

# Orientaciones para la vigilancia de las variantes del SARS-CoV-2

Orientaciones provisionales

9 de agosto de 2021



Organización  
Mundial de la Salud

## Puntos clave

- Los riesgos para la salud pública de las variantes preocupantes y las variantes de interés conocidas y recién descubiertas pueden clasificarse en cinco dominios principales: aumento de la transmisibilidad; una evolución clínica más grave; la incapacidad de ser detectadas mediante pruebas diagnósticas; su capacidad para eludir la inmunidad natural o derivada de la vacuna y una reducción en su susceptibilidad a tratamientos terapéuticos.
- La secuenciación genética sistemática es fundamental para seguir la aparición y el efecto de las variantes de interés y variantes preocupantes. Se alienta encarecidamente a los países con capacidad limitada para realizar secuenciaciones a adoptar medidas para facilitar el acceso a asociaciones regionales e internacionales de secuenciación o a aumentar su capacidad mediante sistemas de secuenciación o redes de laboratorio existentes.
- Para el muestreo destinado a la secuenciación genética deberían tenerse en cuenta todos los siguientes subconjuntos, en la medida de lo posible:
  - muestras aleatorias, representativas de la distribución geográfica y demográfica de las infecciones por SARS-CoV-2
  - muestreo selectivo centrado en subconjuntos determinados de casos asociados con riesgos para la salud pública: fallos diagnósticos, casos vacunados, reinfecciones, casos inmunocomprometidos
  - brotes, alertas u otros eventos inusuales.
- Las señales o tendencias inesperadas que se observan en la vigilancia epidemiológica sistemática (o en otras fuentes), como una tendencia al alza del curso de la epidemia, con graves repercusiones para la salud pública, pueden indicar la presencia de una posible variante de interés o variante preocupante.
- Toda secuencia comunicada debería ir asociada a un conjunto mínimo de información, llamada «metadatos», con detalles fundamentales. Si es posible, deberían incluir metadatos descriptivos y de caracterización.
- Se requiere una combinación de ciencia de laboratorio, estudio de manifestaciones clínicas e investigaciones epidemiológicas detalladas para caracterizar con precisión y rapidez los riesgos para la salud pública de las variantes del SARS-CoV-2.
- Intercambiar rápidamente información sobre las secuencias genómicas de las variantes del SARS-CoV-2 a través de bases de datos públicas es una parte integral de la comprensión y el control correspondiente al ámbito mundial de este coronavirus.

## Finalidad del documento

El presente documento tiene por objeto describir un conjunto mínimo de actividades de vigilancia recomendadas a nivel nacional para detectar y monitorear la prevalencia relativa de las variantes del SARS-CoV-2 y describir a grandes rasgos un conjunto de actividades para caracterizar y evaluar el riesgo que estas suponen. En él también se proporciona un conjunto de indicadores para estandarizar las actividades de monitoreo y notificación pública de la circulación de variantes.

El documento está destinado principalmente a autoridades nacionales y subnacionales de salud pública y a asociados que apoyan la vigilancia de las variantes del SARS-CoV-2. Se han publicado orientaciones adicionales para partes interesadas relacionadas con los laboratorios sobre pruebas diagnósticas [para el SARS-CoV-2](#) y [secuenciación con fines de salud pública](#), junto con una [guía práctica sobre la secuenciación del SARS-CoV-2](#).

## Contexto

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN con envoltura de cadena sencilla en sentido positivo y un genoma de 30 kilobases que, como todos los virus, acumula mutaciones de nucleótidos con el paso del tiempo. Esas mutaciones dan lugar a la formación de linajes víricos distintos. Desde su caracterización (1), se ha llevado a cabo la secuenciación genómica del SARS-CoV-2 para detectar mutaciones y cualquier sustitución de sus aminoácidos correspondientes. Aunque está previsto que aparezcan nuevas variantes y se sabe que la mayoría no tendrán efecto en el comportamiento vírico, algunas mutaciones pueden producir cambios en el fenotipo.

Los riesgos para la salud pública de las variantes conocidas y recién descubiertas pueden clasificarse de forma general en cinco dominios principales:

- aumento de la transmisibilidad debido al aumento de la liberación del virus, la afinidad del enlace por las células anfitrionas o la estabilidad del virus
- evolución clínica atípica (por ejemplo, aumento de la gravedad o signos y síntomas atípicos)
- fallos diagnósticos: disminución de la efectividad de algunos medios de diagnóstico de laboratorio, en particular pruebas moleculares, como pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (2) y pruebas aprobadas de diagnóstico rápido para detectar antígenos
- disminución de la eficacia de la inmunidad natural o derivada de la vacuna: capacidad de la variante para eludir parcialmente la respuesta de anticuerpos del huésped y, potencialmente, para aumentar la probabilidad de reinfección o de inutilidad de la vacuna
- disminución de la susceptibilidad a los tratamientos: la capacidad potencial de una nueva variante de eludir el efecto de un tratamiento con anticuerpos es motivo de preocupación (3) y ha dado lugar a cambios en las recomendaciones sobre el uso de algunos tratamientos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las variantes en «variantes de interés» o «variantes preocupantes» según las consecuencias para el mundo de los anteriores factores. Al 9 de julio de 2021, la OMS había designado siete variantes de interés y cuatro variantes preocupantes (4).

La vigilancia genómica mundial del SARS-CoV-2 es una función crítica de salud pública cuyo objetivo principal es servir de base para tomar decisiones nacionales y mundiales sobre medidas de salud pública y sociales, medios de diagnóstico, tratamientos y vacunación. La vigilancia de las variantes puede realizarse a través de la vigilancia genómica, así como a través de la detección de tendencias inesperadas y señales epidemiológicas. Esas dos líneas de pruebas deberían aunarse de manera oportuna para comprender de forma global la evolución del virus y sus consecuencias posibles en el control de la enfermedad y guiar la respuesta de salud pública.

A pesar de los fenotipos preocupantes de las versiones de interés y versiones preocupantes, la OMS sigue recomendando la aplicación y el ajuste de las medidas de salud pública y sociales para controlar la transmisión que se describe en las [directrices vigentes de la OMS](#). Con todo, se necesita vigilar estrechamente el efecto que las variantes actuales tienen en la eficacia de esas medidas.

Las orientaciones sobre las pruebas de diagnóstico para el SARS-CoV-2 pueden encontrarse [aquí](#) y las orientaciones específicas sobre el uso de pruebas de diagnóstico rápido de detección de antígenos [aquí](#).

Mediante estudios genómicos y de biología estructural, estudios en animales y pruebas de neutralización *in vitro* es posible deducir si las vacunas están ofreciendo o no una menor protección contra una variante concreta. Con todo, la prueba más sólida es la pérdida de eficacia de la vacuna para proteger a los seres humanos de la infección y la enfermedad de una variante. Los datos epidemiológicos sobre la eficacia de la vacuna contra las nuevas variantes se obtendrá principalmente a partir de estudios observacionales de esa eficacia; puede consultarse el [anexo a la evaluación de la eficacia de las vacunas contra la COVID-19](#).

Mientras continúe la transmisión es probable que sigan apareciendo más variantes, las cuales podrán estar sujetas a la presión selectiva de la inmunidad natural, el uso de vacunas y los tratamientos.

## Metodología

Las presentes orientaciones provisionales de la OMS fueron redactadas por la Organización y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, en consulta con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de África (ACDC, por sus siglas en inglés) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés), y con comentarios adicionales de grupos consultivos de expertos, como el Grupo Consultivo Técnico sobre Epidemiología de la OMS. Las orientaciones se basan en una revisión de las nuevas pruebas en materia de epidemiología de variantes y métodos de caracterización, que cubren todas las regiones, realizada utilizando motores de búsqueda en inglés. Los temas de búsqueda fueron: estrategia de muestreo impulsada por motivos de salud pública, secuenciación genómica, filogenia, métodos de vigilancia y epidemiología genómica, gestión de bases de datos y metadatos genómicos, análisis de bases de datos genómicos para fines de salud pública, así como pruebas de caracterización concretas de mutaciones específicas y variantes de interés y preocupantes. Las pruebas se resumen siguiendo las secciones temáticas de las orientaciones. Se han obtenido referencias adicionales presentadas por expertos y se ha remitido a documentos de orientación existentes de la OMS y otros asociados; puede consultarse el cuadro que figura más abajo. El presente documento será actualizado a medida que aparezcan nuevas pruebas y metodologías sobre la investigación de variantes.

## 1. Vigilancia de variantes del SARS-CoV-2

### 1.1. Creación de capacidad para la secuenciación genómica

Las capacidades de secuenciación del SARS-CoV-2 han ido aumentando de forma considerable a medida que se extendía la pandemia. Ahora bien, estas varían significativamente dentro de los países y entre ellos. Como resultado, la cantidad de datos sobre la secuencia genética, la calidad de los metadatos que acompañan a esos datos y el período de tiempo desde la recopilación de

muestras hasta la secuenciación y la notificación difieren ampliamente entre países. Para ayudar a superar ese problema, el 8 de enero de 2021, la OMS publicó dos documentos de orientación provisional sobre la secuenciación genómica del SARS-CoV-2 para rastrear la propagación geográfica del virus a lo largo del tiempo y detectar y evaluar rápidamente las mutaciones con potencial de influir en la transmisibilidad, patogenicidad y contramedidas médicas: «[Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública](#)» y «[Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health](#)». Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos también han publicado un conjunto de instrumentos sobre epidemiología genómica para la COVID-19 (6).

Se alienta encarecidamente a los países con capacidad limitada para realizar secuenciaciones a adoptar medidas para facilitar el acceso a redes y asociaciones de secuenciación regionales e internacionales existentes. Los países también pueden optar por aumentar la capacidad de secuenciación a través de sistemas de vigilancia existentes con esa capacidad, como el **Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe** o redes regionales existentes. El [Proyecto de Fondo para Envíos](#) está diseñado para apoyar el transporte de muestras para la secuenciación e intercambio de datos. Existen colaboraciones entre laboratorios experimentados y otros posibles asociados, por un lado, y departamentos de salud pública, organizaciones sin fines de lucro, centros académicos o entidades comerciales, por otro. Además de la secuenciación genómica completa, los países también pueden detectar mutaciones conocidas utilizando pruebas basadas en la RT-PCR para la detección selectiva de determinadas mutaciones. Se alienta a los países a establecer procedimientos claros para su utilización.

## 1.2. Definiciones de variantes

La OMS ha publicado definiciones de casos prácticos para las variantes de interés y las variantes preocupantes del SARS-CoV-2. Estas pueden estar sujetas a actualizaciones periódicas. Puede consultarse la [página web de la OMS sobre las variantes](#) para obtener las definiciones más recientes y la lista de las últimas variantes de interés y variantes preocupantes.

## 1.3. Desencadenadores de alerta por variantes

Señales o tendencias inesperadas que se observan en la vigilancia epidemiológica sistemática (o en otras fuentes) y que indican una tendencia al alza del curso de la epidemia, con efectos para la salud pública, pueden señalar la existencia de una posible variante de interés o variante preocupante.

### 1.3.1. Vigilancia epidemiológica sistemática

La OMS recomienda incluir el siguiente conjunto mínimo de variables en la [vigilancia epidemiológica semanal](#).

- Número de casos confirmados
- Número de casos probables
- Número de muertes confirmadas
- Número de muertes probables
- Número de personas hospitalizadas (casos confirmados y probables)
- Número de altas (casos confirmados y probables)
- Número de trabajadores de la salud infectados (casos confirmados + probables) como subgrupo del número total de casos
- Número de trabajadores de la salud que han fallecido de COVID-19 (casos confirmados + probables) como subgrupo del número total de muertes
- Número de personas a las que se les realizó una prueba
- Número de personas a las que se les realizó la prueba de la PCR
- Casos confirmados + probables por grupo etario y sexo (puede verse más adelante)
- Muertes confirmadas + probables por grupo etario y sexo (puede verse más adelante)
- Clasificación de la transmisión

Se recomiendan las siguientes categorías de edad (en años): 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80 o más.

Además de esas variables, el monitoreo de la ocupación de las UCI y la cobertura de vacunación de los subgrupos de población de interés pueden mejorar la vigilancia sistemática para la activación de alertas.

El monitoreo semanal de indicadores epidemiológicos a una alta granularidad geográfica permite la detección oportuna de cualquier señal inesperada o desviación de las tendencias. Eso permite conocer de forma temprana qué investigar y realizar el muestreo para la secuenciación. En el análisis deberían tenerse en cuenta las medidas de salud pública y sociales, el índice de severidad de los confinamientos (7) y cualquier otro parámetro que pueda afectar a la transmisión (por ejemplo, reuniones multitudinarias).

**Cuadro 1 Ejemplos de indicadores de vigilancia de la morbilidad, niveles de alerta y activación**

Indicadores	Alerta
Casos	Aumento / desviación de la tendencia
Casos desglosados por edad	Aumento en grupos de edad específicos (menores de 18 años, menores de 65 años; por determinar a nivel local)
Casos entre los trabajadores de la salud y asistenciales	Aumento / desviación de la tendencia
Tasa de letalidad	Aumento / desviación de la tendencia
Muertes desglosadas por edad	Aumento de grupos de edad específicos
Hospitalizaciones/ingresos en UCI o tasa de ocupación de camas	Aumento de grupos de edad específicos
Tasa de casos positivos en pruebas	Aumento / desviación de la tendencia

Esos desencadenantes y niveles deberían adaptarse a las situaciones locales, la capacidad de investigación y la sensibilidad deseada.

Si no existen planes de vigilancia sistemática para monitorear los ingresos hospitalarios o en la UCI o la ocupación de camas, la demanda de oxígeno y ventiladores puede indicar un aumento de la enfermedad grave, el cual puede o no responder a una nueva variante de mayor virulencia. Puede hacerse un seguimiento de esos indicadores con la colaboración de los proveedores de suministros de productos farmacéuticos y biomédicos.

Del mismo modo, los aumentos en la transmisión más allá de lo que podría esperarse a la luz de los niveles de inmunidad de la población también justifican llevar a cabo más investigaciones. Por ejemplo, una transmisión comunitaria sostenida en zonas donde la cobertura de vacunación es alta o donde los niveles de infección pasada habían sido elevados puede indicar la presencia de una variante capaz de evitar la respuesta inmune. Consulte la [«Guía sobre la realización de evaluaciones de la eficacia de las vacunas en el contexto de las nuevas variantes del SARS-CoV-2»](#).

Si se cuenta con protocolos sólidos de investigación de casos y rastreo de contactos, una proporción cada vez mayor de contactos que se convierten en casos (es decir, una tasa de transmisión secundaria inesperadamente alta, por ejemplo en los hogares, en comparación con la estudiada en entornos similares) podría proporcionar una señal similar.

Un aumento en la tasa de mortalidad de determinadas poblaciones puede verse reflejado en las tendencias de esa tasa obtenidas a partir de los datos disponibles al nivel administrativo más bajo y, si se dispone de datos de vigilancia basados en casos que cubren el mismo período de tiempo y región geográfica, es posible calcular la tasa de letalidad (puede consultarse la [reseña científica sobre la tasa de letalidad](#)). Los aumentos en la tasa de letalidad pueden justificar que se realicen más investigaciones mediante caracterización genómica, aunque es poco probable que las tendencias relativas a la mortalidad revelen la existencia de una variante de mayor gravedad, a menos que haya un cambio drástico en la tasa de letalidad. Un desacoplamiento entre las tendencias de mortalidad y la incidencia (es decir, una mortalidad más alta de lo esperado para una incidencia determinada) también podría indicar una mayor gravedad de la enfermedad.

### 1.3.2. Vigilancia basada en eventos

La aparición de informes en los que se indique una rápida propagación de la enfermedad en comunidades o establecimientos de salud es una señal preocupante puesto que ese evento podría deberse a una variante que se propaga más fácilmente de persona a persona. Informes similares de poblaciones con un supuesto alto nivel de inmunidad (debido a infecciones previas o una alta cobertura de vacunación) pueden indicar la presencia de una variante capaz de eludir la respuesta inmune.

La aparición de brotes que causan niveles inesperadamente altos de morbilidad y mortalidad (de otro modo inexplicables por la demografía y las afecciones subyacentes de la población afectada, la capacidad de hospitalización o tratamiento de casos clínicos, la escasez de suministros médicos u otros factores) puede deberse a una variante que causa una enfermedad más grave.

Dependiendo de la capacidad, tales informes podrían dar lugar a una investigación sobre el terreno. Las muestras recogidas durante tales investigaciones podrían justificar que se diese prioridad a la secuenciación.

Informes de conglomerados de casos de enfermedades respiratorias que cumplen con la definición de caso sospechoso o probable de COVID-19 pero que dan negativo en la prueba de detección del SARS-CoV-2 y que no tienen diagnóstico clínico alternativo también pueden justificar una investigación.

### 1.3.3. Vigilancia ambiental

Si existen sistemas de vigilancia para monitorear las aguas residuales en busca del ARN del SARS-CoV-2, estos podrían aprovecharse para la vigilancia de variantes. El ARN viral puede secuenciarse directamente de las aguas residuales para adelantar si está habiendo una transmisión de una variante preocupante conocida. Hay varios ejemplos en el mundo real de secuenciaciones genómicas del SARS-CoV-2 en aguas residuales que han revelado la existencia de variantes preocupantes (8,9),(10), aunque la asociación temporal y cuantitativa con la transmisión comunitaria requiere ser estudiada más en profundidad (11).

## 1.4. Estrategias de muestreo

Las estrategias de muestreo variarán en función de los objetivos nacionales de vigilancia de las variantes. Los objetivos principales pueden ser:

- a) detección de variantes que circulan a niveles bajos
- b) monitoreo de la prevalencia relativa de variantes a través del tiempo y las zonas geográficas
- c) investigación de casos particulares de interés para la salud pública.

En términos generales, los objetivos a) y b) pueden alcanzarse mediante la vigilancia sistemática de una muestra aleatorizada. El objetivo c) requiere una muestra selectiva.

Para los países con alta capacidad de secuenciación, los objetivos prioritarios deberían ser a) detección de variantes y b) monitoreo de la prevalencia relativa de variantes. Los países con baja capacidad de secuenciación deberían centrarse en b) monitoreo de la prevalencia relativa de variantes.

### 1.4.1. Muestreo representativo para vigilancia sistemática

El muestreo representativo aleatorizado puede definirse como una selección de un subconjunto de una población de interés determinada, representativo de la situación de esa población. Los criterios que deben tenerse en cuenta para que la muestra sea representativa son, al menos, la edad, el sexo, el espectro clínico y la distribución geográfica.

Las consideraciones clave de los sistemas de vigilancia descritos en otros documentos de la OMS (por ejemplo, las [orientaciones del SMVRG](#)) siguen siendo pertinentes, en particular: la recopilación sistemática de muestras, el muestreo sostenible y pertinente geográficamente a intervalos regulares; el muestreo de una población representativa, y la secuenciación y el análisis oportunos de muestras.

Al realizar la vigilancia genómica, es importante tener en cuenta el intervalo de tiempo entre la infección y el momento en que se dispone de los datos sobre la secuencia. Algunos de los factores que alargan ese intervalo son los retrasos que se producen entre la recogida de muestras y su recepción en el laboratorio de secuenciación; el tiempo de procesamiento en el laboratorio; el análisis bioinformático, y el tiempo necesario para proporcionar datos a las autoridades de salud pública o para publicar, en bases de datos públicas, datos sobre la secuencia. Deberían realizarse esfuerzos para evitar retrasos en las acciones de cada etapa. Si se recogen sistemáticamente muestras de vigilancia en un intervalo de tiempo fijo y repetitivo, podrán actualizarse de forma regular los datos que llegan con retraso. Como la prevalencia relativa de variantes puede cambiar rápidamente, se recomienda la recolección regular de muestras, preferiblemente cada semana. Eso también permite que las series cronológicas ofrezcan una representatividad altamente dinámica.

Los métodos de selección de una muestra representativa pueden variar según el país y basarse en sistemas de vigilancia locales, ya sean sistemáticos o centinelas, como la red de puestos centinela SMVRG para síndromes pseudogripales/infecciones respiratorias agudas graves. Dado que la incidencia puede fluctuar rápidamente, el muestreo de un número fijo de casos (en lugar de una proporción fija de casos) puede ser logísticamente más factible para los laboratorios que presentan datos y realizan la secuenciación, con miras a predecir requisitos de recursos y estandarizar protocolos.

**Cuadro 2: Sensibilidad y especificidad de las estrategias de secuenciación**

	Ventajas	Inconvenientes
1- Muestreo representativo aleatorizado	Alta sensibilidad	Gran tamaño de la muestra: problemas de capacidad
2- Muestra fija de sitios centinela	Práctico operacionalmente; si es estable, puede permitir seguir la tendencia de las variantes circulantes	Baja sensibilidad Baja representatividad (geográfica, basada en la población)

#### 1.4.1.1. Metodologías de muestreo

Al calcular el tamaño de las muestras se asume que estas se recogerán de forma aleatorizada y que, por lo tanto, será probable que sean representativas, por lo que en caso de ser positivas constituirán por sí mismas una verdadera representación de las tasas de infección subyacentes. Si los casos diagnosticados son una muestra representativa de todos los casos de COVID-19, ya que la cobertura de diagnóstico está distribuida equitativamente por todo el país, una muestra de casos positivos registrada en el sistema clínico que no se ajuste a la norma general puede ser suficiente para ser considerada representativa.

Ahora bien, en muchos países la cobertura de diagnóstico es desigual debido a las disparidades en el acceso a la atención médica y el diagnóstico o al uso extensivo del rastreo de contactos para detectar casos. Si la cobertura de diagnóstico no se distribuye equitativamente, la ponderación de la muestra puede ajustarse parcialmente para compensar ese problema. Eso puede lograrse solicitando a las zonas con menor cobertura de diagnóstico que presenten una proporción de muestras mayor que la que presentan las zonas con un acceso fácil a los servicios de diagnóstico.

Las opciones de recolección representativa de muestras pueden ser el muestreo sistemático (selección de muestras a intervalos regulares) y el muestreo aleatorio (selección de muestras generadas al azar). La elección del método debería validarse comparando la distribución de los criterios de representatividad (por ejemplo edad, sexo, espectro clínico y distribución geográfica) en toda la muestra.



Si es difícil recoger una muestra verdaderamente representativa, los sitios centinelas ya inscritos en el sistema de vigilancia de los síndromes pseudogripales, las infecciones respiratorias agudas y las infecciones respiratorias agudas graves podrían proporcionar una plataforma valiosa. Obtener un número estándar de muestras de sitios centinela, en lugar de intentar lograr una representatividad geográfica, puede proporcionar una mayor estabilidad y mejorar la calidad de las muestras y los metadatos asociados a ellas, lo que permitirá comparar la información a lo largo del tiempo para monitorear tendencias. Ahora bien, dependiendo de los sitios centinela existentes, esa estrategia podría conducir a estimaciones sesgadas sobre la prevalencia relativa de variantes y a la exclusión de algunas poblaciones o entornos.

La metodología de muestreo debería documentarse y tenerse en cuenta durante el análisis y la interpretación de datos.

#### 1.4.1.2. Cálculos del tamaño del muestreo

##### • Muestreo representativo aleatorizado

Existen diversas calculadoras de tamaño de la muestra (12,13) que pueden ayudar a ajustar el número de individuos de una muestra representativa que necesitan someterse a secuenciación genómica con miras a detectar, con un nivel determinado de confianza, variantes que circulan a niveles bajos. Como la capacidad de secuenciación varía mucho entre países, y los tamaños de muestra que pueden lograrse dependen en gran medida de la capacidad de estos, es posible utilizar esas mismas calculadoras para deducir retrospectivamente el nivel de confianza y precisión de los datos disponibles sobre la secuencia.

El ECDC ha publicado [orientaciones detalladas](#) sobre los cálculos del tamaño de la muestra para detectar y monitorear la proporción de variantes que circulan a niveles bajos, con cuadros que representan el tamaño de la muestra requerido en función de diversas situaciones y parámetros, y las ecuaciones subyacentes para facilitar la replicación del proceso. Algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta al definir una muestra son:

- nivel de precisión/sensibilidad de detección
  - Para detectar una variante que circula a un nivel bajo (por ejemplo, un 1%) se requerirá una muestra más grande que para detectar otra que circula a un nivel más alto.
  - Para poder detectar un cambio del 2,5% al 5% en la prevalencia relativa de una variante se requerirá una muestra mayor que para detectar un cambio del 2,5% al 10%.
- nivel de confianza requerido (por ejemplo, 95% de confianza)
- nivel de transmisión dentro del país (se requerirá una muestra más grande cuando la incidencia sea alta y haya muchas personas infectadas por SARS-CoV-2)
- se requiere una unidad de tiempo de muestreo (muestreo regular, sistemático: semanal, cada dos semanas o cada mes) ya que la prevalencia relativa de los linajes puede variar rápidamente.

La sensibilidad requerida para detectar variantes que circulan a niveles bajos, cambios en la prevalencia relativa de los linajes variantes y el nivel de confianza de los hallazgos de la vigilancia son decisiones correspondientes al ámbito de país. En general, para fines de salud pública, la sensibilidad para detectar variantes que circulan a niveles bajos puede ser el principal factor para decidir el tamaño de la muestra, ya que la importancia para la salud pública de detectar una variante que no se ha detectado hasta entonces puede ser mayor que la de detectar un cambio modesto en la prevalencia relativa de un linaje determinado. Además, el cálculo del tamaño de la muestra que se necesita para monitorear una prevalencia relativa se complica por el número de diferentes linajes en la circulación local.

**Cuadro 3: Tamaños de muestra necesarios para detectar un cambio significativo (con una confianza del 95%) de la prevalencia relativa**

Número semanal de casos detectados de SARS-CoV-2	Tamaño de la muestra basado en la diferencia en la proporción de una determinada variante, de una semana a otra	
	Del 2,5% al 5%	Del 2,5% al 10%
>100 000	725	129
10 001–100 000	705–720	129
5001–10 000	676	128
2501–5000	634	126
1000–2500	563	123
500–1000	421	115
<500	296	103

Como se ha descrito anteriormente, detectar y secuenciar una muestra verdaderamente aleatoria es difícil. Ahora bien, si se comprenden debidamente los posibles errores, puede realizarse el ajuste una vez que los resultados de la secuencia estén disponibles, lo que permitirá proporcionar estimaciones de prevalencia con menos errores. Además, dado el inevitable retraso entre la recogida de muestras y la disponibilidad de resultados de secuenciación, las soluciones de elaboración de modelos pueden proyectar el estado actual de prevalencia relativa del linaje a partir de datos sobre la secuencia disponibles y tasas de crecimiento del linaje; puede consultarse [CDC MMWR](#) (15) y Galloway et al. sobre la aparición de la variante alfa (B1.1.7) (16).

- **Tamaños de muestra fijos**

En países con una capacidad mínima de laboratorio, la secuenciación de un mínimo de 15 muestras por semana recogidas en sitios centinela proporciona una base de referencia sobre la que seguir trabajando ([SMVRG 2021 de la OMS](#)). Los CDC de África y la red de la Pathogen Genome Initiative tienen como objetivo recoger una muestra aleatoria de al menos 50 individuos positivos de cada país por semana, con miras a establecer un marco de muestreo sostenible y sistemático para los países africanos (14), mientras que la [Oficina Regional de la OMS para las Américas/Organización Panamericana de la Salud \(OPS\) recomienda](#) que los países secuencien al menos 50 individuos positivos al mes. Eso es aproximadamente equivalente a detectar al menos una muestra de una variante con una prevalencia del 5% para el período de muestreo determinado. Si se fija el tamaño de la muestra, el nivel de confianza de no detectar una variante en particular puede deducirse retroactivamente (12).

#### 1.4.2. Muestreo selectivo

Además de las estrategias anteriores, podría ser útil realizar una secuenciación selectiva de muestras con, antes de la prueba, una mayor probabilidad de dar positivo como variantes de interés o variantes preocupantes.

Algunos posibles motivos para realizar una secuenciación selectiva en el marco de la vigilancia son (puede verse la sección 3.3):

- características a nivel de muestra [por ejemplo secuenciación genómica basada en resultados de pruebas de detección, como pruebas de detección de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) basadas en la PCR]
- características a nivel individual (por ejemplo características clínicas; pacientes inmunocomprometidos y secuenciación selectiva de casos en los que la vacuna no ha funcionado)
- características ambientales (por ejemplo pruebas de secuencias de variantes recogidas gracias a la vigilancia de aguas residuales).

##### 1.4.2.1. Características a nivel de muestra

Actualmente hay disponible una gama de cebadores y sondas de RT-PCR específicos para mutaciones comunes de las variantes preocupantes (17) (18). Esas pruebas se basan en la detección de uno o varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que son característicos de linajes específicos o compartidos entre múltiples linajes y que parece que contribuyen a que se produzca un cambio fenotípico. Ahora bien, esas mutaciones también pueden estar presentes en variantes no preocupantes, por lo que se necesita una verificación por secuenciación genómica para la asignación definitiva del linaje.

Las soluciones basadas en la PCR seguidas de secuenciación del genoma completo tienen varias ventajas. En primer lugar, es más fácil disponer de la RT-PCR, la cual consume menos recursos que la secuenciación y, por lo tanto, puede realizarse en un zona geográfica más amplia a un mayor volumen. En segundo lugar, los resultados de la RT-PCR pueden proporcionar información más rápidamente que la secuenciación del genoma completo, la cual suele requerir el transporte de muestras a un laboratorio de referencia. En tercer lugar, si se aplica a un tamaño de muestra mayor que la secuenciación del genoma completo, la preselección por PCR puede permitir la detección de un linaje que circula a una frecuencia relativamente baja.

Con todo, restringir la secuenciación a muestras que han sido preseleccionadas utilizando pruebas de detección de SNP por RT-PCR tiene limitaciones. En primer lugar, las pruebas de PCR ofrecen resultados sesgados en los que prevalecen mutaciones características de variantes preocupantes conocidas y, por lo tanto, es probable que no ofrezcan una imagen representativa de todos los linajes circulantes. Del mismo modo, si un linaje conocido adquiere nuevas mutaciones que no se buscan en la prueba concreta de detección de SNP por PCR que se utiliza, estas no se detectarán. En segundo lugar, si los repositorios públicos se utilizan para calcular las proporciones de linaje, y la preselección de PCR hace que la selección de muestras que se someten a secuenciación del genoma completo y su posterior carga en los repositorios estén sesgadas, los datos disponibles públicamente pueden estar también más sesgados. En tercer lugar, la preselección por PCR podría retrasar el tiempo para obtener datos sobre la secuencia del genoma. Además, si la secuenciación del genoma completo se realiza en un subconjunto de muestras que ya han sido preseleccionadas utilizando las pruebas de SNP por PCR, y que también se utilizan para detectar y monitorear otras variantes, el cálculo de la prevalencia esperada deberá describirse y ajustarse para compensar esos sesgos.

##### 1.4.2.2. Características a nivel individual

Algunas variantes tienen características fenotípicas potencialmente preocupantes por conferirles a estas primeras una mayor facilidad para propagarse de persona a persona, causar enfermedades más graves o evitar hasta cierto punto el efecto de las medidas de salud pública y sociales, medios de diagnóstico, tratamientos y vacunas disponibles.

Las características fenotípicas detectadas por médicos y organismos de salud pública pueden utilizarse para establecer prioridades en la recogida de muestras destinada a la secuenciación genómica. Por ejemplo muestras de:

- casos de personas infectadas por SARS-CoV-2 que habían sido completamente vacunadas,
- casos de personas infectadas por SARS-CoV-2 que ya habían pasado la enfermedad con anterioridad;
- casos en los que existe una discordancia inesperada entre pruebas diagnósticas, por ejemplo grupos de individuos que dan positivo en la prueba rápida de antígenos pero negativo en la RT-PCR (o viceversa); pérdidas alélicas (*drop-outs*) características y recurrentes en un solo gen de interés en el marco de una prueba de PCR múltiple, o cuando los resultados de pruebas obtenidas a partir de muestras de zonas diferentes son discrepantes (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores frente a las inferiores)

- grupos de pacientes con afecciones subyacentes que aumentan la probabilidad de que el virus se replique y se libere de forma prolongada, como pacientes inmunocomprometidos (19–21)
- conglomerados de casos con presentaciones clínicas poco comunes (por ejemplo enfermedad inusualmente grave, síntomas inusuales)
- conglomerados de casos que indican transmisión zoonótica (por ejemplo entre personas que trabajan con animales susceptibles a la infección por SARS-CoV-2)
- casos con respuesta inesperadamente pobre al tratamiento.

En la recogida de muestras también pueden establecerse prioridades en función de características epidemiológicas, como el historial de viajes, particularmente viajes recientes a zonas con una alta incidencia de una variante preocupante conocida (22).

#### 1.4.2.3. Características ambientales

La detección de secuencias de variantes en aguas residuales puede servir para advertir sobre la circulación de una variante y para ayudar a establecer el objeto de las consecuentes investigaciones y secuenciaciones en una zona geográfica (por ejemplo un asentamiento informal) o un entorno (por ejemplo una dependencia carcelaria, un centro de atención crónica, un buque de pasaje) determinados, donde la secuenciación aleatorizada podría ser problemática.

### 1.5. Metadatos para vigilancia genómica

Todas las secuencias deberían ir vinculadas a un conjunto mínimo de información, llamada metadatos, los cuales se describen en la guía de aplicación de la secuenciación genómica del SARS-CoV-2 para lograr el máximo impacto en la salud pública ([Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health](#)) de la OMS.

Además de los metadatos descritos en el documento anteriormente citado, hay otras variables que son valiosas para realizar análisis epidemiológicos en profundidad, con miras a caracterizar variantes y su riesgo para la salud pública. Establecer cuáles son esas variables probablemente requerirá la participación de diferentes partes interesadas procedentes de diversos sistemas clínicos y de salud pública (por ejemplo registros médicos, laboratorios de diagnóstico, servicios de vacunación), y es probable que no todas las muestras vayan asociadas a todos los datos posibles. Ahora bien, el intercambio de datos de forma pública entre sistemas facilitará la evaluación rápida y exhaustiva de las variantes del SARS-CoV-2.

En el siguiente cuadro 4 se describen tres niveles de metadatos, con prioridad decreciente:

- **Máxima prioridad:** los metadatos fundamentales siempre deberían incluir, al menos, la fecha y el lugar de la recogida de muestras (país y estado o provincia). La información sobre el lugar y la hora de la recogida de muestras es necesaria para hacer un seguimiento de la propagación de las variantes. El laboratorio de diagnóstico de origen, el laboratorio que realiza la secuenciación y la especie anfitrión (humana o animal) también son requisitos mínimos.
- **Segunda prioridad:** el segundo nivel de metadatos, que es clave para que se realicen más investigaciones sobre la caracterización, es descriptivo. Aporta contexto a la información de la secuencia del genoma y a las metas de secuenciación. Independientemente de la estrategia de muestreo utilizada, en el segundo nivel de metadatos figuran características del paciente (edad, sexo, raza y etnia, según corresponda) y características epidemiológicas (por ejemplo fecha de exposición y de inicio de los síntomas) asociadas con una variante preocupante o de interés.
- **Tercera prioridad:** el tercer nivel, que son los metadatos para la caracterización, es más útil para el trabajo analítico destinado a caracterizar el riesgo para la salud pública de una variante en concreto. Los ejemplos de variables aquí pueden ser la prueba de diagnóstico utilizada para identificar un caso confirmado por laboratorio, el valor de umbral de ciclo, los marcadores de gravedad clínica, el estado de vacunación, las comorbilidades del paciente, el número de casos secundarios por caso, el historial de viajes, la asociación con un brote conocido o conglomerado o ubicación de exposición, la exposición a animales que se sospecha o se sabe que han sido infectados, los antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y la ocupación como trabajador de la salud. Es posible que esos metadatos mejorados solo estén disponibles en algunos contextos, pero aumentarán en gran medida la capacidad de caracterizar el riesgo.

Al cargar metadatos relevantes en repositorios públicos de datos sobre la secuencia, debería tenerse cuidado de no divulgar información que permita identificar a una persona. Puede que sea conveniente publicar menos datos en bases de datos públicas que en bases seguras de datos gestionadas por organismos de salud pública.



Cuadro 4: metadatos recomendados que deberían vincularse a los datos de secuenciación del SARS-CoV-2

Metadatos	Etiqueta	Detalles	Análisis potenciales
<b>Nivel 1: metadatos principales</b>	Número de identificación de la muestra		
	Tipo de muestra	Ejemplos: «esputo», «sangre», «suero», «saliva», «heces», «exudado nasofaríngeo», «aguas residuales».	
	Fecha de la recogida de muestras		Introducción y tasas de evolución
	País de la recogida		Rutas de introducción y transmisión, utilizando BEAST (Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Tree)
	Estado/provincia de recogida		
	Laboratorio de diagnóstico de origen	Donde, por primera vez, se obtuvo la muestra clínica o se asiló el virus	
	Laboratorio de presentación de secuencias	Donde se generaron los datos sobre la secuencia	Evaluación de la capacidad de secuenciación
	Método de muestreo	Parte de la vigilancia sistemática o del muestreo focalizado, representativo o selectivo	
	Anfitrión	Por ejemplo: humano, animal (especificar), medio ambiente, desconocido	Vías de transmisión
<b>Nivel 2: metadatos descriptivos</b>	Edad		Factores de riesgo
	Sexo	Por ejemplo: hombre, mujer, otro, se desconoce	Factores de riesgo
	Raza y/o etnia*		Factores de riesgo
	Estado del trabajador de la salud	Por ejemplo: sí, no, se desconoce. Puede consultarse la definición de «trabajador de la salud» en el <a href="#">protocolo de vigilancia para trabajadores de la salud</a>	Vías de transmisión, factores de riesgo
	Historial de viajes	Ubicación(es) y horario(s)	Vías de transmisión y entradas
<b>Nivel 3: metadatos de caracterización</b>	Prueba RT-PCR utilizada (si se hubiera utilizado)		
	Valor de umbral de ciclo de RT-PCR (si se hubiera utilizado)		
	Sintomático	Por ejemplo: sí, no, se desconoce	Análisis de la gravedad
	Estado de vacunación (para humanos)	Fecha de vacunación (dosis 1 y/o dosis 2, según sea necesario), tipo de vacuna, fuente de información (pruebas documentadas, como registro de vacunas o tarjeta de vacunación frente a retirada de producto)	Deficiencias en la vacuna
	Fecha de inicio de los síntomas		Retraso entre el inicio de los síntomas y el envío de la secuencia
	Estado de hospitalización	Por ejemplo: hospitalizado, nunca hospitalizado, se desconoce	Análisis de la gravedad
	Ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)	Por ejemplo: sí, no, se desconoce	Análisis de la gravedad
	Ventilación mecánica	Por ejemplo: sí, no, se desconoce	Análisis de la gravedad
	Resultado	Fallecido/recuperado	Análisis de la gravedad
Antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y fecha		Riesgo de reinfección	

	Tratamiento recibido	Específico para la COVID-19	Deficiencias en el tratamiento
	Ubicación de la exposición, vínculo a un conglomerado/brote conocido		Análisis de conglomerados/brotes, vías de transmisión
	Contacto con reservorio animal conocido	Por ejemplo: sí, no, se desconoce; y tipo(s) de animal(es)	Vías de transmisión
	Comorbilidades	Enumerar comorbilidades que se sabe que aumentan la gravedad de la COVID-19	Factores de riesgo

\*Este elemento debería utilizarse con respecto al contexto local y las leyes de recogida de datos

## 2. Caracterización de las variantes del SARS-CoV-2

Se requiere una combinación de ciencia de laboratorio e investigaciones epidemiológicas detalladas para caracterizar con precisión las variantes del SARS-CoV-2. Ahora bien, esos estudios requieren a su vez muchos recursos y, a menudo, una combinación de apoyo financiero y experiencia técnica que no siempre está disponible. Por lo tanto, en entornos de recursos limitados puede ser necesario conceder prioridad a esos esfuerzos de caracterización. Cuando se aíse una variante debería divulgarse la información rápidamente entre laboratorios de referencia para poder realizar la caracterización molecular y virológica. Divulgar oportunamente los resultados de los estudios de caracterización a la OMS y al público es fundamental para que se conozcan en todo el mundo las nuevas variantes.

En entornos de recursos limitados, el mayor rendimiento en la caracterización se obtiene mediante sistemas de vigilancia sistemática.

Gracias a estudios especiales también pueden obtenerse pruebas valiosas más allá de las conclusiones basadas en datos de vigilancia, como las obtenidas en estudios de laboratorio.

En el siguiente cuadro 5 se enumeran los métodos actuales de investigación especializada y caracterización de variantes, como el análisis de la actividad de neutralización o el estudio en modelos animales, los estudios epidemiológicos de transmisibilidad dentro de los hogares y los estudios del curso de la enfermedad. El cuadro tiene por objeto ayudar a los Estados Miembros a conceder prioridad a los estudios de caracterización relativos a los riesgos para la salud pública.

**Cuadro 5: métodos para investigar y caracterizar nuevas variantes, con estudios de mayor prioridad resaltados en azul.**

Dominio del riesgo para la salud pública	Características	Estudios epidemiológicos en curso		Investigaciones de laboratorio	
		Pruebas de vigilancia	Estudios epidemiológicos	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Transmisibilidad	Riesgo de infección	Tendencias de vigilancia para comparar variantes (Rt), Datos de rastreo de contactos (tasa de infección secundaria)	Estudios de transmisión en el hogar	Afinidad de enlace (ACE-2)	Modelos animales
	Reservorio animal* y susceptibilidad a infección		Investigaciones y vigilancia de animales y primeros casos (FFX)		Modelos animales
	Curso de la enfermedad (incubación, inicio, liberación del virus, recuperación, sintomático frente a asintomático)	Rastreo de contactos (tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas/transmisión )	Primeros casos (FFX): seguimiento clínico, estudios de cohortes	Pruebas de RT-PCR recurrentes a lo largo del curso de la enfermedad. Cultivo viral	Modelos animales
Evolución clínica	Signos y síntomas (relación con la definición de caso)		Primeros casos (FFX): otros signos y síntomas. Sensibilidad y especificidad de grupos de síntomas	Comparar la detección en muestras de las vías respiratorias superiores frente a las inferiores	Modelos animales
	Gravedad	Tasas de letalidad desglosadas por edad. Tasas de hospitalización	Primeros casos de seguimiento: hospitalización, tasa de letalidad		Modelos animales
Deficiencias en la confirmación de diagnósticos en laboratorio	Detección de medios de diagnóstico			Deficiencias en la detección por RT-PCR o en otros medios de diagnóstico	

<b>Neutralización</b>	Neutralización del (pseudo)virus mediante tratamientos con anticuerpos monoclonales			Neutralización por combinación de anticuerpos y anticuerpos monoclonales	
	Neutralización del (pseudo)virus mediante anticuerpos policlonales (sueros)		Estudios de efectividad de la vacuna (casos controles negativos en la prueba)	Sueros de la fase de convalecencia Sueros vacunales	
	Duración de la inmunidad		Seguimiento de primeros casos (FFX). Estudios serológicos		

Nota: algunos de estos estudios requerirán la creación de asociaciones (inter)nacionales entre los sectores de la salud pública y el mundo académico. No todos los organismos/laboratorios de salud pública deberían desarrollar todas estas capacidades.

\*Características centradas en el papel del reservorio animal para la transmisión humana

## 2.1. Estudios de laboratorio

### 2.1.1. Mutaciones y pruebas de efectos fenotípicos asociados

La extensa secuenciación genómica que se ha realizado en todo el mundo ha revelado diversas nuevas variantes del SARS-CoV-2 que comparten mutaciones o constelaciones comunes (es decir, combinaciones de mutaciones) surgidas de forma independiente. Algunas de esas mutaciones pueden conferir una ventaja fenotípica al virus, y su aparición independiente podría representar una evolución concurrente. Se han puesto en marcha diversas iniciativas para rastrear y conocer variantes y/o mutaciones del SARS-CoV-2 y sus efectos, como se menciona en el anexo 2.

A medida que se descubren nuevas variantes, podrían deducirse algunos aspectos de su fenotipo, así como el riesgo que suponen para la salud pública, a partir de su secuencia genómica, es decir, en función de la presencia o ausencia de mutaciones concretas.

Aunque la estimación final del riesgo para la salud pública de las variantes debería implicar la revisión exhaustiva de toda las pruebas epidemiológicas y de laboratorio disponibles, en función del efecto esperado de las mutaciones conocidas podría darse prioridad a la realización de estudios de caracterización adicionales. En el anexo 3 se resume la base de pruebas actual de algunas mutaciones clave y su efecto fenotípico.

### 2.1.2. Resumen de las investigaciones de laboratorio

Las investigaciones de laboratorio más relevantes se centran en comprender cómo se comportan determinadas variantes, especialmente cualquier cambio en su replicación o en la detección de ellas que realiza el sistema inmunitario. Algunas de ellas son:

- 1) evaluar la efectividad de los anticuerpos (ya sea de individuos que han pasado la enfermedad previamente o que han sido vacunados contra el SARS-CoV-2, o aquellos que se están estudiando como posibles tratamientos) para neutralizar la entrada celular de la variante;
- 2) determinar la afinidad de enlace de una variante al receptor ACE-2, que es necesaria para la entrada y replicación celular,
- 3) monitorear la cantidad de virus (carga viral) en diferentes tipos de individuos o a lo largo del tiempo en el curso de una infección natural. Además, la replicación viral, la transmisión y la morbilidad y mortalidad general pueden investigarse en laboratorios especializados utilizando modelos animales.

Por último, debe comprenderse el nivel de precisión de las pruebas de diagnóstico actuales para detectar una variante en particular, algo más fácil de monitorear. Se alienta a los laboratorios de salud pública a monitorear las deficiencias de detección de la RT-PCR u otros cambios inesperados en el rendimiento de la prueba, que pueden indicar la circulación de una variante.

## 2.2. Pruebas epidemiológicas

Las principales fuentes de pruebas epidemiológicas son los datos de vigilancia sistemática; y, si los datos de vigilancia son insuficientes, estudios epidemiológicos sobre el terreno.

### 2.2.1. Datos de vigilancia sistemática

Los datos de vigilancia sistemática, si se combinan con los datos de vigilancia genómica, pueden proporcionar información valiosa sobre el posible fenotipo de las variantes. La OMS recomienda un conjunto de variables de referencia que se comunicarán semanalmente en un [formato de datos agregados](#) como parte de la [vigilancia de la salud pública en relación con la COVID-19 \(puede verse la sección 3.3\)](#).

Junto con la información presentada en ese formato, pueden recogerse muchas características epidemiológicas valiosas como parte de un informe basado en casos, en el [formulario de información de casos de vigilancia de la COVID-19 de la OMS](#) o en el [formulario de información de casos clínicos de la OMS](#). La disponibilidad y exhaustividad de los datos de vigilancia pertinentes, y la capacidad resultante para caracterizar las nuevas variantes, se modificarán de un país a otro. Si los sistemas de vigilancia capturan sistemáticamente la información recomendada, esos datos podrán vincularse a la información sobre la secuencia. Posteriormente, la comparación de datos clínicos, epidemiológicos y de pacientes entre casos de variantes y no variantes puede permitir la estimación de las características fenotípicas.

Incluso cuando no hay información de linaje a nivel individual, pueden utilizarse asociaciones geográficas y demográficas entre la incidencia y la proporción del linaje para deducir las características virales, si se conoce la prevalencia relativa de los diferentes linajes a nivel de la población. Si se conoce la proporción relativa de los diferentes linajes, pueden utilizarse modelos matemáticos con datos de vigilancia para predecir cambios en la transmisibilidad y gravedad (35).

Cotejar información sobre variantes con el estado de vacunación (incluido el tipo de vacuna) o un registro de infecciones pasadas, o realizar un muestreo selectivo de casos en los que la vacuna no ha funcionado, o de casos de reinfección, para comparar la información del linaje entre casos y no casos, puede proporcionar una indicación de la capacidad de una variante para eludir la respuesta del sistema inmunitario. Si se utilizan sistemas de vigilancia basados en casos y registros de vacunas, la comparación entre fuentes de datos puede permitir esos análisis.

### 2.2.2. Estudios epidemiológicos sobre el terreno

Aunque las pruebas epidemiológicas más oportunas se obtienen gracias a los datos de vigilancia existentes, las investigaciones epidemiológicas sobre el terreno pueden proporcionar pruebas valiosas. A pesar de su importancia en la evaluación del efecto que tienen en el mundo real, no hay suficientes datos clínicos ni epidemiológicos sobre el terreno, de alta calidad, sobre las nuevas variantes. Debería concederse prioridad a la realización de estudios epidemiológicos de variantes o poblaciones con un alto grado de generalización y, por lo tanto, con una alta probabilidad de ofrecer resultados ampliamente relevantes.

La mayoría de los estudios de caracterización epidemiológica funcionan mejor cuando los datos de una nueva variante del SARS-CoV-2 se comparan directamente con los linajes circulantes imperantes (es decir, antes de que la nueva variante se haya vuelto dominante, en caso de tener una ventaja adaptativa). Si los estudios de caracterización se llevan a cabo después de que la variante objeto de investigación se haya vuelto dominante y, en consecuencia, resulte difícil seleccionar casos de no variantes, para realizar comparaciones pueden utilizarse datos históricos, aunque estos pueden llevar a confusión debido a los cambios temporales en las estrategias de salud pública (por ejemplo, alteraciones en los marcos de investigación de casos y de rastreo de contactos o diferentes medidas de salud pública y sociales).

La OMS, en colaboración con asociados técnicos, ha elaborado varios protocolos genéricos normalizados de investigación epidemiológica denominados [Unity Studies](#). Esos estudios tienen como objetivo apoyar las medidas de salud pública y sociales a nivel nacional, promover la comparabilidad internacional de las investigaciones y superar las carencias en los conocimientos actuales sobre la pandemia de COVID-19. Varios de esos estudios pueden ser útiles en la investigación de nuevas variantes.

#### **Primeros casos (FFX)**

El objetivo principal de una investigación de primeros casos y sus contactos directos (FFX) consiste en proporcionar descripciones o estimaciones de:

- el cuadro clínico de la infección producida por el SARS-CoV-2 y la evolución de la enfermedad que causa;
- la tasa de infección secundaria y la tasa de ataque secundario del SARS-CoV-2 en contactos directos;
- el tiempo de generación de la infección por el SARS-CoV-2;
- la proporción de casos sintomáticos de COVID-19 (mediante rastreo de contactos y pruebas de laboratorio), y
- la detección de las posibles vías de transmisión.

La investigación puede tener la duración que el país que la lleva a cabo considere factible. El efecto de las nuevas variantes en los estudios en curso debería evaluarse caso por caso. Para identificar las nuevas variantes podrían seleccionarse retrospectivamente casos confirmados por laboratorio una vez que se disponga de los resultados de la secuenciación del genoma completo y se haya confirmado la secuencia de la variante o podrían utilizarse resultados característicos de pruebas diagnósticas (como la pérdida del gen de interés S en la prueba TaqPath, que sugieren la presencia de la variante alfa (B.1.1.7), o una RT-PCR específica de variante, si estuviera disponible). Otra opción es seleccionar casos sin conocer el linaje del virus y asignarlos a una cohorte de variante una vez que se disponga de los resultados de la secuenciación del genoma completo. El protocolo está disponible [aquí](#).

#### **Estudios de transmisión en los hogares**

Una investigación de transmisión en los hogares es un estudio prospectivo de todas las personas identificadas como contactos directos de casos confirmados por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Su objetivo es proporcionar información rápida y temprana sobre las características clínicas, epidemiológicas y virológicas del SARS-CoV-2. Debido al tiempo que se demora la recepción de los resultados de la secuenciación del genoma completo y su vinculación con información sobre linajes, los estudios



de transmisión en los hogares de variantes del SARS-CoV-2 se enfrentan a muchas de las mismas dificultades encontradas en los estudios FFX. Algunas posibles soluciones son: una selección razonable de los participantes basada en la ubicación, con una cohorte de la variante asignada una vez que los resultados de la secuenciación del genoma completo están disponibles; una selección de participantes basada en resultados característicos de pruebas diagnósticas, o una selección retrospectiva de casos de variantes, una vez que se dispone de los datos de la secuenciación del genoma completo. Además, debido al tiempo necesario para completar el estudio y la secuenciación genómica asociada, la utilidad de esos estudios puede ser tanto para documentar el mecanismo de cualquier cambio fenotípico como para documentar los cambios en sí.

Los objetivos principales de un estudio de transmisión en los hogares son proporcionar datos epidemiológicos clave para complementar y reforzar los resultados de los estudios FFX, incluidos datos sobre:

- la proporción de casos asintomáticos y sintomáticos;
- el periodo de incubación de la COVID-19 y la duración del periodo en que el virus puede infectar y liberarse de forma detectable;
- el tiempo de generación de la infección por SARS-CoV-2;
- los números reproductivos  $R_0$  y  $R$  del SARS-CoV-2;
- los factores de riesgo clínico de la COVID-19, la evolución clínica y la gravedad de la enfermedad;
- los subgrupos de población de alto riesgo;
- la tasa de infección secundaria y la tasa de ataque secundario de la infección por el SARS-CoV-2 en los contactos directos, y
- los patrones de solicitud de atención de salud.

La duración del proceso de recogida de datos, entre la inclusión de estos y la finalización de los protocolos de estudio disponibles públicamente, es de 28 días, aunque pueden obtenerse resultados iniciales en unos pocos días o semanas. Las etapas iniciales del diseño y aplicación del estudio pueden llevar algún tiempo y requieren muchos recursos. Se alienta a los países a generar capacidad, antes de que se detecten las variantes, para hacer frente a un gran aumento de la demanda en relación con la realización de esos estudios en los hogares. El protocolo está disponible [aquí](#).

Se ha publicado un ejemplo de un protocolo de estudio utilizado en los Estados Unidos de América y adaptado para el Brasil (36).

### 3. Notificación de datos de vigilancia de variantes del SARS-CoV-2

Intercambiar rápidamente información sobre las variantes del SARS-CoV-2 es una parte integral de la comprensión y el control correspondiente al ámbito mundial de este coronavirus. La OMS ha publicado una guía sobre la notificación de las variantes preocupantes y las variantes de interés (37).

Las principales medidas que deberían adoptar los Estados Miembros si detectan una variante de interés son:

- Informar a la OMS a través de los canales de notificación establecidos con sus oficinas en el país o en la región, con el fin de facilitar información sobre los casos causados por la variante de interés, por ejemplo: la persona infectada, el lugar y el momento de la infección, y otras características clínicas y de otra índole.
- Enviar secuencias completas consensuadas del genoma y de metadatos conexos a una base de datos accesible públicamente, como la [GISAID](#).
- Realizar estudios en el terreno para conocer mejor los posibles efectos de la variante de interés en las características epidemiológicas de la COVID-19, la gravedad de los síntomas que produce, la eficacia de las medidas sociales y de salud pública y otras cuestiones pertinentes.
- Realizar evaluaciones de laboratorio, o ponerse en contacto con la OMS para obtener apoyo para realizarlas, sobre el efecto de la variante de interés en los métodos de diagnóstico, las respuestas inmunitarias, la neutralización de anticuerpos u otras características relevantes.

Principales medidas para los Estados Miembros si se detecta una variante preocupante:

- Se requiere informar a la OMS de los primeros casos/conglomerados identificados en un Estado Miembro como asociados con cualquier variante preocupante, utilizando mecanismos del Reglamento Sanitario Internacional (RSI).
- Enviar secuencias completas del genoma y de metadatos conexos a una base de datos accesible públicamente, como la [GISAID](#).
- Si se dispone de capacidad suficiente, y en coordinación con la comunidad regional e internacional, realizar estudios sobre el terreno para conocer mejor los posibles efectos de la variante preocupante en las características epidemiológicas de la COVID-19, la gravedad de los síntomas que produce, la eficacia de las medidas sociales y de salud pública y otras cuestiones pertinentes.
- Realizar evaluaciones de laboratorio según la capacidad en el país, o ponerse en contacto con la OMS para obtener apoyo para realizarlas, sobre el efecto de la variante preocupante en los métodos de diagnóstico, las respuestas inmunitarias, la neutralización de anticuerpos u otras características relevantes.

En general, para todas las secuencias, se pide a los Estados Miembros que:

- Den a conocer las secuencias genómicas en bases de datos accesibles públicamente (por ejemplo la [GISAID](#)).
- Publiquen regularmente los resultados, incluida la información contextual sobre los casos.

- Informen a la OMS por conducto del mecanismo del RSI de los primeros casos/conglomerados que han sido identificados como asociados con una variante preocupante.
- Informen a la OMS de posibles nuevas variantes de interés o variantes preocupantes a través de los conductos/redes establecidos de la oficina de la OMS en el país y de las oficinas regionales
- Incluyan tantos detalles como sea posible para apoyar las evaluaciones (por ejemplo información clínica, sobre la persona, el lugar o el tiempo, y pruebas de los efectos fenotípicos).

Se recomiendan los siguientes indicadores para la presentación de informes nacionales y el intercambio internacional de cada variante de interés, variante preocupante y variante de interés nacional:

**Cuadro 6 Indicadores recomendados para la presentación de informes sobre variantes preocupantes y variantes de interés**

Etiqueta	Descripción	Método
<b>Fecha notificada a la OMS</b>	Fecha en que la cepa variante fue comunicada a la OMS a través de los conductos oficiales (como la notificación del RSI, el Sistema de Aviso de Emergencias y Respuesta o anuncios oficiales) o de una señal de vigilancia no oficial basada en eventos.	Pueden consultarse más arriba las diferencias entre la presentación de informes de variantes preocupantes y la de variantes de interés
<b>Fecha del primer caso en el país</b>	Fecha en que se notificó el primer caso de la cepa variante en el país (fecha de inicio si es posible, o fecha de confirmación de la secuenciación)	
<b>Método de cuantificación de la variante</b>	Muestreo de subconjunto de secuenciación del genoma completo o cribado con PCR selectiva	
<b>Número de variantes en muestras secuenciadas (numerador)</b>	Proporción de cepa variante identificada a partir del total de la muestra secuenciada	Eso también puede realizarse mediante una PCR selectiva: número de muestras positivas para PCR selectiva
<b>Número de muestras secuenciadas (denominador)</b>	Número de muestras secuenciadas	Si se realiza mediante PCR selectiva, este debería ser el número de casos examinados

La **prevalencia relativa de cada linaje** se calcula como el **número de secuencias de ese linaje (numerador)** dividido por el **número total de secuencias generadas en el marco de la vigilancia sistemática (denominador)** en la misma unidad de tiempo.

Aunque la presencia y prevalencia relativa de linajes virales con esas características tenga un valor significativo para la salud pública, es importante tener en cuenta también cómo encajan en el contexto epidemiológico más amplio. Por ejemplo, si la *proporción* de casos nuevos debidos a una determinada variante preocupante aumenta rápidamente, pero el recuento general de nuevos casos disminuye, la incidencia real a nivel poblacional de la variante preocupante puede no estar aumentando. Del mismo modo, si aumenta la incidencia general de casos, el número de casos debido a una variante preocupante puede estar aumentando incluso si su proporción disminuye.

## Anexo 1. Orientaciones vigentes sobre vigilancia y secuenciación del SARS-CoV-2 de diversos organismos

Autor	Título	Temas clave abordados	Laboratorio	Estudio	Política
OMS	<a href="#">Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública: orientaciones provisionales, 8 de enero de 2021</a>	Orientaciones para los responsables de formular políticas a nivel nacional y las partes interesadas sobre cómo maximizar los beneficios para la salud pública de la secuenciación genómica del SARS-CoV-2	x	x	x
OMS	<a href="#">Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health</a>	Guía de aplicación integral sobre la secuenciación del SARS-CoV-2 para aquellos que aplican programas de secuenciación	x		
OMS	<a href="#">Operational considerations to expedite genomic sequencing component of GISRS surveillance of SARS-CoV-2</a>	Orientaciones prácticas del SMVRG y otros laboratorios nacionales para ir más allá de la detección del virus y lograr la secuenciación genómica de materiales positivos del SARS-CoV-2 a partir de programas de vigilancia centinela.	x	x	
OMS	<a href="#">Weekly Epidemiological Update- Special Edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern</a>	Se especifican las definiciones de trabajo de las variantes de interés y variantes preocupantes. Se describe el apoyo de la OMS a los Estados Miembros y las medidas recomendadas para ellos con respecto a las variantes de interés y variantes preocupantes.		x	x
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos	<a href="#">How CDC is responding to SARS-CoV-2 variants globally</a>	Se destaca la respuesta mundial a la variante del SARS-CoV-2 de los CDC y se ofrecen actualizaciones continuas con nueva información.	x	x	
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos	<a href="#">Emerging SARS-CoV-2 Variants</a>	Se proporcionan actualizaciones científicas sobre nuevas variantes del SARS-CoV-2.	x	x	
ECDC/OMS EURO	<a href="#">Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants</a>	Se proporcionan métodos para detectar variantes	x	x	
ECDC	<a href="#">Sequencing of SARS-CoV-2- first update</a>	Orientaciones técnicas con directrices para la toma de decisiones sobre el establecimiento de capacidades de secuenciación. Se estudian tecnologías de secuenciación con un proceso de estandarización para analizar/comunicar resultados.	x		
ECDC	<a href="#">Detection and characterization capability and capacity for SARS-CoV-2 variants within the EU/EEA</a>	Se informa sobre las capacidades de secuenciación para detección y caracterización en los países de la UE y las dificultades encontradas, y se ofrecen recomendaciones.	x	x	
ECDC	<a href="#">Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA- first update</a>	Información sobre los riesgos de las variantes del SARS-CoV-2 y las opciones de respuesta de los países, con recomendaciones de política y medidas de salud pública y sociales.		x	x
ECDC	<a href="#">Risk Assessment: SARS-CoV-2- increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14<sup>th</sup> update</a>	Actualización del documento anterior con orientaciones adicionales para las medidas de salud pública y sociales y el despliegue vacunal.		x	x

ECDC	<a href="#">Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring</a>	Orientaciones sobre métodos y tamaños de muestra		x	
Genome Canada	<a href="#">CanCOGeN Interim Recommendations for Naming, Identifying, and Reporting SARS-CoV-2 Variants of Concern</a>	Contiene información sobre la nomenclatura de variantes y convenciones para su identificación y para informar de variantes preocupantes.	x		
OMS OPS	<a href="#">Orientaciones para la selección de muestras de SARS-CoV-2 para caracterización y vigilancia genómica de la OPS</a>	Se proporciona información a los países de la OPS sobre la respuesta de laboratorio al SARS-CoV-2, incluidos los criterios de muestreo para la caracterización y vigilancia genómica.	x	x	
Centros Africanos para el Control y la Prevención de Enfermedades	<a href="#">New SARS-CoV-2 variants in Africa</a>	Información para los países africanos sobre las variantes del SARS-CoV-2 en África y resumen de cómo las variantes preocupantes afectan a determinadas pruebas diagnósticas.	x		
APHL	<a href="#">Responding to the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic</a>	Se proporciona información actualizada continuamente y orientaciones de laboratorio para la COVID-19.	x		
Johns Hopkins Center for Health Security	<a href="#">Staying Ahead of the Variants: Policy Recommendations to Identify and Manage Current and Future Variants of Concern</a>	Se evalúa el estado de la vigilancia, secuenciación, caracterización de variantes del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos y se proporcionan recomendaciones para aumentar la capacidad de respuesta ante las variantes preocupantes.		x	x

## Anexo 2. Instrumentos/rastreadores de variantes/mutaciones

Se han puesto en marcha diversas iniciativas para rastrear y descubrir variantes y/o mutaciones del SARS-CoV-2 y sus efectos, como por ejemplo en el marco de las pruebas diagnósticas.

Nombre	Tipo de información	Nomenclatura	URL
<b>Linajes establecidos mediante nomenclatura PANGO</b>	Informe mundial de haplotipos del nuevo coronavirus con repertorios de propagación mundial, frecuencias, primera detección	Pango	<a href="https://cov-lineages.org/">https://cov-lineages.org/</a>
<b>CoVariants</b>	Mutaciones y variantes de interés/preocupantes y literatura relevante	Nextstrain	<a href="https://covariants.org/">https://covariants.org/</a>
<b>CovMT</b>	Mutaciones y variantes, con la atención centrada en las variantes críticas, línea de tiempo de las principales mutaciones del dominio de unión al receptor (clasificación GISAID)	GISAID	<a href="https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/">https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/</a>
<b>CoV-GLUE</b>	Base de datos de reemplazos, inserciones y deleciones de aminoácidos	Pango	<a href="http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/-/home">http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/-/home</a>
<b>BV-VRC</b>	Seguimiento de variantes preocupantes, con un navegador genómico	Pango	<a href="https://bv-brc.org/">https://bv-brc.org/</a>
<b>Portal de datos sobre la COVID-19 del ENA</b>	Conjuntos de datos relevantes con lecturas de secuencias virales sin procesar, secuencias de anfitrión, etc., e instrumentos de visualización en desarrollo	No procede	<a href="https://www.covid19dataportal.org/">https://www.covid19dataportal.org/</a>
<b>Informes sobre la situación de las mutaciones de Outbreak.info</b>	Informes de linaje de variantes preocupantes/de interés, incluida la visualización de mutaciones en el genoma y la comparación entre variantes, propagación mundial y prevalencia diaria	Pango	<a href="https://outbreak.info/situation-reports">https://outbreak.info/situation-reports</a>
<b>Instrumento de Viroscience Primer Check</b>	Instrumento de comprobación de cebadores	No procede	<a href="https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/">https://viroscience-emc.shinyapps.io/primer-check/</a>
<b>Pha4ge</b>	Protocolos de secuenciación e instrumentos de análisis	No procede	<a href="https://pha4ge.org/resources/">https://pha4ge.org/resources/</a>



### Anexo 3. Ejemplos de mutaciones clave comunes del SARS-CoV-2 en la proteína de la espícula y pruebas del efecto fenotípico asociado

Mutación clave	Dominio del riesgo para la salud pública	Efectos fenotípicos documentados hasta la fecha	Variante preocupante/variante de interés
<b>L452R</b>	<i>Transmisibilidad</i>	Podría aumentar la infecciosidad al estabilizar la interacción espícula-receptor de enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) y ha evolucionado independientemente en múltiples linajes (23)	<b>Variante preocupante</b> Gamma
	<i>Resistencia a los anticuerpos</i>	Reducción de la neutralización por plasma de convaleciente y anticuerpos monoclonales; específicamente, eludir la neutralización del anticuerpo que forma la base de bamlanivimab, un tratamiento de anticuerpo monoclonal específico (24)	<b>Variante de interés</b> Iota, Kappa, Lambda
<b>E484K</b>	<i>Transmisibilidad</i>	El aumento de la afinidad de enlace al receptor (ACE-2) y la unión pueden estabilizarse por la presencia de K417N. Tiene un profundo efecto en el desplazamiento del sitio principal de contacto entre el dominio de unión al receptor viral y las cadenas laterales de la ACE-2; La evolución <i>in vitro</i> para seleccionar una mayor unión al receptor ACE-2 dio lugar a las mutaciones S:E484K, S:N501Y y S:S477N entre las primeras seleccionadas (25,26)	<b>Variante preocupante</b> Alfa Beta Gamma
	<i>Resistencia a los anticuerpos</i>	Se ha notificado que E484K es una mutación resistente a un anticuerpo monoclonal que neutraliza el SARS-CoV-2; la combinación de E484K, K417N y N501Y (que se encuentran en B.1.351 y P.1) induce un cambio conformacional mayor que N501Y solo; mutación seleccionada cuando se cultivó el virus recombinante de la estomatitis vesicular/proteína S del SARS-CoV-2 en presencia de anticuerpos monoclonales generados por la vacuna (27,28)	<b>Variante de interés</b> Eta Iota Kappa
<b>N501Y</b>	<i>Transmisibilidad</i>	Aumento de la afinidad de enlace al receptor ACE-2. La evolución <i>in vitro</i> para seleccionar una mayor unión al receptor ACE-2 dio lugar a las mutaciones S:E484K, S:N501Y y S:S477N entre las primeras seleccionadas (25, 26, 29)	<b>Variante preocupante</b> Alfa Beta Gamma
	<i>Resistencia a los anticuerpos</i>	La aparición y evolución convergente y en curso de los linajes N501Y coincide con un cambio importante en el ámbito mundial en el panorama selectivo del SARS-CoV-2. Se desconoce la causa precisa de ese cambio selectivo, pero es evidente que pueden producirse aumentos en la seropositividad y/o la relajación de las medidas de prevención de la transmisión. Mutación seleccionada cuando se cultivó el virus recombinante de estomatitis vesicular/proteína S del SARS-CoV-2 en presencia de anticuerpos monoclonales generados por la vacuna (29)	<b>Variantes de interés</b>
<b>K417N</b>	<i>Resistencia a los anticuerpos</i>	En el estudio del repertorio de variantes resistentes se muestra que es una de las mutaciones que podrían eludir el reconocimiento por los anticuerpos; mutación seleccionada cuando se cultivó el virus recombinante de la estomatitis vesicular/proteína S del SARS-CoV-2 en presencia de anticuerpos monoclonales generados por la vacuna; combinación de E484K, K417N y N501Y (que se encuentran en B.1.351 y P.1) induce un cambio conformacional mayor que N501Y solo (25,27,30,31);	<b>Variante preocupante</b> Beta Delta Gamma
<b>P681H/R</b>	<i>Transmisibilidad</i>	Inmediatamente adyacente al sitio de escisión de la furina identificado en el sitio de enlace S1/S2. Mejora la infección sistémica y la fusión de membranas. En el estudio de pruebas funcionales, las espigas con mutaciones P681H y P681R se escinden de manera más eficiente, por lo que se plantea que tengan un papel en la mejora de la transmisibilidad y la patogenicidad (32,33)	<b>Variante preocupante</b> Alfa <b>Delta</b> Variante de interés Kappa

Referencias: [página web de la OMS sobre variantes](#), [página web de los CDC: mutaciones con efecto en los tratamientos por anticuerpos monoclonales](#), [covariantes](#) e [información sobre brotes](#)

## Referencias

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet [Internet]. 22 de febrero de 2020 [consultado el 21 de abril de 2021];395(10224):565–74. Disponible en: <https://www.ncbi>.
2. *Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern* - GOV.UK [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
3. *FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization* | FDA [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under>.
4. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [consultado el 3 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. GISAIID - Submission Tracker Global [Internet]. [consultado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gisaid.org/index.php?id=208>.
6. COVID-19 Genomic Epidemiology Toolkit | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/amd/training/covid-19-gen-epi-toolkit.html>.
7. *COVID-19: Stay-at-Home Restrictions* - Our World in Data [Internet]. [consultado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-stay-home-restrictions>.
8. Crits-Christoph A, Kantor RS, Olm MR, Whitney ON, Al-Shayeb B, Lou YC, et al. *Genome sequencing of sewage detects regionally prevalent SARS-CoV-2 variants*. MBio [Internet]. 23 de febrero de 2021 [consultado el 21 de abril de 2021];12(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio>.
9. Facultad de Medicina de la Universidad de Malawi. COVID-19 RESEARCH DISSEMINATION CONFERENCE. Blantyre;
10. Jahn K, Dreifuss D, Topolsky I, Kull A, Ganesanandamoorthy P, Fernandez-Cassi X, et al. *Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples*. medRxiv [Internet]. 9 de enero de 2021 [consultado el 21 de abril de 2021];2021.01.08.21249379. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.21249379>.
11. *Status of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus: Scientific brief*. 2020 [consultado el 21 de abril de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67854?locale=en&mode=full>.
12. *Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators* [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.aphl.org/programs/infectious\\_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx](https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/influenza/Influenza-Virologic-Surveillance-Right-Size-Roadmap/Pages/Influenza-Sample-Size-Calculators.aspx).
13. Calculadora de detección de variantes [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://covid-19.tacc.utexas.edu/dashboards/variants/>.
14. Makoni M. *Africa's \$100-million Pathogen Genomics Initiative*. The Lancet Microbe [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [consultado el 21 de abril de 2021];1(8):e318. Disponible en: [www.thelancet.com/microbe](http://www.thelancet.com/microbe).
15. Paul P, France AM, Aoki Y, Batra D, Biggerstaff M, Dugan V, et al. *Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, Diciembre 2020–Mayo 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 11 de junio de 2021 [consultado el 18 de junio de 2021];70(23):846–50. Disponible en: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s\\_cid=mm7023a3\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7023a3.htm?s_cid=mm7023a3_w).
16. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. *Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 22 de enero de 2021 [consultado el 27 de abril de 2021];70(3):95–9. Disponible en: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s\\_cid=mm7003e2\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm?s_cid=mm7003e2_w).
17. Gand M, Vanneste K, Thomas I, Van Gucht S, Capron A, Herman P, et al. *Deepening of In Silico Evaluation of SARS-CoV-2 Detection RT-qPCR Assays in the Context of New Variants*. Genes (Basilea) [Internet]. 13 de abril de 2021 [consultado el 21 de abril de 2021];12(4):565. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/565>.
18. Sater FA, Younes M, Nassar H, Nguewa P, Hamze K. *A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARS-CoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR*. [consultado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250048>.
19. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, et al. *Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host*. medRxiv [Internet]. 15 de enero de 2021 [consultado el 21 de abril de 2021];2021.01.10.20248871. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20248871>.

20. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. *Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host*. N Engl J Med [Internet]. 3 de diciembre de 2020 [consultado el 21 de abril de 2021];383(23):2291–3. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2031364>.
21. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. *Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer*. Cell. 23 de diciembre de 2020;183(7):1901-1912.e9.
22. *COVID-19 diagnostic testing in the context of international travel Scientific brief* [Internet]. 2020 [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-international\\_travel\\_testing-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-international_travel_testing-2020.1).
23. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Ikeda T, Seng Tan T, Ngare I, et al. *An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing 1 viral infectivity 2 3*. bioRxiv [Internet]. 5 de abril de 2021 [consultado el 22 de julio de 2021];2021.04.02.438288. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288>.
24. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. *The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity*. Cell [Internet]. 3 de septiembre de 2020 [consultado el 22 de julio de 2021];182(5):1284-1294.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>.
25. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dings AS, et al. *Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding*. Cell. 3 de septiembre de 2020;182(5):1295-1310.e20.
26. Schreiber G, Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, et al. *SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution parrots and predicts contagious mutation spread*. 5 de febrero de 2021 [consultado el 22 de julio de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-183310/v1>.
27. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. *Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition*. Cell Host Microbe. 13 de enero de 2021;29(1):44-57.e9.
28. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. *Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants*. Elife. 1 de octubre de 2020;9:1.
29. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, et al. *Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2*. bioRxiv [Internet]. 18 de febrero de 2021 [consultado el 22 de julio de 2021];2021.02.14.431117. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.431117>.
30. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. *SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape* [Internet]. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021 [consultado el 22 de julio de 2021]. p. 409–24. Disponible en: [www.nature.com/nrmicro](http://www.nature.com/nrmicro).
31. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. *mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants*. Nature. 2021;
32. Michael Rajah M, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Grzelak L, Planas D, et al. *B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion*. bioRxiv [Internet]. 11 de junio de 2021 [consultado el 22 de julio de 2021];2021.06.11.448011. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.448011>.
33. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Uriu K, Kosugi Y, et al. *SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity*. bioRxiv [Internet]. 19 de julio de 2021 [consultado el 22 de julio de 2021];2021.06.17.448820. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>.
34. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. *WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin* [Internet]. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021 [consultado el 21 de abril de 2021]. p. 1347–8. Disponible en: <https://www.nibsc.org/products/>.
35. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*. Science (80- ) [Internet]. 9 de abril de 2021 [consultado el 5 de mayo de 2021];372(6538):eabg3055. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>.
36. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharpure R, Laws RL, et al. *Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States*. Clin Infect Dis [Internet]. 16 de agosto de 2020 [consultado el 27 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454394>.
37. 20210225\_weekly\_epi\_update\_voc-special-edition [Internet]. [consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225\\_weekly\\_epi\\_update\\_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47\\_7](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225_weekly_epi_update_voc-special-edition.pdf?sfvrsn=1eacfa47_7).

## Nota de agradecimiento

En la elaboración del presente documento se consultó a las siguientes personas:

De la Organización Mundial de la Salud: Maya Allan, Brett Archer, Armanath Bapu, Lisa Carter, Jane Cunningham, Roger Evans, Daniel Feikin, Julia Fitzner, Masaya Kato, Biaukula Viema Lewagalu, Marco Marklewitz, Piers Mook, Minal Patel, Boris Pavlin, Richard Pebody, Emilie Peron, Mark Perkins, Olivier le Polain, Tika Ram, Lorenzo Subissi, Katelijn Vandemaele, Pushpa Ranjan Wijesinghe, Hattori Yuta, Judith Mandelbaum-Schmid

De la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Oficina Regional para las Américas de la OMS (AMRO): Paula Couto, Lidia Redondo, Angel Rodriguez, Gaetano Marrone, Juliana Leite, Jairo Andrea Mendez Rico

Grupo Consultivo Técnico sobre Epidemiología de la OMS

Grupo Consultivo Técnico sobre Evolución de los Virus de la OMS

Gestión de conflictos de intereses:

Todos los contribuyentes externos citados a continuación proporcionaron una declaración formal de interés según lo exige la política de la OMS. No se declararon conflictos de interés.

De los CDC de EE.UU. como parte del grupo de trabajo técnico conjunto:

Isaac Ghinai, Adam Mac Neil, Adam L. Cohen, Chris Murrill, Keegan Rudmann

De los CDC de África: Stephanie Saylor

De los CDC de Europa: Theresa Enkrich, Angeliki Melidou, Cornelia Adloch, Gaetano Marrone, Joana Gomes Dias, Benjamin Bluemel

Fundación Bill y Melinda Gates: Jordan Tappero, Georgina Murphy

Financiación: Fondos Internos de la OMS

La OMS sigue atentamente la evolución de la situación para detectar cualquier cambio que pueda afectar a las presentes orientaciones provisionales. Si apreciara algún cambio relevante, la Organización publicaría una nueva actualización. De lo contrario, el presente documento de orientaciones provisionales expirará dos años después de la fecha de su publicación.

© Organización Mundial de la Salud 2021. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/surveillance/variants/2021.1