera con la pauta completa de vacunación (resultados que concuerdan con un estudio in vitro que analiza los niveles de anticuerpos neutralizantes en pacientes con una o dos dosis de BNT162b2 frente a las variantes Alfa, Beta y Delta (36)). Sin embargo, estos datos todavía no son concluyentes respecto a una mayor transmisibilidad intrínseca. Existen otros factores que podrían haber contribuido en mayor o menor medida a dicha expansión como son el elevado número de introducciones de casos con origen en India en un escenario con un descenso muy marcado de Alfa (B.1.1.7) o factores epidemiológicos y sociales asociados a los casos detectados. Los primeros datos sobre la severidad en Reino Unido apuntan también a un posible aumento en el riesgo de hospitalización (37).

## Situación mundial

Ha sido la variante dominante en la última oleada epidemiológica en la India desde donde se introdujo en Reino Unido. Por otro lado, el porcentaje de esta variante en el continente europeo o en Estados Unidos no ha crecido al mismo ritmo y se mantiene por debajo del 5%.

**Figura 4.** Media móvil a 7 días de la frecuencia de la variante Delta (linaje B.1.617.2) respecto al total de secuencias en GISAID por continente y Reino Unido, mayo de 2021.



Fuente: cov-lineages.org (23)

En España, aunque todavía es reciente la detección de los primeros casos, se han notificado varios brotes y casos esporádicos, algunos de ellos sin antecedente de viaje internacional. La evolución en las próximas semanas permitirá evaluar de forma más precisa el riesgo de expansión en España.

## Otras variantes

La repercusión que otras variantes, diferentes a las mencionadas, puedan llegar a tener en la Salud Pública todavía se desconoce. Algunas de ellas son consideradas como VOC en otras clasificaciones, pero bien por

su situación epidemiológica, bien por las evidencias existentes sobre sus características fenotípicas no han sido consideradas como tales en España. Es el caso de la variante Épsilon (linajes B.1.427/B.1.429) consideradas VOC por el CDC de Estados Unidos, la variante B.1.1.7 con la mutación E484K, considerada VOC (VOC-21FEB-02) por Public Health England (PHE), el ECDC y la OMS o la variante Delta (B.1.617.2) o considerada VOC por las clasificaciones de PHE, OMS y ECDC (38–40).

En estos momentos, 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 (41), comparte con Beta (B.1.351) y Gamma (P.1) 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.

## Evaluación del riesgo para España

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

La variante Alfa (linaje B.1.1.7) ha pasado a ser la dominante en España por lo que la gran mayoría de los casos actuales corresponden a este linaje. El riesgo de reinfecciones por esta variante y de disminución de la efectividad vacunal se considera bajo.

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

La variante Beta B.1.351 en España se ha mantenido en general por debajo del 3% aunque se han detectado algunos casos y brotes sin antecedente de viaje internacional. Aunque la presencia se considera baja en este momento, no se descarta que en un escenario de alta cobertura vacunal, su prevalencia pueda verse aumentada, debido a su capacidad de escape de la inmunidad. El riesgo de diseminación se considera moderado en este momento. Teniendo en cuenta que esta variante podría escapar de forma significativa a la acción de algunas vacunas, se considera que, en caso de aumentar su frecuencia, el impacto podría ser alto.

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

La variante Gamma se detecta en estos momentos en niveles cercanos al 5% en distintas regiones de España. Debido a su capacidad de evasión a la respuesta inmune, probablemente menor que la de Beta, el riesgo de diseminación y su posible impacto se consideran moderados.

### **Variante Delta (linaje B.1.617.2)**

Aunque se han detectado los primeros casos en España en las últimas semanas se han notificado ya algunos

brotos sin un vínculo con viajes internacionales. Dado que existen indicios de posibles aumentos de la transmisibilidad y la gravedad, el riesgo de diseminación se considera moderado y su impacto podría ser elevado.

### 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 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

- 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 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.
- Garantizar el cumplimiento de las medidas de control no farmacológicas cuando se detecten variantes consideradas de mayor impacto para la salud pública.
- 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/lgarciasanmiguel/Downloads/20210225\\_Weekly\\_Epi\\_Update\\_VOC-Special-edition.pdf](file:///D:/Usuarios/lgarciasanmiguel/Downloads/20210225_Weekly_Epi_Update_VOC-Special-edition.pdf)
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation | *medRxiv* [Internet]. [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.05.20241927v3>
6. 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>
7. McCallum M, Marco AD, Lempp F, Tortorici MA, Pinto D, Walls AC, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Internet]. 14 de enero de 2021 [citado 20 de mayo de 2021];2021.01.14.426475. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.426475v1>
8. 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)
9. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England | *Science* [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/372/6538/eabg3055.long>
10. 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>
11. 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>

12. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 | Nature [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03426-1>
13. 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>
14. 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>
15. 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)
16. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 | Nature [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03398-2>
17. 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>
18. X S, H T, C M, K W, W F, J T, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines [Internet]. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021 [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532764/>
19. 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)
20. 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>
21. 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>
22. PHE: Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern (England) - Technical briefing 11, 13 May 2021 [Internet]. GOV.UK. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/phe-investigation-of-novel-sars-cov-2-variants-of-concern-england-technical-briefing-11-13-may-2021>
23. PANGO lineages [Internet]. [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://cov-lineages.org/>
24. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid

spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv [Internet]. 22 de diciembre de 2020 [citado 19 de enero de 2021];2020.12.21.20248640. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248640v1>

25. 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];2020.12.31.425021. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1>
26. 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>
27. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein | Nature [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03402-9>
28. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv [Internet]. 25 de enero de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];2021.01.25.427948. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
29. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 | NEJM [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>
30. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster | medRxiv [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>
31. 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>
32. Co-circulation of SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 and P.1 | medRxiv [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.21254923v1>
33. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. bioRxiv [Internet]. 2 de marzo de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];2021.03.01.433466. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.433466v1>
34. 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>
35. PHE: Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern (England) - Technical briefing 13, 27 May 2021 [Internet]. GOV.UK. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en:

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/990339/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_13\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990339/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf)

36. 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]. 3 de junio de 2021 [citado 7 de junio de 2021];0(0). 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)
37. 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)
38. SARS-CoV-2 variants of concern as of 21 May 2021 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
39. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2021 [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--11-may-2021>
40. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
41. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2 | medRxiv [Internet]. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.08.21256619v1>





