



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: linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 de Ómicron

11ª actualización, 28 de junio de 2022

Resumen de la situación y conclusiones

Los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 de Ómicron presentan una ventaja de crecimiento sobre el linaje dominante BA.2. Estos linajes se han convertido en dominantes en los países en que fueron detectados de manera más precoz y se espera que pronto desplacen a BA.2 en el resto. Los tres linajes presentan mutaciones previamente relacionadas con la evasión parcial a la respuesta inmune humoral y los primeros estudios in vitro revelan una menor capacidad de neutralización de los sueros de personas vacunadas y convalecientes en comparación con BA.2. Hasta el momento ninguno de ellos se ha asociado a un aumento de la gravedad de los casos.

La probabilidad de que BA.2.12.1, BA.4 o BA.5 se impongan al resto de linajes circulantes en este momento se considera muy alta. De acuerdo con los datos derivados de la vigilancia genómica BA.5 es el que presenta un mayor ritmo de expansión. Dada su capacidad para evadir parcialmente la respuesta inmune generada por las vacunas y la infección previa (incluida la infección por el linaje BA.1) la sustitución de BA.2 por alguno de estos linajes podría asociarse con un aumento en la incidencia de casos. Actualmente, el efecto sobre el impacto se considera muy bajo aunque un aumento muy marcado de la incidencia podría suponer un número elevado de casos graves.

En conjunto, el riesgo asociado a estos linajes se considera **bajo**.

Se recomienda mantener 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 en los que estén dirigidas a proteger a la población más vulnerable.

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, el linaje BA.2 alcanzó una posición de dominancia encontrándose actualmente en declive al tiempo que aumentan linajes con una mayor capacidad de evadir la respuesta inmune (BA.2.12.1, BA.4, BA.5). En algunos países, el incremento en la prevalencia de estos linajes se ha acompañado de un aumento de la incidencia de COVID-19.

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.
18.01.2021	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.

11.03.2011	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.
-------------------	--

Equipo CCAES y expertos consultados

Equipo CCAES (orden alfabético): Esteban Aznar Cano, 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, Jesús Oliva, 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. Variantes de SARS-CoV-2 en España: linaje BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 de Ómicron. Evaluación Rápida de Riesgo, 11ª actualización, 28 de junio de 2022.

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, 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 (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 la aparición de nuevas variantes que puedan representar un aumento del riesgo.

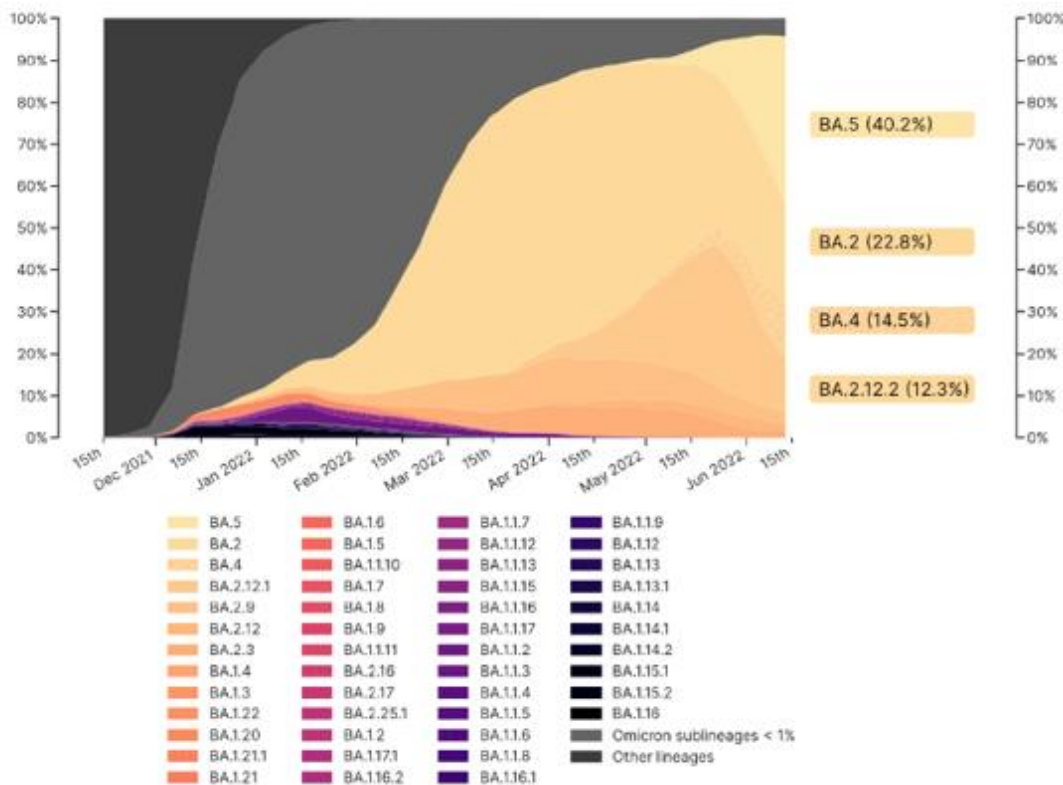
Actualmente, la vigilancia se centra en los casos en la población más vulnerable. En este contexto, la monitorización de la incidencia acumulada a 14 días en personas de 60 o más años se encuentra en ascenso desde hace tres semanas y se sitúa en 755,71 casos por 100.000 habitantes a fecha de 24 de junio de 2022, pero se observa una variabilidad importante entre los diferentes territorios. 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 más del 90% de las personas de 60 o más años con dosis de recuerdo) indican un elevado nivel de protección inmune en la población, especialmente frente a la enfermedad grave (3). Además, los últimos datos disponibles sobre la eficacia vacunal frente a hospitalización y defunción confirman que ésta se mantiene en niveles altos (4).

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:

Tras la sustitución del linaje BA.1 de Ómicron por parte de BA.2 en marzo de 2022, la progresiva expansión de tres linajes diferentes de Ómicron ha sido constatada en distintas localizaciones geográficas (figura 1)

Figura 1. Evolución de los linajes de Ómicron a nivel mundial entre el 15 de noviembre de 2021 y el 1 de junio de 2022.



Fuente: GISAID

El linaje BA.2.12.1 fue designado a principios de abril de 2022 tras su detección en Canadá y Estados Unidos y su rápido crecimiento en varios estados de este país (5). Desde entonces el porcentaje de secuencias entre el total secuenciado cada semana a nivel mundial ha ido creciendo hasta casi superar el de BA.2. No obstante, hay que tener en cuenta que algunos de los países en los que este linaje es más prevalente son también algunos de los países con mayor capacidad de secuenciación. BA.2.12.1 comparte las mutaciones presentes en BA.2 pero, a diferencia de lo que ocurre en ese linaje, la gran mayoría de las secuencias de BA.2.12.1 presenta las mutaciones S704L y L452Q en la espícula. Las mutaciones en la posición L452 se han relacionado previamente con una mejor unión al receptor y mayor capacidad de evasión de la respuesta inmune humoral (6,7).

Los linajes BA.4 y BA.5 se detectaron por primera vez en Sudáfrica en enero y febrero de 2022 respectivamente (8). Desde mediados de abril hasta final de mayo de 2022 protagonizaron la quinta onda epidémica en dicho país coincidiendo el aumento en el número de casos con el de la prevalencia de ambos linajes. En Mayo, en Portugal, BA.5 desplazó a BA.2 para convertirse en el linaje dominante (9) coincidiendo también con una nueva onda que se encuentra ya en fase descendente (10). El 12 de mayo, el ECDC calificó a BA.4 y BA.5 como variantes de preocupación dada la ventaja de crecimiento sobre BA.2 observada en

Sudáfrica y Portugal (estimada en torno al 12 o 13 %) y los indicios de su capacidad para evadir parcialmente la respuesta generada por las vacunas y/o las infecciones previas (11). Estos linajes comparten la misma combinación de mutaciones en el gen de la espícula aunque presentan diferencias en otras regiones de su genoma. Aunque gran parte de las mutaciones coinciden con las de BA.2, destacan algunas diferencias como la presencia de la delección 69-70 o las mutaciones L452R y F486V, ambas con implicaciones en la unión al receptor y la evasión de la respuesta inmune mediada por anticuerpos (6,7,12).

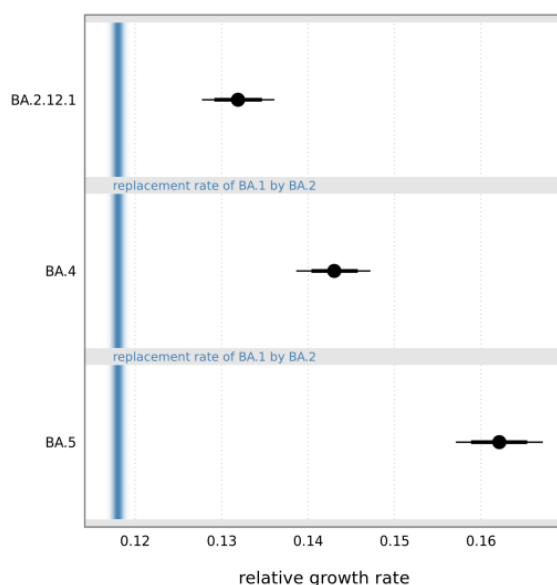
Ventaja de crecimiento

Hasta ahora, los cambios en la prevalencia de los diferentes linajes a nivel global han estado ligados a una mayor transmisibilidad intrínseca, a una mayor capacidad de evasión de la respuesta inmune, un periodo de contagiosidad más prolongado o a una combinación de estos factores. Tanto BA.2.12.1 como BA.4 y BA.5 han demostrado, en las condiciones actuales, un ritmo de crecimiento más rápido al que mostraba BA.2 cuando desplazó a BA.1.

La ventaja de crecimiento de los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 respecto a BA.2 ha sido estimada en aquellos lugares en los que estos linajes se detectaron de manera más precoz. Así, en abril de 2022, se calculó una ventaja del 27% para BA.2.12.1 en el estado de Nueva York (13); en Sudáfrica, a principios de mayo se estimó una ventaja del 8% para BA.4 y del 12% para BA.5 (14) y en Portugal, una ventaja del 13% para BA.5 (11).

Por otro lado, la situación actual ha permitido comparar el crecimiento de los tres linajes durante un mismo periodo de tiempo en una misma ubicación geográfica. Un análisis reciente llevado a cabo por la agencia de seguridad sanitaria de Reino Unido (UKHSA), que analiza los ritmos de crecimiento en Inglaterra en comparación con el ritmo al que crecía BA.2 cuando desplazó a BA.1, muestra que la ventaja es mayor para BA.5, seguido de BA.4 y de BA.2.12.1. (figura 2) (15).

Figura 2. Ritmo de crecimiento estimado de los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 en Inglaterra en comparación con el ritmo de crecimiento de BA.2 cuando desplazó a BA.1.



Fuente: UKHSA

Influencia sobre las técnicas diagnósticas

Las mutaciones presentes en estos linajes no hacen prever fallos de detección en las técnicas diagnósticas, ya sean PCR o pruebas rápidas de antígenos, aunque todavía faltan estudios de validación específicos. Sin embargo, algunas de sus mutaciones sí pueden resultar útiles para la identificación presuntiva mediante técnicas de PCR.

La presencia de la delección 69-70, que genera un fallo de amplificación del gen S en algunas de las PCR diagnósticas, es uno de los marcadores más utilizados para la identificación presuntiva de las variantes. Ni BA.2 ni BA.2.12.1 presentan dicha delección como tampoco lo hace BA.2.12.1. Por el contrario, BA.4 y BA.5 sí la presentan. Por otro lado, los tres linajes emergentes presentan una mutación en la posición L452 (L452Q en el caso de BA.2.12.1 y L452R en los de BA.4 y BA.5). La combinación de estos marcadores, dada la circulación muy minoritaria de otros linajes en el momento actual, pueden ofrecer una identificación presuntiva de BA.2, BA.2.12.1 o BA.4/BA.5. La diferenciación entre los linajes BA.4 y BA.5 debe basarse en técnicas de PCR dirigidas a detectar las diferencias que ambos presentan en genes diferentes al de la espícula o en la secuenciación del genoma completo. En cualquier caso, para una identificación definitiva es necesaria la secuenciación completa ya que ninguna de estas mutaciones es exclusiva de los linajes en cuestión.

Capacidad de evasión de la respuesta inmune

A medida que el nivel de la población aumenta en la población, la capacidad para evadir la respuesta inmune causada por las vacunas, infecciones previas o una combinación de ambas es un factor cada vez más determinante en la adaptación del SARS-CoV-2. Algunas de las fuentes que pueden proporcionar información sobre esa capacidad de evasión de la respuesta inmune son los ensayos de neutralización con sueros de personas convalecientes y/o vacunadas, la tasa de reinfección, los análisis de actividad de los anticuerpos monoclonales, y los estudios de efectividad vacunal.

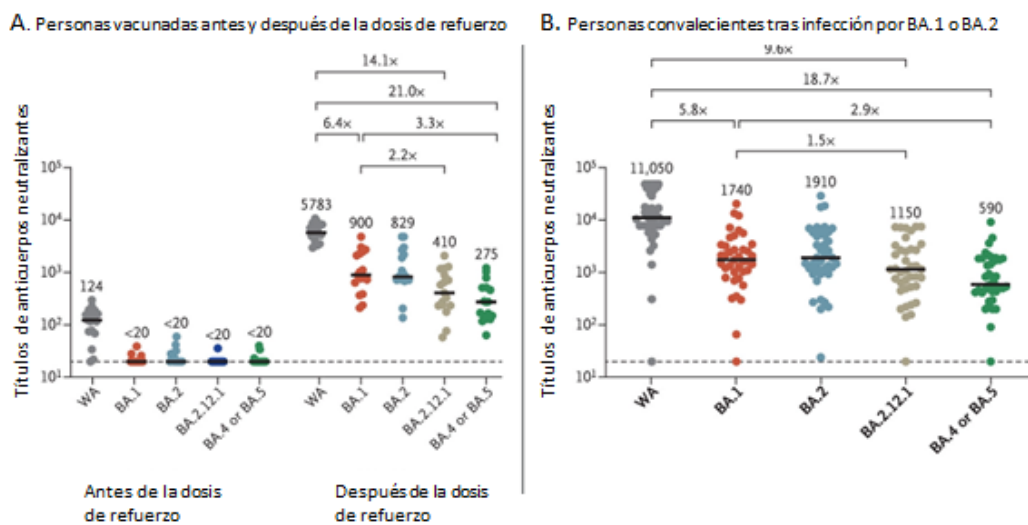
Se dispone ya de información proveniente de ensayos de neutralización de sueros de personas vacunadas y de personas vacunadas que han sufrido infecciones por la variante BA.1. Cuatro trabajos muestran que la capacidad de neutralización de sueros de personas vacunadas es menor para BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 que la observada para BA.2. Además, la capacidad de neutralización se encuentra también disminuida en sueros de personas vacunadas que han sufrido una infección por BA.1 o BA.2 aunque, en este caso, el grado de disminución es menor (16–19). La figura 3 muestra los niveles de anticuerpos neutralizantes en sueros a los seis meses de la segunda y a las dos semanas de la tercera dosis de la vacuna de Pfizer y en sueros de personas convalecientes tras la infección por BA.1 o BA.2.

En cuanto a la posibilidad de reinfección, los datos hechos públicos por el Ministerio de Salud de Portugal, muestran un aumento del número y la proporción de casos de reinfección en el mes de mayo, en el que se produjo la expansión de BA.5 en ese país, que en parte podrían ser explicados por la mayor capacidad de evasión de la respuesta inmune asociada a este linaje (figura 4).

La actividad de los anticuerpos monoclonales frente a estos linajes ha sido también estudiada en dos estudios recientes. Estos primeros estudios indican que el patrón de resistencia sería similar al de BA.2 aunque uno de los estudios sí ha detectado una mayor resistencia de BA.4/BA.5 frente a cilgavimab (16,20). Por último, aunque aún no se han publicado análisis de efectividad de las vacunas frente a la enfermedad

moderada y grave para los nuevos linajes, los análisis preliminares realizados en Reino Unido indican que el estado de vacunación de los casos infectados con BA.4 y BA.5 no es significativamente diferente al de casos infectados con BA.2, lo que sugiere que la protección conferida por las vacunas probablemente permanece comparable a la observada anteriormente (15).

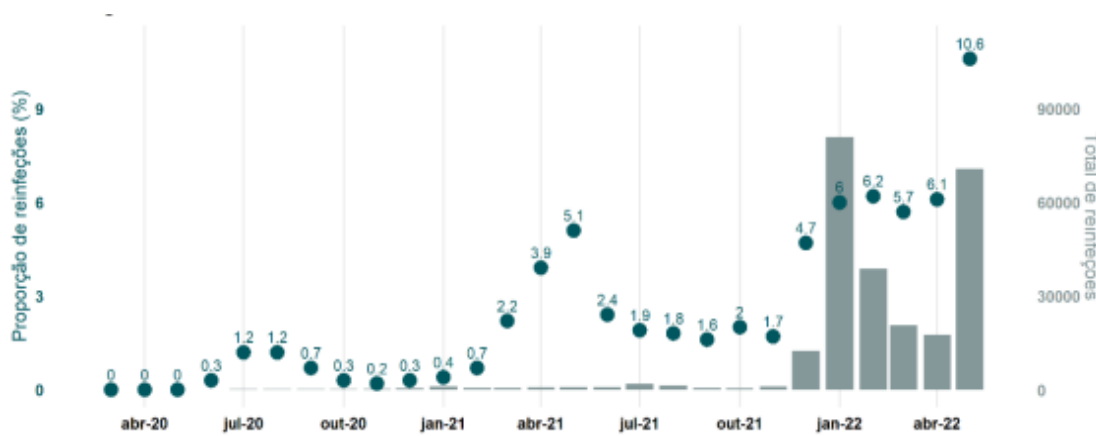
Figura 3. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de personas vacunadas (A) y en sueros de personas convalecientes tras la infección por BA.1 o BA.2 (B) frente al virus original (WA) y los linajes de Ómicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 y BA.5.



La línea discontinua indica el límite inferior de detección de la prueba. Las barras negras representan la mediana (anotada también de forma numérica). La diferencia entre los títulos para unos y otros linajes se expresa numéricamente en forma de factor.

Fuente: Hachmann et al (18).

Figura 4. Número y proporción de casos de reinfección mensuales en Portugal entre marzo de 2020 y mayo de 2022.



Fuente: Ministerio de Salud de Portugal.

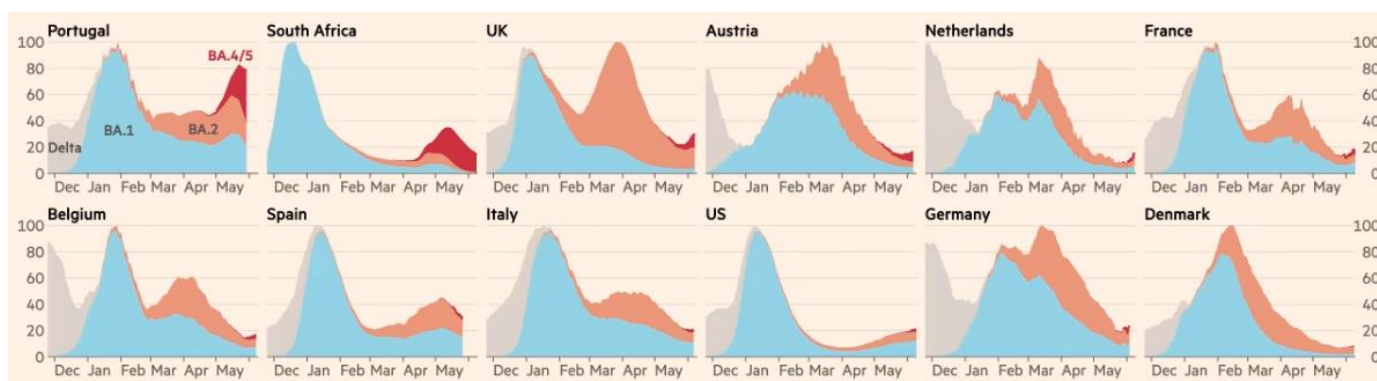
Virulencia e Impacto

Hasta el momento no se han constatado cambios en la virulencia respecto a la observada para los linajes BA.1 y BA.2. No hay datos que indiquen una mayor gravedad de los casos por ninguno de los tres linajes emergentes en comparación con los casos debidos a la infección por BA.2.

Resulta muy difícil comparar la proporción de casos que ingresa tanto entre países diferentes como entre periodos previos dentro de un mismo país dadas las diferencias metodológicas en los cálculos de la incidencia y la dificultad para diferenciar casos ingresados por COVID-19 de casos ingresados en los que el diagnóstico es un hallazgo casual.

Tanto en Sudáfrica como en Portugal, países en los que ya ha pasado el pico de incidencia tras la irrupción de BA.4 y BA.5, el aumento en el número de casos ha ido acompañado de un aumento en el número de hospitalizaciones como es esperable. Aunque en el caso de Portugal el número de ingresos de la última ola se ha acercado más que en Sudáfrica a los observados en la primera ola de Ómicron, hay que tener en cuenta que, mientras en Sudáfrica la mayor parte de los casos se debieron a BA.4/BA.5, en Portugal esta última ola ha combinado casos por BA.1, BA.2 y BA.4/BA.5. La figura 5 muestra el número casos hospitalizados como un porcentaje de los alcanzados en el pico de la última ola epidémica desglosados por los que son atribuibles a cada uno de los linajes en diferentes países.

Figura 5. Hospitalizaciones expresadas como porcentaje del máximo alcanzado en el pico previo en distintos países (desglosados por las atribuibles a cada linaje de Ómicron).



Gris: delta; azul: BA.1, naranja: BA.2, rojo: BA.4/5

Fuente: Financial Times

Situación internacional

En el momento actual los linajes de Ómicron, BA 2.12.1, BA.4 y BA.5, se encuentran en fase de expansión en numerosos países en todo el mundo incluyendo muchos países europeos, donde se espera que pronto BA.2 deje de ser el linaje dominante. En prácticamente todos ellos, la prevalencia de BA.5 supera a la de BA.4 (21).

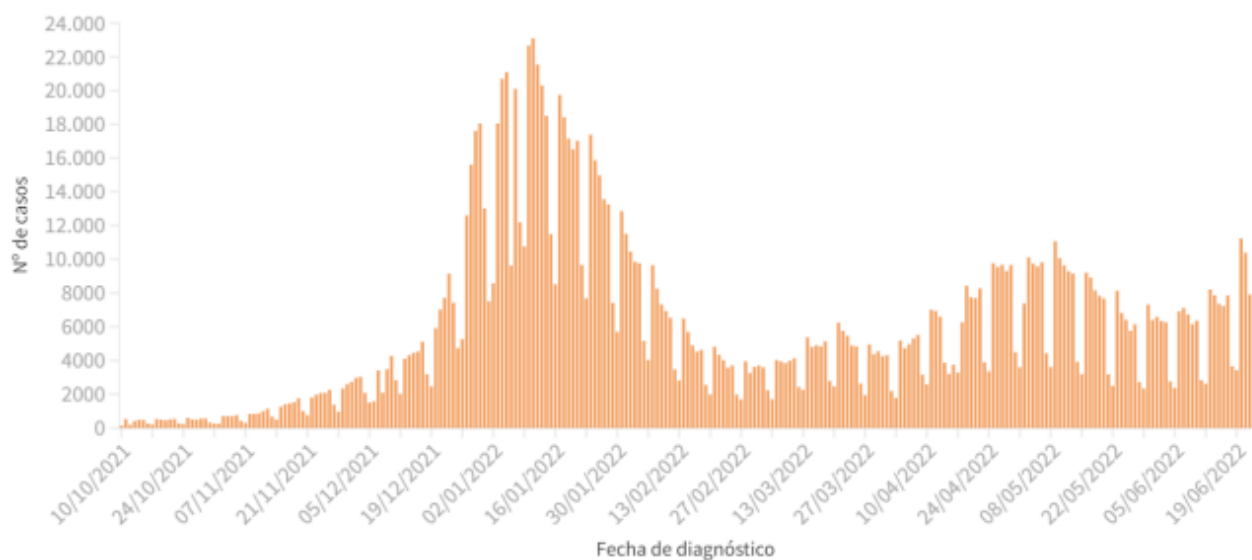
De acuerdo con las secuencias depositadas en GISAID, en el periodo comprendido entre el 30 de mayo y el 13 de junio, las prevalencias de los tres linajes en algunos de los países de nuestro entorno (ordenados según la capacidad de secuenciación) fueron las siguientes: Reino Unido (BA.5, 32%; BA.4, 17%, BA.2.12.1,

13%), Alemania (BA.5, 32%; BA.4, 5%; BA.2.12.1, 4%), Dinamarca (BA.5, 39%; BA.4, 13%; BA.2.12.1, 7%), Francia (BA.5, 35%; BA.4, 5%; BA.2.12.1, 4%), Suiza (BA.5, 43%; BA.4, 7%; BA.2.12.1, 7%), Países Bajos (BA.5, 33%; BA.4, 7%; BA.2.12.1, 7%), Bélgica (BA.5, 37%; BA.4, 8%; BA.2.12.1, 7%), Italia (BA.5, 23%; BA.4, 13%; BA.2.12.1, 4%), Portugal (BA.5, 84%; BA.4, 0%; BA.2.12.1, 0%).

Situación en España

En el momento actual, la incidencia de COVID-19 en España se encuentra en fase de ascenso (figura 5). Este ascenso coincide con un descenso en la proporción del linaje BA.2 tanto entre los casos secuenciados como entre los analizados mediante PCR específica.

Figura 6. Evolución de los casos de COVID-19 confirmados diarios en población de 60 o más años entre el 10 de octubre de 2020 y el 24 de junio de 2021.

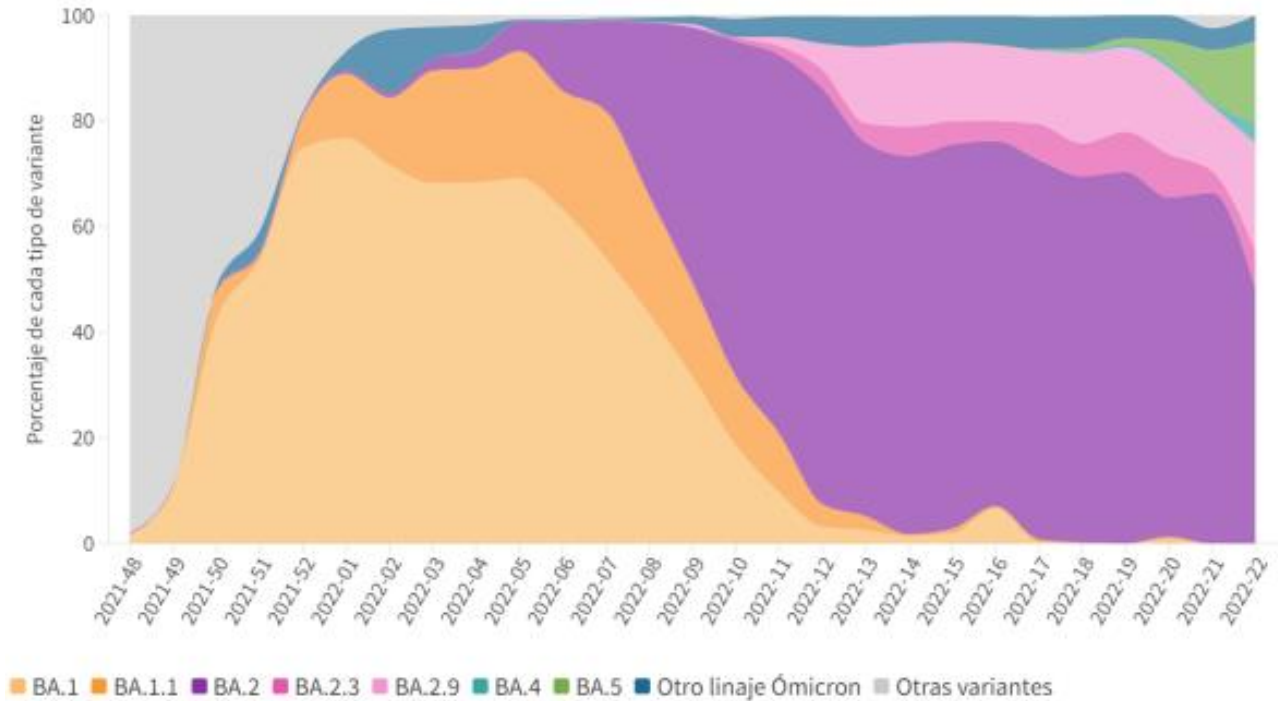


Fuente: SiViEs

Los datos derivados de la secuenciación muestran que la práctica totalidad de las muestras analizadas desde febrero de este año corresponden a la variante Ómicron. Dentro de los linajes de esta variante, BA.2 continúa siendo el dominante en la última semana analizada (semana 22, del 30 de mayo al 5 de junio) aunque se aprecia un rápido aumento de los linajes BA.4 y BA.5 que pasan de menos del 1% al 3,6% y del 9,7% al 15,6% respectivamente en comparación con los valores de la semana previa (figura 6). BA.2.12.1 permanece por debajo del 2% y, por el momento, no se aprecia un aumento en la proporción de este linaje.

El análisis aleatorio de muestras mediante PCR específica capaz de identificar virus compatibles con los linajes BA.4 o BA.5 también ha detectado un aumento en las últimas semanas. Aunque con importantes diferencias entre comunidades autónomas, los porcentajes observados en la semana 24 (del 13 al 19 de junio) muestran la suma de estos dos linajes ha superado ya el 50% en la mayor parte de ellas (tabla 1).

Figura 6. Evolución de los linajes de Ómicron entre las semanas 48 de 2021 y 22 de 2022 (29.11.2021 a 05.06.2022) y entre el número de muestras secuenciadas seleccionadas de forma aleatoria.



Fuente: SiViEs

Tabla 1. Porcentaje de probables Ómicron (BA.4, BA.5) estimado mediante marcador PCR específica y número de muestras analizadas (n) durante las semanas epidemiológicas a las que se hace referencia.

Comunidad autónoma	Última semana epidemiológica con datos disponibles	% Probable Ómicron (BA.4, BA.5) (n)	% semana previa (n)
Andalucía	25 (20/06 a 26/06)	60,9 (253)	30,2 (235)
Aragón	24 (13/06 a 19/06)	53,2 (47)	44,4 (45)
Asturias	24 (13/06 a 19/06)	59,5 (467)	42,6 (284)
Baleares	24 (13/06 a 19/06)	76,4 (373)	59,9 (227)
Canarias	24 (13/06 a 19/06)	19,2 (785)	10,1 (751)
Cantabria	24 (13/06 a 19/06)	59,2 (233)	33,1 (127)
Castilla- La Mancha	24 (13/06 a 19/06)	28,7 (341)	5,4 (519)
Castilla y León	24 (13/06 a 19/06)	51,4 (296)	33,5 (451)
Cataluña	24 (13/06 a 19/06)	55,5 (272)	39,3 (145)
Extremadura	24 (13/06 a 19/06)	56,5 (62)	47,9 (73)
Galicia	24 (13/06 a 19/06)	76,3 (1025)	65,9 (1104)
Murcia	24 (13/06 a 19/06)	53,7 (67)	25,9 (58)
Navarra	24 (13/06 a 19/06)	51,8 (85)	39,5 (114)
País Vasco	24 (13/06 a 19/06)	61,6 (980)	24,5 (1418)

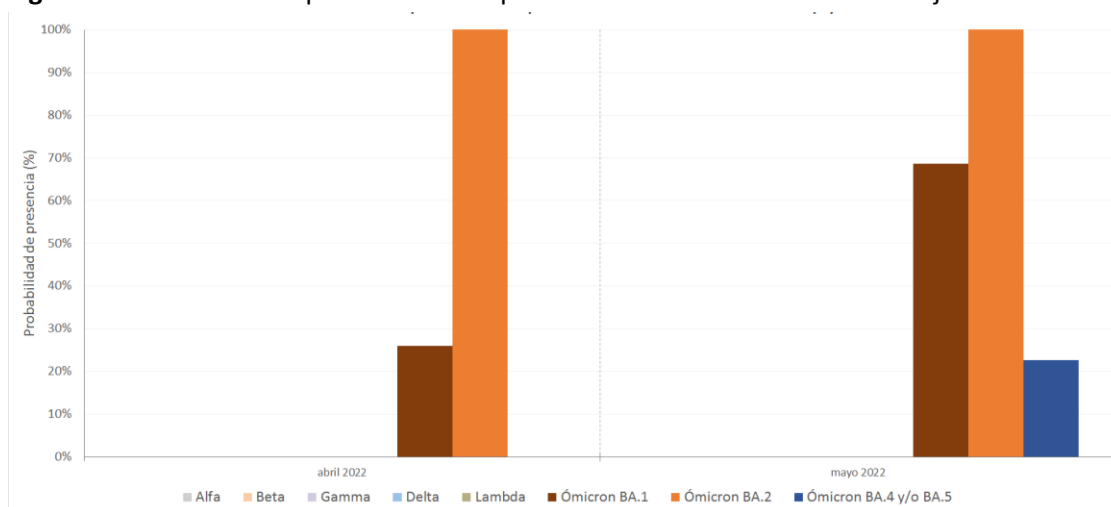
Fuente: elaboración propia con información aportada por las CCAA.

La información sobre la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 derivada del análisis de muestras clínicas puede consultarse en:

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

Por otro lado, la información derivada del análisis de las aguas residuales corrobora también el aumento de los linajes BA.4/BA.5 en el mes de mayo. El proyecto VATAR COVID, del Ministerio de Transición Ecológica, analiza la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en 53 estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) y estima la proporción de cada una de las variantes de preocupación mediante PCR específica. En el conjunto de los EDAR analizados, la probabilidad de encontrar los linajes BA.4/BA.5 pasó de 0% en el mes de abril a 23% en el de mayo (figura 7).

Figura 7. Evolución de la probabilidad de presencia de cada variante en el conjunto de EDAR analizadas.



Fuente: VATAR-COVID. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico.

La información actualizada sobre la detección de SARS-CoV-2 y sus variantes en aguas residuales puede consultarse en:

<https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/concesiones-y-autorizaciones/vertidos-de-aguas-residuales/alerta-temprana-covid19/VATAR-COVID19-Infomes-actualizados.aspx>

Evaluación del riesgo para España

La progresión observada indica que, muy probablemente, los linajes BA.4 y BA.5 (particularmente este último) continuarán su expansión hasta convertirse en los linajes dominantes en todo el territorio nacional a lo largo de las próximas semanas. Los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 han demostrado una mayor capacidad de evasión a la respuesta inmune que BA.2 por lo que es probable que su expansión contribuya a un aumento de los casos y se detecte un aumento de las reinfecciones y las infecciones en personas vacunadas. Sin embargo, no existen evidencias de una mayor gravedad de los casos en comparación con BA.2 por lo que el impacto que estos linajes puedan tener en comparación con el observado hasta ahora se considera muy bajo. No obstante, un aumento muy elevado en el número de casos conllevaría un aumento en el número de hospitalizaciones y fallecimientos.

En conjunto, el riesgo asociado a estos linajes se considera **bajo**.

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. 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. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - VACUNAS - VACUNACION - COVID-19 - PROFESIONALES - EFECTIVIDAD [Internet]. [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm
5. Github. Proposal for a Potential BA.2.x with Spike S704L (2.2k Seqs), and Its Potential sublineage with Additional Spike L452Q (240 Seqs) · Issue #499 · cov-lineages/pango-designation [Internet]. GitHub. [citado 24 de junio de 2022]. Disponible en: <https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/499>
6. Winger A, Caspari T. The Spike of Concern-The Novel Variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 27 de mayo de 2021;13(6):1002.
7. Tsai KC, Lee YC, Tseng TS. Comprehensive Deep Mutational Scanning Reveals the Immune-Escaping Hotspots of SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Targeting Neutralizing Antibodies. *Front Microbiol*. 2021;12:698365.
8. Network for Genomic Surveillance in South Africa (NGS-SA). SARS-CoV-2 Sequencing Update. May 2022 [Internet]. Disponible en: <https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2022/04/Update-of-SA-sequencing-data-from-GISAID-29-Apr-2022.pdf>
9. National Institute of Health. Genetic diversity of the new coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) in Portugal. May 2022 [Internet]. Disponible en: https://insaflu.insa.pt/covid19/relatorios/INSA_SARS_CoV_2_DIVERSIDADE_GENETICA_relatorio_situacao_2022-05-31.pdf
10. National Institute of Health. Monitoring of COVID-19 in Portugal. 2022 [Internet]. Disponible en: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/06/20220601_Monitorizacao_COVID-19.pdf
11. ECDC. Epidemiological update: SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-sars-cov-2-omicron-sub-lineages-ba4-and-ba5>
12. Yi C, Sun X, Ye J, Ding L, Liu M, Yang Z, et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cell Mol Immunol*. junio de 2020;17(6):621-30.

13. New York State Department of Health. New York State Department of Health Announces Emergence of Recently Identified, Highly Contagious Omicron Subvariants in New York and Urges Continued Vigilance Against COVID-19 [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.health.ny.gov/press/releases/2022/2022-04-13_covid-19.htm
14. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. medRxiv. 1 de enero de 2022;2022.05.01.22274406.
15. UKHSA. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 43. 2022.
16. Willett BJ, Kurshan A, Thakur N, Newman J, Manali M, Tyson G, et al. Distinct antigenic properties of the SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5. bioRxiv. 1 de enero de 2022;2022.05.25.493397.
17. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature. 17 de junio de 2022;1-3.
18. Hachmann NP, Miller J, Collier A ris Y, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. New England Journal of Medicine [Internet]. 22 de junio de 2022 [citado 24 de junio de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2206576>
19. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. bioRxiv. 1 de enero de 2022;2022.05.21.492554.
20. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv. 3 de mayo de 2022;2022.05.03.490409.
21. Covariants.org. Overview of Variants in Countries [Internet]. Disponible en: <https://covariants.org/per-country>