

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE VALENCIA**

“San Vicente Mártir”

**SEGUIMIENTO DE LAS VARIANTES
DE SARS-CoV-2**

**TRABAJO FIN DE GRADO
PARA OPTAR AL TÍTULO
DE “GRADO EN
MEDICINA”**

Exponente:

Javier Sicilia Camarena

Directora:

María Dolores Ocete Mochon



D^a MARIA DOLORES OCETE MOCHÓN

AUTORIZA

A que el trabajo de fin de grado titulado “SEGUIMIENTO DE LAS VARIANTES DE SARS CoV-2” realizado bajo mi dirección durante el curso 2021/2022 por el alumno **D. JAVIER SICILIA CAMARENA** pueda ser presentado y defendido.

**MARIA
DOLORES|
OCETE|
MOCHON**

Firmado digitalmente por MARIA DOLORES|OCETE|MOCHON
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=MARIA DOLORES|OCETE|
MOCHON,
serialNumber=24156078Y,
givenName=MARIA DOLORES,
sn=OCETE MOCHON,
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2022.06.20 15:16:31 +02'00'

Valencia, a 20 de junio de 2022.





Agradecimientos:

A mi tutora la Dra. María Dolores Ocete Mochon, por su entusiasmo, compromiso e interés no solo en el trabajo sino también en mi último año universitario.

A mi familia, sobre todo a mis padres, por acompañarme en los buenos y malos momentos de la carrera.

A mi pareja por su apoyo constante en todo momento.

A la Universidad Católica de Valencia por formarme como médico.

A mis compañeros más cercanos de la carrera de medicina.



ÍNDICE

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN**
 - 2.1 Microbiología**
 - 2.2 Estructura**
 - 2.3 Clínica**
 - 2.4 Epidemiología**
 - 2.5 Variantes y olas pandémicas**
- 3. Hipótesis y Objetivos**
 - 3.1 Hipótesis**
 - 3.2 Objetivo principal**
 - 3.3 Objetivos específicos**
- 4. Material y métodos.**
 - 4.1 Diseño del estudio**
 - 4.2 Población**
 - 4.3 Análisis**
 - 4.4 Recogida de datos**
 - 4.5 Criterios de inclusión y exclusión**
 - 4.6 Aspectos éticos**
- 5. Resultados**
 - 5.1 Edad**
 - 5.2 Sexo**
 - 5.3 Variantes**
 - 5.4 Evolución de los casos de variantes en hospitalización distribuidos por Consultas externas, ingresados y servicio de urgencias**
- 6. Discusión**
 - 6.1 Límites del estudio**
 - 6.2 Datos generales**
 - 6.3 Variante alfa**
 - 6.4 Variante delta**
 - 6.5 Variante ómicron**
- 7. Conclusión**
- 8. Bibliografía**



INDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Variantes preocupantes del SARS-CoV-2

Tabla 2: mutaciones y características de las variantes

Tabla 3: Total de hombres y mujeres en el estudio

Tabla 4: total de casos distribuidos por edad

Tabla 5: Total de casos de variantes

Tabla 6: Variantes analizadas por edad del HG

Tabla 7: Porcentaje variante alfa por edad HG

Tabla 8: Porcentaje variante beta por edad HG

Tabla 9: Porcentaje variante delta por edad HG

Tabla 10: Porcentaje variante ómicron por edad HG

Tabla 11: Porcentaje por edad de cada variante del HG

Tabla 12: Variantes analizadas por edad del AP

Tabla 13: Porcentaje de cada variante por edad de AP

Tabla 14: Porcentaje por edad de cada variante de AP

Tabla 15: variantes distribuidas por genero del HG

Tabla 16: variantes distribuidas por genero del HG %.

Tabla 17: variantes distribuidas por genero de AP

Tabla 18: variantes distribuidas por genero de AP %

Tabla 19: afectación de la población por variantes en el tiempo en el HG.

Tabla 20: afectación de la población por variantes en el tiempo en el HG %

Tabla 21: afectación total de la población por variantes en el tiempo en el HG %.

Tabla 22: afectación de la población por variantes en el tiempo en Ap.



Tabla 23: afectación de la población por variantes en el tiempo en AP %.

Tabla 24: afectación total de la población por variantes en el tiempo en AP %.

Tabla 25: variantes por especialidad HG

Tabla 26: afectación de especialidades por variante HG

Tabla 27: comparación AP, C. ext. Y hospitalización y urgencias del HG



INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: eventos de importancia sobre el COVID-19

Figura 2: Imagen de microscopia electrónica de coronavirus

Figura 3. Árbol filogenético de las secuencias genómicas completas de SARS-CoV-2, SARSr-CoVs y otros betacoronavirus.

Figura 4: estructuras del COVID-19

Figura 5.- Genome architecture of SARS-CoV-2.

Figura 6.- Estructura del SARS-CoV-2 y organización de su genoma [40, 92, 93, 94].

Figura 7: sintomatología del COVID persistente

Figura 8: evolución de casos a lo largo del tiempo en España.

Figura 9: distribución población por especialidad.

Figura 10: Distribución población por variante

Figura 11: imagen de CFX96™ Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)

Figura 12: imagen de Allplex SARS-CoV-2 Variants

Figura 13: algoritmo allplex variant versión I

Figura 14: mutaciones en la proteína de la espícula.

Figura 15: ejemplificación del 69/70

Figura 16: algoritmo allplex variant versión II

Figura 17: algoritmo allplex variant versión I+II

Figura 18: algoritmo allplex variant versión VII

Figura 19: grafico de distribución de hombres y mujeres totales del estudio.

Figura 20: Grafico distribución de casos totales por edad.

Figura 21: Total del número de casos por tipo de variante.



Figura 22: distribución de las variantes por edades HG

Figura 23: distribución de las variantes por edades AP.

Figura 24: distribución de cada variante por género en el HG.

Figura 25: distribución de cada variante por género en AP

Figura 26: variantes a lo largo del tiempo de estudio en el HG.

Figura 27: variantes a lo largo del tiempo de estudio en el AP.

Figura 28: variantes por especialidad HG

Figura 29: comparación AP, HG y COVID y urgencias del HG



SIGLAS Y ABREVIATURAS

SARS-CoV: Síndrome respiratorio agudo-Coronavirus.

COVID19: Enfermedad de coronavirus aparecido en 2019.

MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio.

BatCoV: Coronavirus causado por murciélago.

ORF: marco abierto de lectura u open Reading frame en inglés.

nsp: proteína no estructural o en inglés no structural protein

TC: tomografía computarizada

PCR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

ARN: ácido ribonucleico

HGUV o HG: Hospital General Universitario de Valencia

AP: atención primaria externa al HG y el Hospital de Requena

UCI: Unidad de cuidados intensivos

C. ext: consultas externas del HG



1.Resumen:

Español:

Introducción: El SARS-CoV-2 es un virus ARN de la familia coronaviridae y que ha presentado múltiples mutaciones en los últimos años: alfa, delta, ómicron...

Objetivo: estudiar la evolución de las variantes a lo largo de la pandemia y su impacto en un hospital universitario.

Material y métodos: Se hizo un estudio retrospectivo de 3594 pacientes procedentes del hospital general universitario de valencia desde abril de 2021 hasta enero de 2022.

Resultados: El SARS-COV-2 afecto por igual a ambos sexos y tuvo mayor presencia en los pacientes mayores de 30 años. El servicio de atención primaria fue el que mas casos atendió a lo largo del periodo de estudio. La variante que más casos genero a lo largo del estudio la delta con un total de 2806 casos. La variante ómicron causo 55 casos de hospitalización, siendo la que más peso tuvo sobre esta. Las variantes alfa, beta y delta fueron las más representativas, suponiendo el 99´6% de los casos.

Conclusiones: Todas las variantes afectaban por igual a ambos sexos y tenían mayor presencia en la población adulta coincidiendo con la población general. Las variantes más prevalentes son alfa, delta y ómicron. La variante delta fue la de mayor presencia en población joven. La variante ómicron fue la de sintomatología más grave.

Ingles:

Introduction: SARS-CoV-2 is an RNA virus of the coronaviridae family and has presented multiple mutations in recent years: alpha, delta, omicron...

Objective: to study the evolution of the variants throughout the pandemic and its impact in an university hospital.

Material and methods: A retrospective study of 3,594 patients from the General University Hospital of Valencia was carried out from April 2021 to January 2022.



Results: SARS-COV-2 affected both sexes equally and had a greater presence in patients older than 30 years. The primary care service was the one that attended the most cases throughout the study period. The variant that generates the most cases throughout the study is the delta with a total of 2,806 cases. The omicron variant causes 55 cases of hospitalization, being the one that had the most weight on it. The alpha, beta and delta variants were the most representative, accounting for 99.6% of the cases.

Conclusions: All variants affect both sexes equally and have a greater presence in the adult population, coinciding with the general population. The most prevalent variants are alpha, delta and omicron. The delta variant was the one with the greatest presence in the young population. The omicron variant was the one with the most severe symptoms.



2. INTRODUCCIÓN:

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020 se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV. El 11 de febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2. Sin embargo, Jiang et al. han sugerido que se denomine como PARS (*pneumonia-associated respiratory syndrome*) y al nuevo coronavirus como PARS-CoV, para mantener la terminología utilizada en los dos anteriores coronavirus. Pero tras algunas discrepancias han sugerido designar a esta nueva enfermedad como TRAS (*transmissible acute respiratory syndrome*) y al virus como TRAS-CoV; sin embargo, esta designación no ha sido confirmada. Debemos pues considerar que nos encontramos frente a la tercera epidemia zoonótica causada por un coronavirus en el siglo XXI; por ello la OMS declaró el 30 de enero de 2020 que esta enfermedad era una emergencia internacional de salud para que todos los países se prepararan para la misma. (figura 1) (Cita (1 y 2))

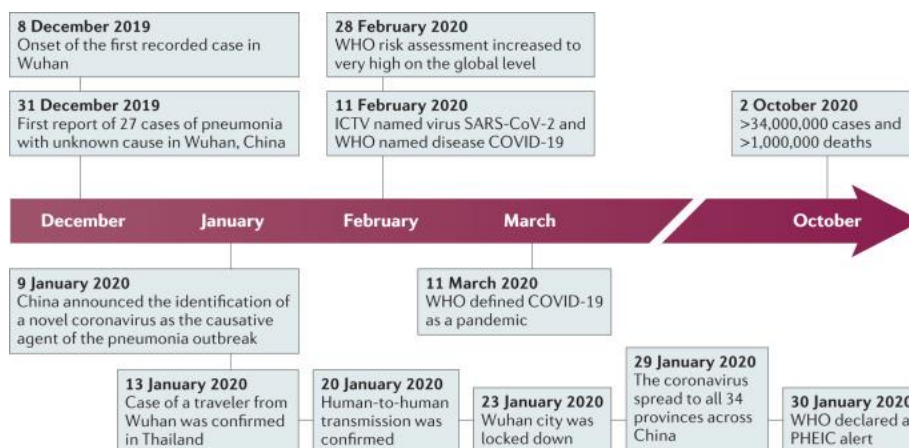


Figura 1: eventos de importancia sobre el COVID-19

2.1 SARS-CoV-2: Microbiología

El SARS-COV-2 o más comúnmente conocido como virus de la COVID-19, es un virus ARN monocatenario de polaridad positiva. SAR-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a Orden *Nidovirales*, Familia *Coronaviridae*, sub-familia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano.

El nombre de la familia *Coronaviridae* hace referencia a su forma característica de corona que presentan al verlos a través de un microscopio electrónico (Figura 1).

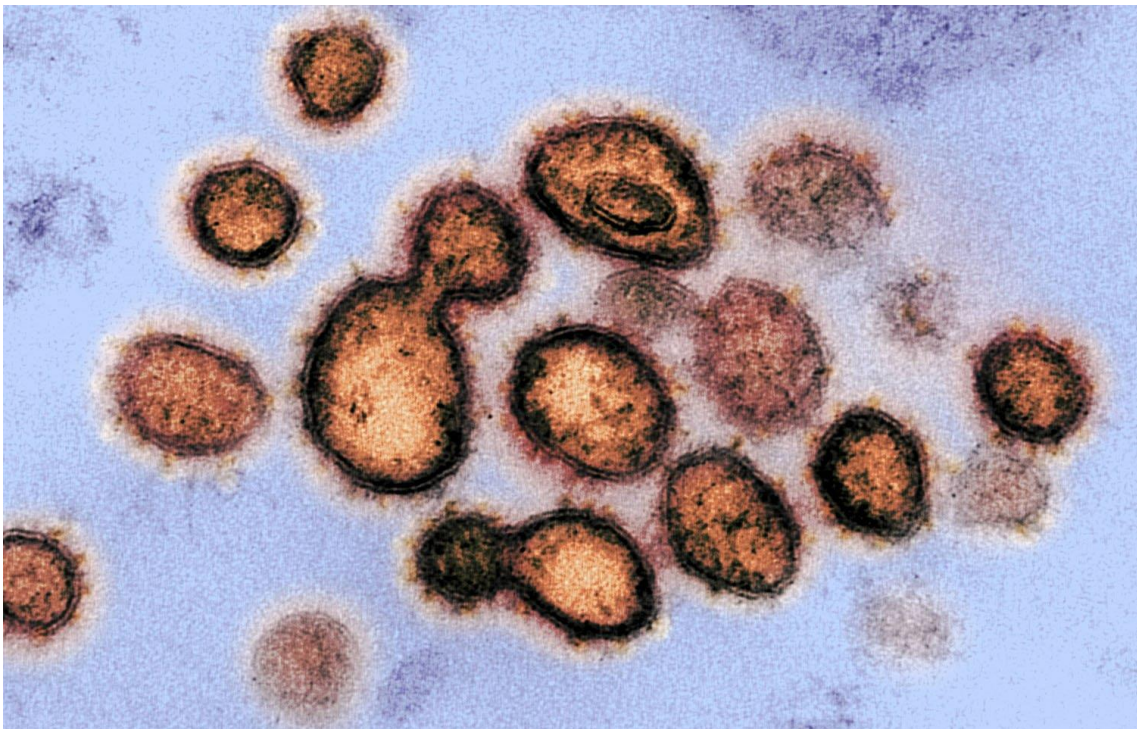


Figura 2: Imagen de microscopia electrónica de coronavirus

Se conoce la existencia de 4 géneros de coronavirus: Alfacoronavirus y Betacoronavirus que infectan mamíferos, causando infecciones respiratorias a humanos, gastroenteritis en



animales y los murciélagos suelen ser reservorios; Gammacoronavirus que afectan a las aves y Deltacoronavirus que afectan tanto mamíferos como aves.

Hay 7 tipos de coronavirus identificados que afectan al ser humano: cuatro de ellos que son HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 afectan específicamente al ser humano y los otros tres SARS-CoV, MERS-CoV y el SARS-CoV-2 son muy patógenos y provocan infecciones severas del tracto respiratorio inferior.

Se trata de un virus zoonótico y se sospecha que el SARS-CoV-2 tiene su origen en los murciélagos, ya conocidos como huéspedes naturales de CoV, debido a su similitud en secuencia con el BatCoV RaTG13 (96% de homología). Sin embargo, este origen aún no se ha podido comprobar.

Los coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero sus huéspedes naturales preferentes lo constituyen multitud de especies animales (mamíferos, aves), debiendo considerarse su infección humana como una zoonosis. Fueron descritos por primera vez en 1966 a partir de las secreciones nasales de un paciente con rinitis. Los incluidos en el grupo de los alfa-coronavirus como el 229E (1a) y el NL63 (1b) producen infecciones respiratorias leves o moderadas, mientras que algunos de los miembros del grupo beta-coronavirus como el OC43 (2a) y el HKU1 (2a) también producen este tipo de infecciones. Mientras que el resto de este subgrupo, como el SARS-CoV (2b) y el SARS-CoV-2 (2b) y el MERS-CoV (2c) son causantes de epidemias e infecciones respiratorias graves. Hasta 2019 se conocía la existencia de dos coronavirus que también habían infectado de forma epidémica a la población humana. El SARS-CoV apareció en 2002 en la provincia china de Guangdong y se extendió por todo el sudeste asiático. El último caso confirmado fue en septiembre de 2003. Este virus infectó a unas 8.000 personas y causó 774 fallecimientos (tasa de letalidad del 9,5%). Su índice de contagiosidad (R_0) presentó un valor de cerca de 4, lo que facilitó su rápida expansión.

En 2012 apareció en Oriente Medio un nuevo coronavirus que causó procesos respiratorios graves y que fue designado como MERS-CoV. En todos los casos en que está implicado este virus puede encontrarse un vínculo epidemiológico con la península arábiga, aunque un importante brote se exportó a Corea del Sur. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV sigue circulando en la actualidad y presenta una tasa de letalidad cercana al 35% y un R_0 no

superior a 1, y por ello no ha mostrado una capacidad de difusión excesiva, estando confinado a la zona geográfica de origen) (Cita 1 y 2)

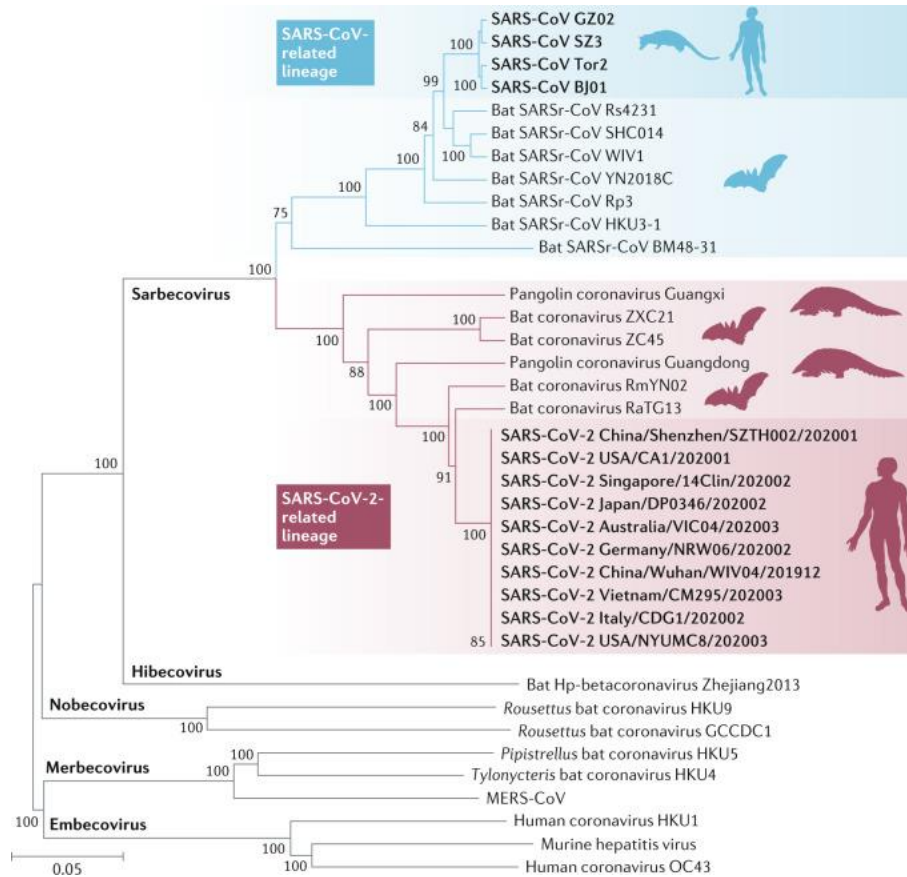


Figura 3. Árbol filogenético de las secuencias genómicas completas de SARS-CoV-2, SARSr-CoVs y otros betacoronavirus. La construcción se realizó mediante el método de unión de vecinos con el uso del programa MEGA6, calculándose los valores bootstrap a partir de 1.000 árboles. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) se agrupa con virus estrechamente relacionados en murciélagos y pangolines y, junto con el SARS-CoV y los coronavirus relacionados con el SARS de los murciélagos (SARSr-CoVs), forma los sarbecovirus. Las secuencias se descargaron de la base de datos GISAID y de GenBank. MERS-CoV, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

2.2 Estructura:

Este virus está formado por una cadena de ARN sencillo no segmentado envuelto por una capa de lípidos de los cuales surgen por toda su superficie unas puntas, responsables de esa



forma característica de corona de la familia Coronaviridae, que son la glicoproteína espiga S encargada de la unión y fusión al receptor ECA 2 del huésped.

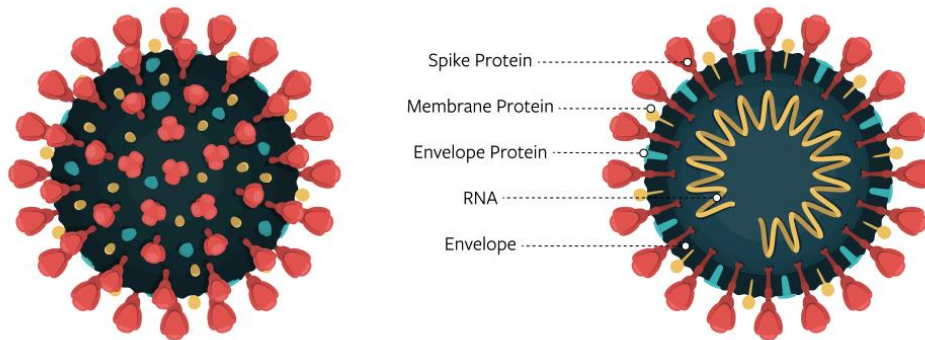


Figura 4: estructuras del COVID-19

El genoma del SARS-CoV 2 (Cita 3) tiene un tamaño aproximado de 30 kb. Su ARN consiste en: ORF1a, ORF1b, ORFS, ORFE, ORFM, ORFN, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF10 y ORF14. Cada uno de ellos presentan una función:

- ORF1a y b: corresponden a dos tercios del genoma que son traducidos en el retículo endoplasmático rugoso de la célula huésped en las proteínas pp1a y pp1ab, las cuales a través de la proteasa son escindidas nsp1-16. Son necesarios en la replicación del virus y en su adaptación a un nuevo huésped.
- ORFS, ORFE, ORFM, ORFN, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF14: componen el tercio del genoma restante. Son responsables de codificar cuatro proteínas estructurales esenciales, las glico-proteínas espiga S, las proteínas de membrana, las proteínas de envoltura y las proteínas de nucleocápside.
- ORF10: forma parte también del grupo anterior, pero como diferencia a día de hoy solo se ha podido localizar en células infectadas aunque se presupone que esta próximo al gen N.

Las 4 proteínas estructurales realizan cada una función propia:

- Proteína S de la espícula: se trata de una proteína transmembrana larga multifuncional, con un tamaño que varía entre 1.160 aminoácidos y 1400 aminoácidos. Se encuentra trimeros de viriones de superficie, siendo responsable de



la forma de corona que presenta. Es necesario para la entrada de partículas de viriones infecciosos en la célula mediante su interacción con receptores de la célula. Es capaz de inducir la respuesta inmune del huésped. Presenta dos subunidades, la S1 encargada de ayudar en la unión a los receptores y la S2 que realiza la fusión. Recientes análisis de la estructura de la proteína S del COVID-19 han revelado la existencia de 27 sustituciones de aminoácidos y 1.273 estiramientos de aminoácidos. La comparación de secuencias ha detectado 17 cambios no sinónimos entre secuencias anteriores de SARS-COV 2 y las obtenidas posteriormente de SARS-COV. Al ser cambios ya observados en familias de Cluster, lo cual indica que esa evolución viral se produce durante la transmisión persona a persona.

- Proteína M de la membrana: es la proteína más abundante presentes en las partículas del virión. Se une a la nucleocápside actuando como un organizador de la forma del coronavirus. La estructura viral se mantiene por interacciones M-M.
- Proteína E de la envoltura: es la proteína estructural más pequeña. Multifactorial, participando en procesos de patogénesis, unión y liberación del virus. Su ausencia causa alteraciones en la virulencia del coronavirus por cambios de tropismo y morfología.
- Proteína N de nucleocapside: Presenta múltiples funciones, entre ellas facilitar las interacciones de la proteína M durante la unión del virión y mejorar la eficiencia de transcripción del virus. En comparación al SARS-COV, la proteína N del SARS-COV 2 presenta 5 mutaciones de aminoácidos.

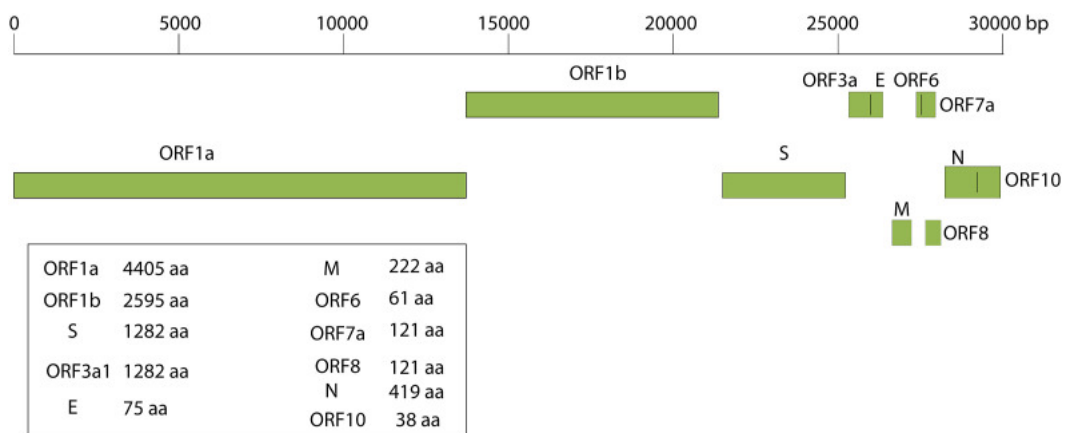




Figura 5.- Genome architecture of SARS-CoV-2. ([Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 29; 538: 88–91](#). Published online 2020 Nov 6. doi: [10.1016/j.bbrc.2020.10.102](#))

También presenta 16 proteínas (Figura 4) no estructurales que son nsp1-16, estas tienen un papel importante en la replicación viral (cita 4). En comparación al SARS-COV estas proteínas presentan una proteína 8b más larga, 3b más corta y la ausencia de 8a. Cada una de ellas presenta un papel distinto:

- nsp1: Promueve la degradación de ARNm celular y bloquea la traducción de células huésped, bloqueando la respuesta natural innata.
- nsp2: Función exacta desconocida, relacionada con las proteínas.
- nsp3: Proteína transmembrana larga, multi dominios, con múltiples funciones: dominios Ubl1 y Ac interactúan con la proteína N, ADRP promueve la expresión de citoquinas, dominio PLPro/deubiquitinasa escinde la poliproteína viral y bloquea la respuesta inmune innata del huésped, dominios Ubl 2, NAB, G2M, SUD e Y tienen funciones desconocidas.
- nsp4: Proteína andamio transmembrana, importante para presentar adecuadas estructuras DMVs.
- nsp5: Mpro, escinde poliproteína viral.
- nsp6: Proteína andamio transmembrana.
- nsp7: Forma complejos hexadecaméricos junto a nsp8, puede actuar como primasa o como ayudante para la ARN polimerasa.
- nsp8: Forma complejos hexadecaméricos junto a nsp7, puede actuar como primasa o como ayudante para la ARN polimerasa.
- nsp9: Unión de ARN con proteína fosfatasa.
- nsp10: Cofactor de nsp14 y 16, con los que forma heterodímeros y estimula la actividad de ExoN y 2-O-MT.
- nsp11: Relacionado nsp10, parte de un mecanismo de traducción.
- nsp12: Replicación enzimática, ARN dependiente de ARN polimerasa.
- nsp13: ARN helicasa, 5´trifosfatasa.
- nsp14: N7 Mtase y exoribonucleasa 3´-5´, EXON; N7 Mtase añade 5´cap a ARNs viral y EXON es importante en la corrección del genoma viral.

- nsp15: Endoribonucleasa viral, NendoU.
- nsp16: 2'-O-MT, protege al ARN viral de ser reconocido por MDA5.

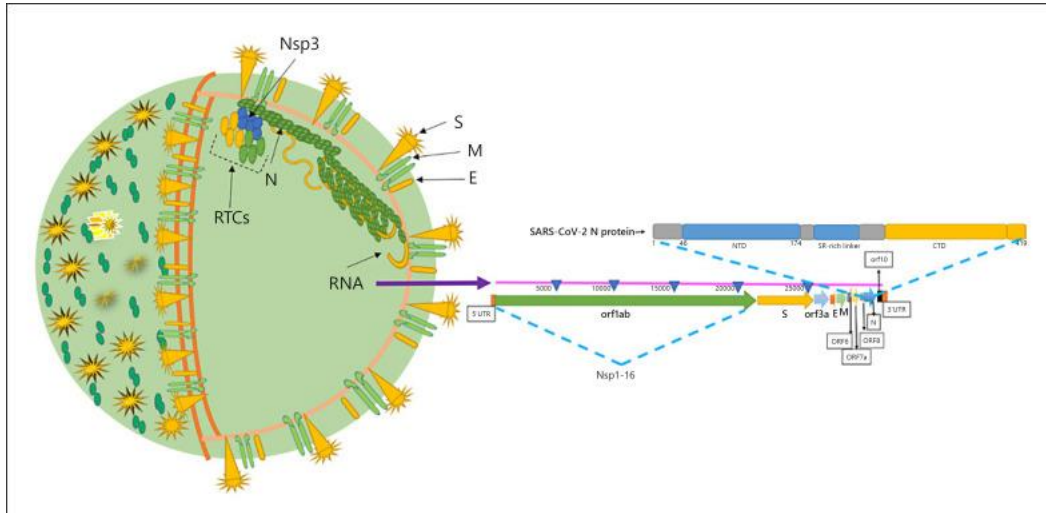


Figura 6.- Estructura del SARS-CoV-2 y organización de su genoma [40, 92, 93, 94]. La proteína N es un importante facilitador de la replicación viral dentro de las células del huésped, donde interactúa con el ARN viral durante la replicación para formar el virión después de unirse a la Nsp3 de las RTC. El ARN también interactúa con las proteínas M a través de N. Las RTCs facilitan la replicación del ARN viral. SARS-CoV-2, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo-2; RTC, complejo de replicación-transcripción; Nsp, proteína no estructural; S, espiga, E, envoltura; M, matriz; EM, microscopía electrónica.

2.3 Clínica:

La enfermedad causada por el SARS-COV 2 es menos patógena que la del SARS-COV, lo cual se relaciona con 380 sustituciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos identificadas las cuales diferencian a estos dos tipos, pero presenta una mayor capacidad de transmisión. El periodo de incubación media del COVID-19 es de 6´4 días, siendo lo normal entre 2 y 11 días. Su severidad es mayor en grupos de personas con una edad superior a 50 años.



Entre los síntomas del COVID-19 encontramos fiebre, tos, mialgia, fatiga y más raramente dolor de cabeza, hemoptisis y diarrea, además de relacionarse con neumonía y síndrome de distrés respiratorio.

El SARS-CoV 2 invade el parénquima pulmonar, provocando una inflamación intersticial del pulmón, hecho que se ha comprobado por TC, que inicia en un lóbulo y que se expande a los demás posteriormente. La biopsia de pulmón demostró la presencia de síndrome de distrés respiratorio, daño alveolar difuso, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina.

Se observó que los pacientes infectados por SARS-CoV suelen presentar linfocitopenia que puede o no ir acompañada de anomalías en los leucocitos. El grado de linfocitopenia es indicativo de pronóstico de la infección, al descubrirse que está relacionado positivamente con el grado de severidad de la enfermedad. También se relaciona con el grado de severidad de la infección por COVID-19 con los valores de albumina, lactato deshidrogenasa, PCR (proteína C reactiva), linfocitos (%) y neutrófilos (%).

La elevación de los neutrófilos se relaciona con la inflamación y el daño miocárdico. Otro marcador que se eleva igual que en otras infecciones es la trombina, relacionada con la activación de la coagulación, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina y esta es degradada dando lugar al dímero D. La activación en exceso de la coagulación produce daño tisular, se asocia al fenómeno trombotico y empeora la situación de las personas con sepsis.

El COVID-19 presenta una serie de complicaciones asociadas: el síndrome de distrés respiratorio agudo, el cual es la complicación más grave posterior al inicio de la disnea; cardíacas, como arritmias, shock, cardiomiopatía; tromboembolismo pulmonar; accidente cerebrovascular; respuesta inflamatoria excesiva; fallo renal; fallo multiorgánico.

Dentro de la población existen múltiples grupos que presentan un mayor riesgo de sufrir una sintomatología más grave y complicada o bien tienen la posibilidad de que afecte a su enfermedad o situación actual. Algunos de estos casos son:

- Cáncer: se relacionan con la posibilidad de sufrir una infección más grave, aunque entre todos los tipos de cáncer hay algunos más peligrosos en ese sentido como por ejemplo la leucemia que afecta a las células inmunes.



- Enfermedades pulmonares crónicas: al tratarse de una infección que afecta al parénquima pulmonar el presentar enfermedades como EPOC, asma moderado o grave, hipertensión pulmonar...supone un gran riesgo de padecer una sintomatología grave durante el COVID-19.
- Inmunodeprimidos: ya sea por enfermedad o por tratamientos inmunosupresores este grupo presenta un mayor riesgo de enfermedad grave, debido a esto se suele tener mayor cuidado a la hora de la prevención, diagnóstico y tratamiento en ellos.
- Embarazo: el estar embarazada o haberlo estado recientemente supone un riesgo para la madre, debido a los cambios de su cuerpo, de presentar una sintomatología más grave, y a su vez puede generar complicaciones en el embarazo como por ejemplo partos prematuros o riesgo de que el bebe nazca muerto.
- Mayores de edad: las personas mayores, especialmente aquellas con comorbilidades, presentan un mayor riesgo de hospitalización y muerte.

No existe un tratamiento específico para el COVID-19, pero si que hay una serie de fármacos recomendados que se mantienen bajo estudio para comprobar su efectividad:

- Remdesivir.
- Lopinavir/ritonavir.
- Cloroquina/hidroxicloroquina.
- Tocilizumab.
- Sarilumab.
- Ruxolitinib.
- Siltuximab.
- Baricitinib.
- Anakinra.
- Interferon Beta-1B y Alfa-2B.

Parte de la población que sufrió de COVID-19, ya fuesen casos graves o leves, presentaron sintomatología recurrente o persistente durante semanas o meses. A este suceso se le ha denominado COVID persistente. La sintomatología es muy numerosa y variada, requiriendo de un tratamiento multidisciplinar de la misma.



Aparato/Sistema	Síntomas
Sistémicos	Cansancio, fiebre, debilidad, sofocos, sudoración, exacerbación tras el esfuerzo
Neurológicas	Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, "niebla mental", alteraciones del lenguaje, alteraciones de la sensibilidad (parestesias), trastornos del sueño, cefaleas, gusto y olfato, alucinaciones.
Psiquiátricas	Ansiedad, bajo estado de ánimo, depresión.
Cardiovasculares	Ritmo cardiaco, presión arterial, varices, trombos, dolor torácico
Dermatológico	Picores, urticaria, exantemas, cambios en piel y uñas, alopecia
Gastrointestinales	Molestias, reflujo, intestino irritable, anorexia, diarrea
Pulmonar/respiratorio	Disnea, tos seca, estornudos, alteraciones saturación de oxígeno
Otorrinolaringológicos y oftalmológicos	Parálisis facial, ojos secos, visión borrosa, dolor de garganta, disfonía, acúfenos.
Reproductivos, genitourinarios y endocrinos	Alteraciones menstruación, relaciones sexuales, función urinaria, diabetes
Inmunológicos y autoinmunes	Aparición de nuevas respuestas inmunes o aumento de las existentes
Musculoesquelético	Dolores osteomusculares y articulares, presión torácica

Figura 7: sintomatología del COVID persistente

La clínica generada por el COVID-19 ha sido muy similar entre todas las variantes, aunque por lo general cada nueva variante resultaba más leve clínicamente. Este hecho puede deberse a la manera de mutar del COVID-19, su adaptación al ser humanos y a su vez al hecho de la vacunación que se ha ido produciendo desde el año 2021.

En la actualidad existen diversos estudios investigando sobre la efectividad de la vacuna y sus dosis de refuerzo. El CDC presenta algunos estudios en los que la vacunación redujo la posibilidad de una hospitalización debido a una sintomatología grave, redujo la sintomatología básica provocando que fuera más leve y a su vez generó resistencia frente a una posible reinfección en personas que ya lo habían padecido.

2.4 Epidemiología:

La fuente primaria de la infección por SARS-CoV 2 se conoce que es de origen animal, pero se desconoce el reservorio originario, sospechándose de un murciélago.

La principal fuente de transmisión de humano a humano del COVID-19 se encuentra en las gotas, siendo estas partículas grandes con un diámetro > 5 µm producidas al toser, escupir y estornudar y a veces visibles para el ojo humano, que son capaces de desplazarse 1 o 2 metros



hasta llegar a una superficie, aunque pueden llegar a recorrer una mayor distancia en presencia de ventilación, de una expulsión forzosa y en algunas condiciones ambientales como de humedad.

El SARS-CoV2 también puede transmitirse por contacto directo persona a persona, por ejemplo, mediante saliva, o indirecto, compartiendo vaso, suele ocurrir cuando una mano contaminada entra en contacto con membranas mucosas generalmente de la cara.

Las gotas de menor tamaño conocidas como aerosoles, con un diámetro $< 5 \mu\text{m}$, se consideran también una fuente de infección. Estos se producen en los pulmones y son expulsados por ejemplo al hablar o respirar. Diversas guías indican la necesidad de la precaución a la hora de realizar procesos generadores de aerosoles en el cuidado del paciente COVID-19 como la intubación, ya que se consideran situaciones de gran riesgo de transmisión.

Se estudio la posibilidad de transmisión vía fómites al observar la capacidad del virus de permanecer en algunas superficies pasadas 24, 48 y hasta 72 horas. Este tiempo de permanencia varía mucho según la temperatura ambiente y el material en que se encuentre, siendo por ejemplo el plástico una de las mejores superficies para mantenerse. No se ha podido describir un caso causado únicamente por fómites debido a que las personas que entran en contacto con superficies infectadas también entran en contacto con personas enfermas.

El periodo infectivo en caso de infección leve sucede sobre todo en la primera semana en que presenta síntomas, empezando un par de días antes y terminando generalmente a los seis días. En caso de una infección más grave se considera que este periodo de tiempo es mayor y es más fácil que se transmita. Se considera que el virus no es infectivo cuando presenta cargas virales menores a 10^5 copias RNA por torunda.

Como primeras medidas de protección frente a las características antes descritas el uso de mascarilla, la promoción de la higiene y el evitar generar o estar en grandes multitudes supusieron las primeras medidas de protección frente a la infección. Esto se vio seguido de un periodo de confinamiento con el objetivo de reducir la transmisión y el número de contagios.



Con la entrada de la vacunación frente al COVID-19 en el año 2021 se redujo la posibilidad de contraer la enfermedad o bien de sufrir una sintomatología más grave, hecho que supuso una relajación en las medidas más severas tomadas como prevención. Esta reducción de las medidas junto a la aparición de variantes, frente a las cuales la vacuna no presentaba tanta efectividad, causaron repuntes en el número de contagios. Estos hechos llevaron al planteamiento de la introducción de dosis adicionales de vacuna como medida de protección y reducción del riesgo.

La introducción de la vacunación también supuso un cambio en la población a la que afectaba en España el COVID-19, presentando en inicios de la pandemia una mayor afectación en mayores de 50 años y a partir de finales de 2020 e inicios de 2021 la población más afectada comenzó a ser más joven. Estos datos coincidían con el inicio de vacunación en mayores de 50 años, pero la ausencia de la misma en las poblaciones más jóvenes. Si bien la población mayoritariamente infectada se modificó, la mortalidad no sufrió una gran variación.

2.5 Variantes y olas pandémicas:

La aparición de un nuevo coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), y, más recientemente, la evolución independiente de múltiples variantes del SARS-CoV-2 ha generado un renovado interés por la evolución de los virus y la transmisión entre especies. Aunque se especula que todos los coronavirus humanos conocidos (HCoV) se originaron en los animales, se sabe muy poco sobre su historia evolutiva y los factores que permiten que algunos CoV coexistan con los humanos como infecciones poco patógenas y endémicas (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), mientras que otros, como el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 han evolucionado para causar enfermedades graves. En esta revisión, destacamos los orígenes de todos los HCoVs conocidos y mapeamos las mutaciones positivamente seleccionadas dentro de las proteínas del HCoV para discutir la trayectoria evolutiva del SARS-CoV-2. Además, se discuten las mutaciones emergentes dentro del SARS-CoV-2 y las variantes de interés (VOC), junto con resaltar el impacto demostrado o especulado de estas mutaciones en la transmisión del virus, la patogenicidad y la neutralización por la inmunidad natural o mediada por la vacuna. (Cita 7)



La evolución del SARS-CoV-2 y el aumento de las variantes preocupantes

Una tendencia mencionada en todos los HCoVs es la selección positiva de residuos dentro de la RBD, que facilita las interacciones con las proteínas celulares del huésped, proporcionando un objetivo crucial para la respuesta inmune del huésped. En consecuencia, el RBD del SARS-CoV-2 está evolucionando rápidamente, dando lugar a nuevas variantes. Las variantes del SARS-CoV-2 asociadas a una mayor transmisibilidad, a una virulencia alterada o a la capacidad de escapar a la inmunidad natural mediada por la infección y la vacuna o a las pruebas de diagnóstico actuales se denominan Variantes de Preocupación (VOC; Tabla 1).

Tabla 1: Variantes preocupantes del SARS-CoV-2

Variant	Mutations of interest	Clade	Date of emergence	First detection in human population	Country of likely origin
B.1.1.7 (VOC2020 12/01, 501.V1, Alpha)	S: 69-70del S: Y144del S: N501Y S: D614G S: P681H	GRY	September, 2020	December, 2020	United Kingdom
B.1.351 (501.V2, Beta)	S: K417N S: E484K S: N501Y S: D614G S: A701V	GH	October, 2020	December, 2020	South Africa
P.1 (501.V3, Gamma)	S: K417T S: E484K S: N501Y S: D614G	GR	July, 2020	January, 2021	Brazil
B.1.617.2 (Delta)	S: L452R S: T478K S: D614G S: P681R	G	October, 2020	December, 2020	India

Los nombres de las variantes se basan en la clasificación de Rambaut et al. [347]. Otros nombres de uso común se mencionan entre paréntesis. Las mutaciones mencionadas aquí son mutaciones no sinónimas que se especula que confieren algún significado funcional. Estas variantes contienen otras mutaciones que también pueden contribuir a las ventajas virales [89, 99-101]. Se puede acceder a información actualizada sobre las VOC del SARS-CoV-2 a través del recurso GISAID (<https://www.gisaid.org>). Las fechas de aparición se basan en análisis retrospectivos. S, espiga. del, delección

A lo largo de estos dos años en que se ha convivido con el SARS-CoV 2 este se ha ido modificando, generando diversas mutaciones con características distintas a la cepa original. Estas mutaciones se producen por cambios en el código genético durante la replicación del genoma.



En un inicio las variantes se denominaban con el gentilicio del país donde eran localizadas y posteriormente se les denominó con una letra griega, por ejemplo, la variante inglesa actualmente se conoce como variante inglesa o alfa en la actualidad.

El CDC las ha clasificado en 4 tipos:

- VBM o variante bajo monitoreo: aquellas que causaron un impacto sobre las contramedidas médicas que fueron aplicadas o que generaron casos graves, pero que ya no se detectan o circulan a niveles muy bajos.
- VOI o variantes de interés: presentan marcadores genéticos específicos que causan cambios en la unión al receptor, disminución de la neutralización por los anticuerpos generados contra una infección anterior o la vacunación, menor eficacia de los tratamientos, el posible impacto del diagnóstico, o el aumento pronosticado en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad.
- VOC o variantes de preocupación: aquellas con mayor transmisibilidad, casos más graves, reducción de la neutralización por los anticuerpos producidos por la vacuna o infección previa, menor efectividad de vacunas y tratamientos y fallas en el diagnóstico.
- VOHC o variantes con grandes consecuencias: aquellas en que las medidas anteriormente tomadas con otras cepas previas apenas resultan eficaces.

Hay una gran variedad de variantes, pero aquellas que han resultado de interés para la salud pública en España son las siguientes:

- B.1.1.7 o alfa: mutaciones de mayor importancia en N501Y, P681H, A540D y la delección de los aminoácidos 69-70 y de Y144. Presenta una mayor transmisibilidad y mayor letalidad. Ligera reducción en la efectividad de la vacuna. VOC.
- B.1351 o beta: mutaciones de mayor importancia en E484K, N501Y, K417N, L18F, A701V y la delección de ORF1b. Mayor transmisibilidad. La vacunación y la inmunidad adquirida tras infección poco eficaces. VOC.
- P1 o gamma: mutaciones de mayor importancia en S: N501Y, E484K, K417T y delección de ORF1b. Mayor transmisibilidad. Ligera resistencia a la vacunación. VOC.



- B.1.617.2 o delta: mutaciones de mayor importancia en L452R y P618R. Aumento de la transmisibilidad y posible incremento de la gravedad. Ligera disminución de la efectividad vacunal. VOC.
- B.1.427/B.1.429 o épsilon: presenta dos líneas diferentes, la B.1.427 cuya mutación mas importante es en L425R y la B.1.429 con mutaciones importantes en L425R, S13I y W152C. Mayor transmisibilidad. Reducción moderada o elevada de la efectividad de la vacunación. VOI.
- P.2 o zeta: mutación importante en E484K. Posible reducción de la efectividad de la vacuna y anticuerpos. VOI.
- B.1525 o eta: mutaciones importantes en E484K, F888L, Q677H y delección de los aminoácidos 69-70. Posible reducción de la efectividad de la vacuna y anticuerpos. VOI.
- B.1.617.1 o kappa: mutaciones importantes en L452R, P618R y E484Q. Aumento de la trasmisibilidad. Reducción de la efectividad de la inmunidad. VOI.
- C.37 o lambda: mutaciones importantes en L452Q, G75V, T76I, F490S, D614G y T859N. Aumento de la transmisibilidad. VOI.
- B.1.1.7 con E484K: mutaciones y características similares a B.1.1.7 y E484K, relacionándose la mutación E484K con un aumento a la resistencia frente a la vacunación e incrementando la afinidad con el receptor hACE2. VOI
- B.1.621 o mu: mutaciones de mayor importancia en R346K, E484K y N501Y. Menor eficacia de la resistencia inmune frente a ella. Posible aumento de la transmisibilidad. VOI.
- B.1.1529 u ómicron: mutaciones en E484A, K417N, N440K, G446S y S477N entre otras. Incremento de la transmisibilidad. Reducción de la gravedad. Posible mayor reinfección. Reducida eficacia de la inmunidad y vacunas frente a esta. VOC.
- B.1.1529.2 u ómicron BA.2: presenta mutaciones similares a la ómicron, aunque se aprecian diferencias como la ausencia de la delección 69/70 en el gen s, lo cual dificultad diferenciarla durante la PCR, o la presencia de mutaciones extra en L452Q. Incremento de la transmisibilidad. Mayor reinfección en un corto periodo de tiempo. Reducida eficacia de la inmunidad y vacunas frente a esta. VOC.



Todas estas variantes no han aparecido al mismo tiempo, sino que han ido apareciendo paulatinamente. Siendo las VOC las de mayor interés, podemos observar la aparición en el tiempo de las diversas variantes:

- Diciembre de 2019 primeros casos de neumonía en Wuhan.
- Septiembre de 2020 primeras muestras documentadas de variante Alpha en Reino Unido.
- Mayo de 2020 primeras muestras documentadas de variante beta en Sudáfrica.
- Octubre de 2020 primeras muestras documentadas de variante delta en India.
- Noviembre de 2020 primeras muestras documentadas de variante gamma en Brasil.
- Noviembre 2021 primeras muestras documentadas de variante ómicron en varios países.

	ALFA	BETA	GAMMA	DELTA	OMICRON	OMICRON BA2
FECHA	Sep 2020	Mayo 2020	Nov 2020	Oct 2020	Nov 2021	Nov 2021
LUGAR	Reino Unido	Sudáfrica	Brasil	India	Múltiples países	Sudáfrica
MUTACIONES	N501Y P681H A540 D	E484K N501Y K417N	N501Y E484K K417T	L452R P618R	E484A K417N N440K	L452Q
TRANSMISIÓN	↑	↑	↑	↑	↑	↑
LETALIDAD	↑	↓	↓	↓	↓	↓
EFFECTO VACUNA	↓	↓↓	↓	↓	↓	↓
GRAVEDAD	↑	↓	↓	c	↓	↓

Tabla 2: mutaciones y características de las variantes



Algunas de estas variantes a su vez han sido responsables de las llamadas olas pandémicas, periodos de tiempo en los cuales se ha producido un gran incremento de casos y que duran hasta que el virus está bajo control y la cantidad de casos se ha visto reducida, pudiendo producirse una segunda, tercera, cuarta... ola si se da un crecimiento sostenido de los casos. El COVID 19 ha presentado diversas olas:

- Primera ola: el COVID-19 inicial es el responsable de esta primera ola.
- Segunda ola: la variante 20A.EU1 se convierte en la principal responsable de los casos.
- Tercera ola: la variante alfa se considera la principal responsable de esta ola, aunque coincidió en tiempo junto a otras variantes como la beta o la delta.
- Cuarta ola: se genera un repunte en los casos de alfa acompañada del resto de variantes.
- Quinta ola: la variante delta comienza a superar a la alfa en número de contagios, esta última comienza a descender en número de casos.
- Sexta ola: la variante ómicron se convierte en la predominante.

En España la primera ola inicia en marzo de 2020, habiendo existido unos primeros casos ya en febrero los cuales se consideraron neumonías u otras enfermedades, llevando a realizar una cuarentena durante varios meses. Esta cuarentena fue retirada durante el inicio del verano de 2020, el 21 de junio. Al terminarse el verano y probablemente por la mayor libertad que presentaba la población se produjo una segunda ola desde septiembre hasta noviembre de 2020 aproximadamente. El 27 de diciembre de 2020 se inicia la vacunación en España. De cara a las fiestas navideñas se recrudecieron las normativas para evitar mayores riesgos en estas fechas, pese a ello al finalizar estas en enero de 2021 se produjo una tercera ola que tuvo su final en febrero de ese mismo año. La cuarta ola se produce en abril de 2021, siendo una ola con muchos menos casos probablemente debido a la protección que parte de la población presentaba gracias a las vacunas. La quinta ola se produce durante el verano de 2021, entre julio y septiembre, presentando esta también un menor número de casos como fue en la cuarta ola. Con el paso de las olas y la comprobación de la eficacia de las vacunas las medidas restrictivas que aún se mantenían para la población se reducen, permitiendo por ejemplo el no usar las mascarillas en la calle si estabas solo. La sexta ola

llega en diciembre de 2021 y dura hasta febrero de 2022, siendo la ola con el pico más alto de casos que ha habido en todas las olas hasta ahora.

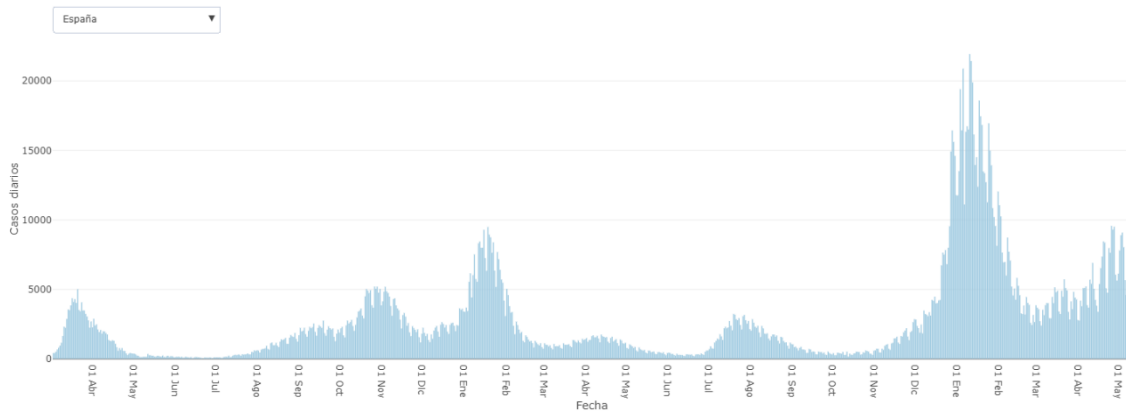


Figura 8: evolución de casos a lo largo del tiempo en España.

3. Hipótesis y objetivos:

3.1. Hipótesis

Las sucesivas olas pandémicas se han relacionado con las distintas variantes de SARS-CoV-2. Las variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV-2 se caracterizan por producir cuadros clínicos de mayor gravedad, mayor capacidad de transmisión y capacidad para evadir la respuesta inmune, esto repercutiría en la cantidad de ingresos hospitalarios, en la cantidad de pacientes que acuden a los servicios de urgencias y la mayor capacidad de transmisión, en el aumento de pacientes atendidos en atención primaria.

3.2 Objetivo Principal:

- Evolución de las variantes a lo largo de la pandemia y su impacto clínico valorado según el servicio de procedencia (atención primaria, servicio de urgencias, hospitalización y consultas externas) en el área de influencia de un hospital de tercer nivel.

3.3 Objetivos secundarios:

- Señalar las características y mutaciones de las variantes.
- Identificar las diferencias entre las sintomatologías y efectos producidas por las variantes.



4. MATERIAL Y METODOS:

4.1 Diseño del estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se estudian las muestras remitidas al Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia (HGUV) para estudio de detección de SARS-CoV-2 procedentes de los pacientes con sintomatología sospechosa de SARS-CoV-2 o que han estado en contacto con un paciente infectado por SARS-CoV-2, así como las muestras de pacientes incluidos en programas de cribado, la mayoría pacientes que iban a ser sometidos a cirugía.

Las muestras provenían de los centros de Atención Primaria del Departamento Hospital General y del propio hospital (HGUV), tanto de consultas externas (fundamentalmente de muestras de cribado prequirúrgico de los pacientes, del Servicio de Urgencias y de hospitalización.

El estudio se incluyeron un total de 3594 muestras de origen respiratorio (exudado nasofaríngeo) tomadas a 3594 pacientes con sospecha o con contacto cercano, desde abril de 2021 hasta enero de 2022 con resultado positivo para SARS-CV-2 y en las que se realizó estudio del tipo de variante de SARS-CoV-2

Para el estudio de variantes se empleó el ensayo comercial de Seegne® denominado *Allplex SARS-CoV-2 Variants*. A lo largo del periodo de estudio se emplearon distintas versiones del ensayo, las cuales incluían la detección de mutaciones presentes en las variantes predominantes circulantes

4.2 Población:

La población empleada para el estudio es aquella con RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) positiva desde abril de 2021 hasta enero de 2022 y que presentaran una identificación de la variante correcta, se obtuvieron los datos de forma retrospectiva para el posterior análisis.

El estudio inicio con una población de 3594, tras comprobar los resultados de PCR y variante detectada se redujo a 3569 casos.



La población podemos dividirla en dos grandes grupos: uno procedente de la atención primaria externa al HG, un total de 2766 casos, y la procedente del HG, un total de 803 casos.

El grupo procedente del HG también se diferencia en tres grupos: aquellos procedentes de las consultas externas que se consideran casos de gravedad leve, aquellos que provienen de reanimación y UCI que se consideran casos de una gravedad muy severa y aquellos provenientes de urgencias cuya gravedad se considera severa.

Estos subgrupos del HG y el grupo de AP además se dividieron por variantes, dando grupos de variante alfa, beta, delta, gamma, ómicron y B 1.621.

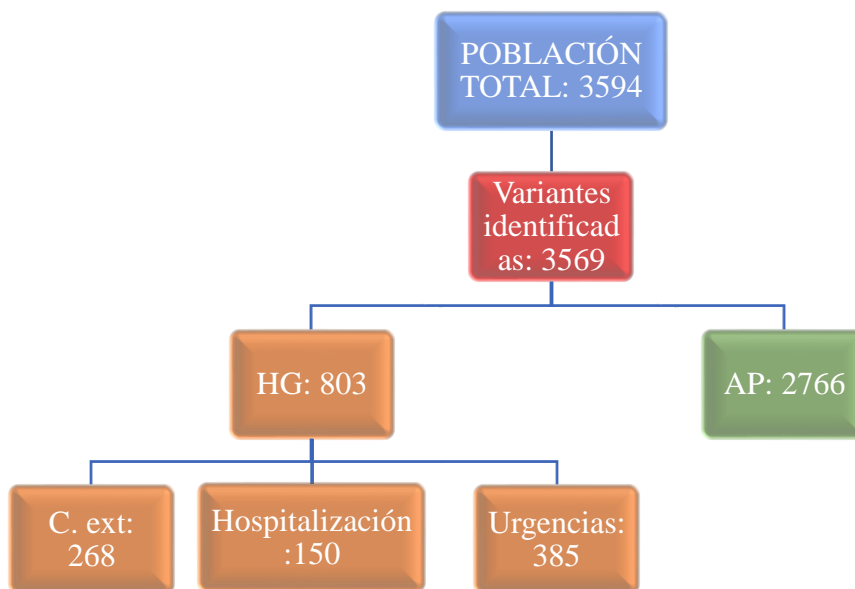


Figura 9: distribución población por especialidad.

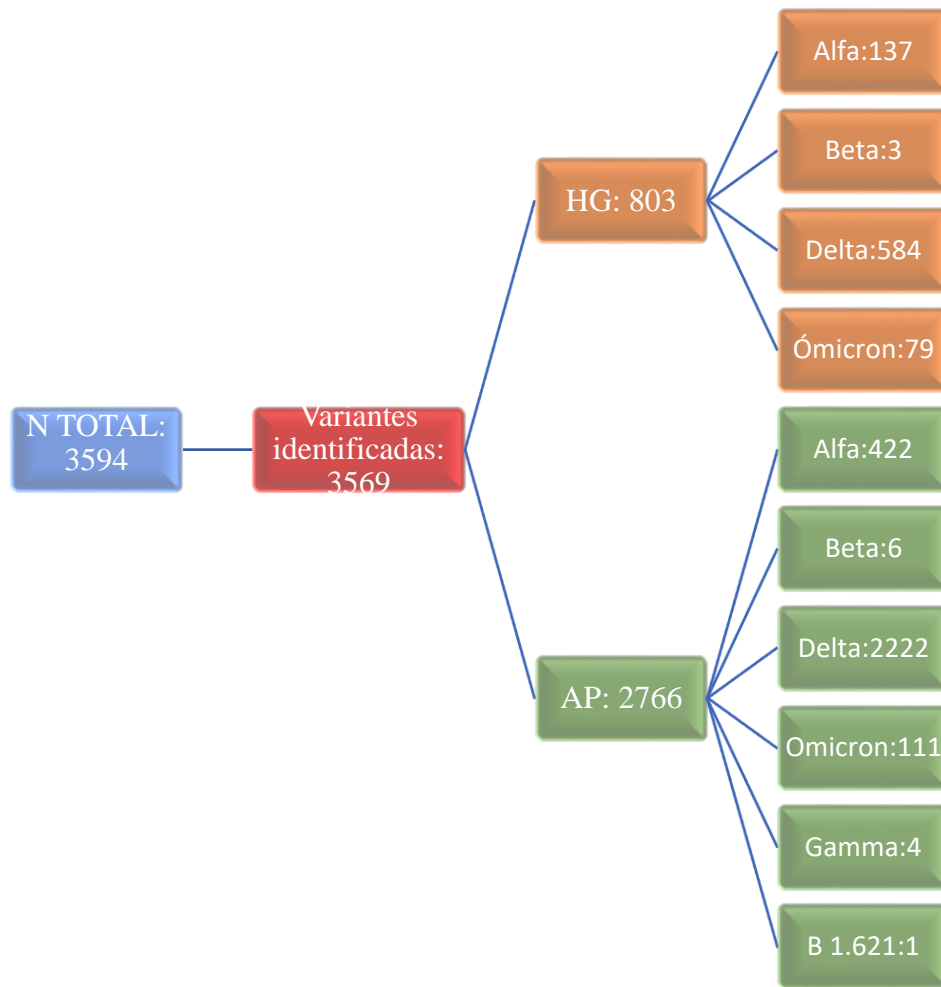


Figura 10: Distribución población por variante

4.3 Análisis:

Se utilizó la información procedente de la base de datos del Servicio de Microbiología del CHGUV y se clasificó para poder utilizarla a la hora de poder obtener la información deseada.

Los casos fueron pacientes procedentes del HG y de AP externa al mismo con PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) positiva y variante detectada.

Se han estudiado como dos grupos distintos los procedentes del HG con los de AP para poder observar si ambos se comportaban de manera similar pese a su distinta procedencia.

Los datos del estudio han sido analizados mediante el uso de Excel y se han extraído resultados a partir de la interpretación de los % obtenidos.



Las principales variables independientes que se han estudiado son:

- Edad
- Género
- Distribución en el tiempo
- Distribución por servicio
- Número de casos

4.4 Recogida de datos:

EQUIPO:

CFX96™ Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)



Figura 11: imagen de CFX96™ Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)

REACTIVO:

Assay Allplex SARS-CoV-2 Variants™ (Seegene®).



Figura 12: imagen de Allplex SARS-CoV-2 Variants



·PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa): es una prueba de diagnóstico in vitro (DIV) de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa (RT-PCR), destinada a la detección cualitativa de ácidos nucleicos virales (ARN) de SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos, hisopos orofaríngeos, hisopos nasales anteriores, hisopos nasales medios, lavados/aspirados nasofaríngeos, aspirados nasales, lavados broncoalveolares (LBA) y muestras de esputo de personas con sospecha de COVID-19.

Proceso: Preparamos los siguientes reactivos en un tubo estéril etiquetado de 1'5ml. Estos reactivos se mantienen en hielo. Reactivos: SC2V1 MOM, EM5 y EM5 buffer, la cantidad depende del número de reacciones: 1 reacción será 5 μ L de cada uno, 2 reacciones 10 μ L de cada uno, 3 reacciones 15 μ L de cada uno...

Mezclar rápidamente en vortex y centrifugar brevemente.

Alicuotar 15 μ L del One-step RT-PCR Mastermix en los tubos de PCR.

Añadir 5 μ L de cada muestra de ácidos nucleicos en los tubos que contienen el One-step RT-PCR Mastermix.

Cerrar y centrifugar los tubos de PCR.

Comprobar que el líquido que contiene el componente de la PCR se encuentra en el fondo de cada tubo de PCR, sino centrifugar de nuevo a mayor rpm (revoluciones por minuto) durante más tiempo.

La muestra más empleada para analizar fue el exudado nasofaríngeo.

Inmediatamente después iniciar PCR.

·En sayo Allplex variants: el reactivo incluye una serie de primers y sondas marcadas con distintos fluoróforos diseñadas específicamente para detección de las mutaciones que caracterizan a cada una de las variantes descritas de SARS-CoV-2. mediante una serie de fluoróforos detecta diversas mutaciones y a partir de la detección o no de dichas mutaciones determina la variante del paciente o en caso de tratarse de una nueva variante daría un resultado incorrecto y podría requerirse una versión nueva o bien la combinación de varias versiones de Allplex.

-Versión 1: se empleó desde el 20 de abril de 2021 hasta el 28 de julio de 2021. Mediante el uso exclusivo de la versión 1 se analizaron 232 muestras de 3374 en el HG.

El algoritmo de interpretación utilizado para identificar el tipo de variante se muestra en la figura 13. El reactivo Variantes I incluye las mutaciones N501Y y la delección 69/70, presentes en la variante alfa (inicialmente denominada UK B.1.1.7). El reactivo incluye la detección de la mutación E484K presentes en las variantes sudafricana y brasileña posteriormente denominadas beta y gamma, destacando que estas no presentan la delección 69/70. Asimismo, en la variante alfa no está presente la mutación E484K.

Incluir imagen región afectada por mutación

Canal	FAM	HEX	Cal Red610	Quasar 705	Quasar 670	Interpretación	Comentarios*
Target	E484K	RdRP	N501Y	HV69/70 del	Endo IC		
Caso 1	-	+	+	+	+	DETECTADO RdRP, HV69/70 & N501Y	Probable Var. UK B.1.1.7 - VOC-202102/01
Caso 2	-	+	-	+	+	DETECTADO RdRP & HV69/70	Probable Var. UK B.1.1.7 - VOC-202102/01
Caso 3	+	+	+	+	+	DETECTADO RdRP, HV69/70, N501Y, E484K	Probable Var. Kent VOC-202102/02
Caso 4	+	+	+	-	+	DETECTADO RdRP N501Y & E484K	Probable Var. Sudafricana B.1.351 o Brasil P.1 (VOC)
Caso 5	+	+	-	+	+	DETECTADO RdR, E484K & HV69/70	Probable Variante múltiple B.1.525
Caso 6	+	+	-	-	+	DETECTADO RdRP & E484K	Probable Var. Sudafrica, Brasil, India o Kent
Interés	Escapan respuesta inmune: vacunas y reinfecciones	SARS-CoV-2	Aumenta transmisión		* Correlación de mutaciones presentes en nuevas variantes de SARS-CoV-2 acorde a datos de https://cov-lineages.org (PANGO lineages) y Lineage - Mutation Tracker (GISAID)		

Figura 13: algoritmo allplex variant versión I

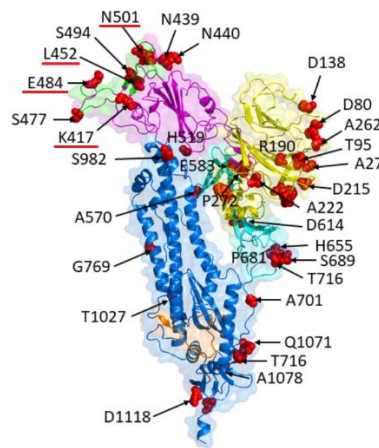


Figura 14: mutaciones en la proteína de la espícula.

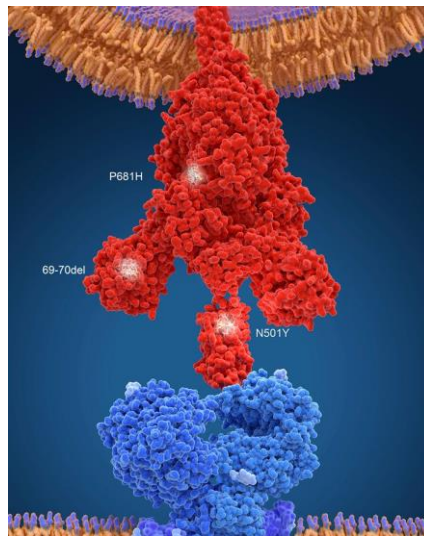


Figura 15: ejemplificación del 69/70

-Versión 2: se empleó desde el 1 de julio de 2021 hasta el 9 de diciembre de 2021. Mediante el uso de la versión 2 se analizaron 872 muestra de 3374 en el HG.

El algoritmo de interpretación utilizado para identificar el tipo de variante se muestra en la figura 16. El reactivo Variantes II incluye las mutaciones L452R (#) y Endo IC presentes en la variante india. Detecta la W152C presente en la variante californiana, la mutación K417T presente en la variación gamma y K417N presente en la beta.

Canal	FAM	HEX	CalRed 610	Quasar 705	Quasar 670	Interpretación	Comentarios*
Target	L452R (#)	W152C	K417T	K417N	Endo IC		
Caso 1	-	-	-	+	+	DETECTADO K417N	Probable Variante Sudáfrica (VOC)
Caso 2	-	-	+	-	+	DETECTADO K417T	Probable Variante Brasil (VOC)
Caso 3	+	-	-	-	+	DETECTADO L452R	Probable Variante India (VOI)
Caso 4	+	+	-	-	+	DETECTADO L452R & W152C	Probable Var. California (VOC)
Interés	Escapan a respuesta inmune: vacunas y reinfecciones. (#) Mutación L452R aumenta además la transmisión.				* Correlación de mutaciones presentes en nuevas variantes de SARS-CoV-2 acorde a datos de https://cov-lineages.org (PANGO lineages) y Lineage - Mutation Tracker (GISAID)		

Figura 16: algoritmo allplex variant versión II

-Versión 1+2: se empleó desde el 22 de junio de 2021 hasta el 6 de enero de 2022. Mediante el uso de la versión 1+2 se analizaron 2094 muestras de 3374 en el HG. Se usaba para la detección de la variante delta en el inicio.

El algoritmo de interpretación utilizado para identificar el tipo de variante se muestra en la figura 17. El reactivo Variantes I+II se trató de una combinación de estos dos para la detección de la variante delta.



Interpretación resultados Allplex SARS-CoV-2 Variants I

Canal	FAM	HEX	Cal Red610	Quasar 705	Quasar 670	Interpretación	Comentarios*
Target	E484K	RdRP	N501Y	HV69/70 del	Endo IC		
Caso 1	+	+	+	-	+	DETECTADO RdRP N501Y & E484K	Probable VOC Beta o Gamma o VOI Mu o VUM C.1.2
Caso 2	+	+	-	-	+	DETECTADO RdR & E484K	Probable VOI B.1.620
Caso 3	+	+	-	-	+	DETECTADO RdRP & E484K	Probable VOC Beta o Gamma

* Correlación de mutaciones presentes en variantes de SARS-CoV-2 a fecha 23/08/2021 de ECDC, cov-lineages.org (PANGO lineages) y Lineage - Mutation Tracker (GISAID)

Interpretación resultados Allplex SARS-CoV-2 Variants II

Canal	FAM	HEX	CalRed 610	Quasar 705	Quasar 670	Interpretación	Comentarios*
Target	L452R (#)	W152C	K417T	K417N	Endo IC		
Caso 1	-	-	-	+	+	DETECTADO K417N	Probable VOC Beta (SA) o VUM Delta + K417N
Caso 2	-	-	+	-	+	DETECTADO K417T	Probable VOC Gamma (Brasil)
Caso 3	+	-	-	-	+	DETECTADO L452R	Probable VOC Delta
Caso 4	+	+	-	-	+	DETECTADO L452R & W152C	Probable VOI Epsilon

* Correlación de mutaciones presentes en variantes de SARS-CoV-2 a fecha 23/08/2021 de ECDC, cov-lineages.org (PANGO lineages) y Lineage - Mutation Tracker (GISAID)

Figura 17: algoritmo allplex variant versión I+II

-Versión 7: se empleó desde diciembre de 2021 hasta enero de 2022. Mediante el uso de la versión 7 se analizaron 176 muestras de 3374 en el HG. Esta versión se empleó para la detección de la variante ómicron.

El algoritmo de interpretación utilizado para identificar el tipo de variante se muestra en la figura 18. El reactivo Variantes VII incluye las mutaciones E484A y N501Y presentes en la variante ómicron BA.2, junto a estos dos y la detección de la delección 69/70 detecta omicrón BA.1, BA.4 y BA.5. Si solo está presente la delección 69/70 se trata de ómicron BA.3.

Canal	FAM	CalRed610	Quasar705	Resultados previstos
Target	E484A	N501Y	DEL 69/70	
Caso 1	+	+	-	OMICRON BA.2
Caso 2	-	-	+	OMICRON BA.3
Caso 3	+	+	+	OMICRON BA.1 / BA.4 / BA.5

Figura 18: algoritmo allplex variant versión VII

4.5 Criterios de inclusión y exclusión:

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para nuestro estudio.

Criterios de inclusión:

- Paciente con PCR para SARS-CoV-2 positiva.
- Pacientes con seguimiento mediante PCR analizada en el Servicio de Microbiología del HGU.



- Pacientes hospitalizados en los distintos servicios del HGUV.
- Pacientes ambulatorios procedentes de Centros de Atención Primaria del departamento del HGUV.
- Paciente con variante identificada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con PCR para SARS-CoV-2 negativa.
- Paciente con PCR inhibida.
- Paciente con PCR positiva pero variante no identificada.

4.6 Aspectos éticos:

Este estudio se lleva a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de octubre de 2013, así como con el cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Los datos de los participantes fueron tratados con la legislación vigente, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento UE 2016/679.

Se cuenta con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (El certificado se ha incluido en el Anexo I).

5. Resultados:

Nuestro estudio, realizado entre abril de 2021 hasta enero de 2022, pretende estudiar los efectos de las variantes de SARS-CoV-2 en la presentación clínica de los pacientes. Debido al periodo de estudio los datos reflejaran los efectos de la variante alfa cuando empezaba a reducirse su presencia, delta en su momento de mayor extensión y el inicio de ómicron reflejada en el periodo final, enero de 2022, pero no llegara a introducir datos que reflejen el



verdadero impacto que ómicron pudo llegar a suponer. Estos datos han sido analizados en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia.

En el estudio se han incluido 3569 pacientes con resultado positivo para la prueba de detección de SARS- CoV-2 por PCR en tiempo real y en todas se realizó el estudio del tipo de variante por PCR en tiempo de real, de los cuales 1886, el 52'84%, fueron hombres y 1683, el 47'16 %, fueron mujeres y en total la edad media fue de 37'29±21'42 años. Se realizó un análisis de la edad de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de edad (<3 años, entre 3 y 14 años, 15-29 años 30-50 años y >50 años), los datos se muestran en la tabla 4 y la figura 20, destaca que los pacientes de edad pediátrica suponen <15% del total incluidos en el estudio.

Tabla 3: Total de hombres y mujeres en el estudio

Hombre		mujer	
N	%	N	%
1886	52'84	1683	47'16

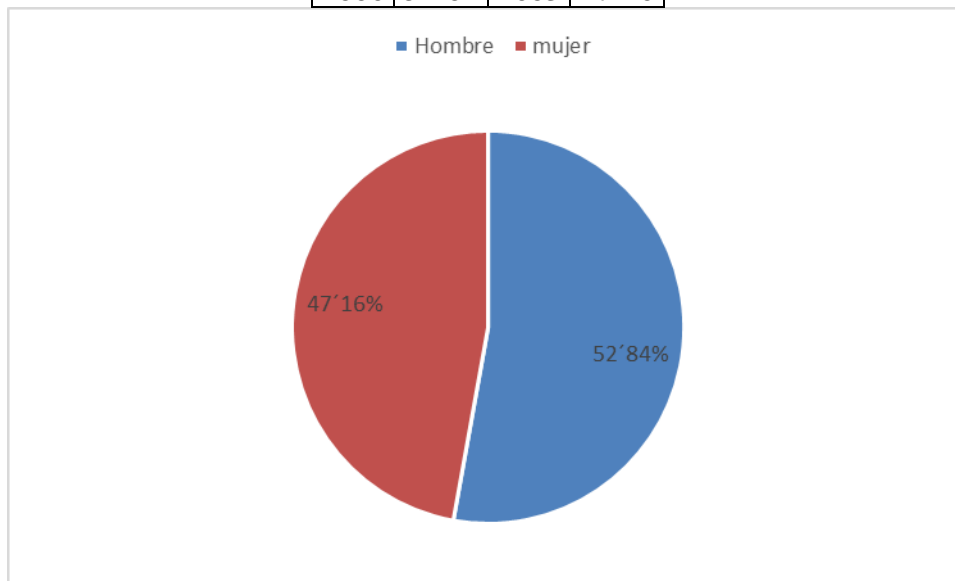


Figura 19: grafico de distribución de hombres y mujeres totales del estudio.

Tabla 4: total de casos distribuidos por edad		
	Nº Casos	%
>50 años	927	25,98
30-50 años	1163	32,59
15-29 años	959	26,87



3-14 años	451	12,63
<3 años	69	1,93
Total	3569	100,00

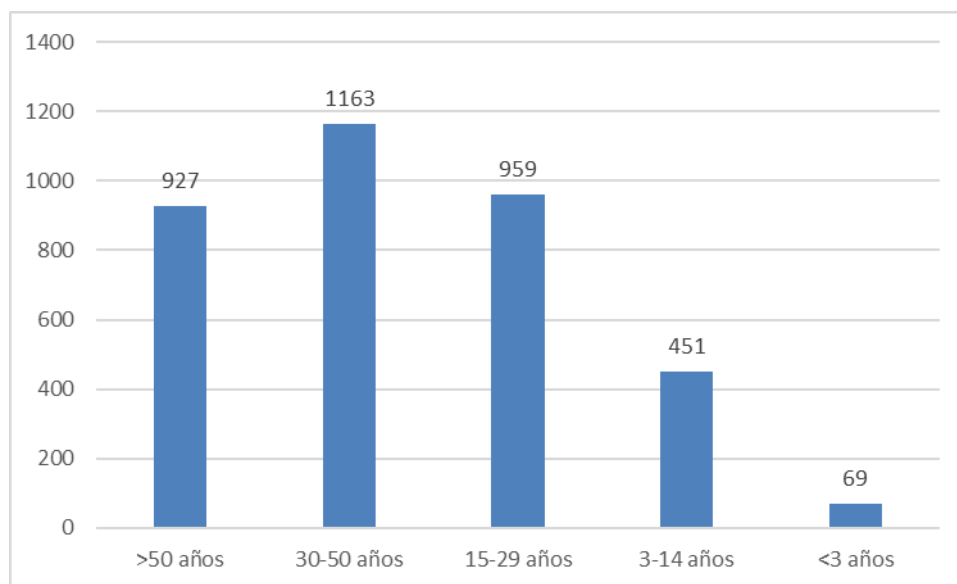


Figura 20: Grafico distribución de casos totales por edad.

Del total de pacientes en los que se realizó el estudio de variantes la distribución de los distintos tipos de variantes identificadas fue: Alfa 559 casos, 15´67%; Beta 9 casos, 0´25%; Delta 2806 casos, 78´62%; Omicron 190 casos, 5´33%; Gamma 4 casos, 0´11%; y B 1.621 1 caso, 0´02%, esto está reflejado en la tabla 5 y figura 21.

Para cada una de las variantes se estudió la distribución por edad y género, y la procedencia de los pacientes, atención primaria externa al HG y C. ext, servicio de urgencias y hospitalización del HG.

Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
559	9	2806	190	4	1
15´67%	0´25%	78´62%	5´33%	0´11%	0´02%

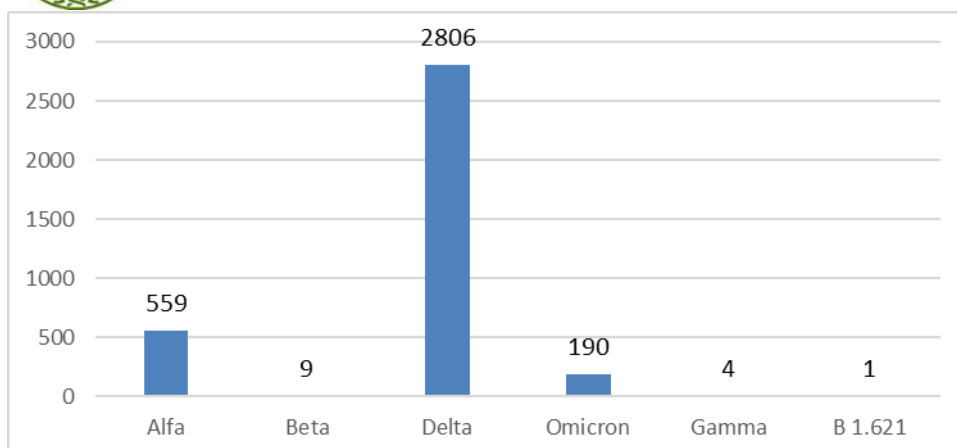


Figura 21: Total del número de casos por tipo de variante.

5.1 Distribución por edad y tipo de variante:

5.1.1 Distribución por edad y tipo de variante en hospitalización:

La tabla 6 muestra la cantidad de casos de cada variante por cada grupo de edad, además nos indica el total de casos de cada variante en el HG.

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
>50 años	56	0	208	43	0	0
30-50 años	48	1	184	19	0	0
15-29 años	32	2	122	11	0	0
3-14 años	1	0	64	6	0	0
<3 años	0	0	6	0	0	0
	137	3	584	79	0	0

La edad media es de 44´58±22´97 años.

	Alfa	
	N	%
>50 años	56	40´87
30-50 años	48	35´03



15-29 años	32	23'35
3-14 años	1	0'75
<3 años	0	0

Tabla 8: Porcentaje variante beta por edad HG

	Beta	
	N	%
>50 años	0	0
30-50 años	1	34
15-29 años	2	66
3-14 años	0	0
<3 años	0	0

Tabla 9: Porcentaje variante delta por edad HG

	Delta	
	N	%
>50 años	208	35'61
30-50 años	184	31'5
15-29 años	122	20'89
3-14 años	64	10'95
<3 años	6	1'05

Tabla 10: Porcentaje variante ómicron por edad HG

	Ómicron	
	N	%
>50 años	43	54'43
30-50 años	19	24'05
15-29 años	11	13'92
3-14 años	6	7'6
<3 años	0	0

Tabla 11: Porcentaje por edad de cada variante del HG

	Alfa		Beta		Delta		Omicron		Gamma		B 1.621		Total	
	Nº	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
>50 años	56	18,20	0	0	208	67'75	43	14	0	0	0	0	307	100
30-50 años	48	19,04	1	0'4	184	73'01	19	7'55	0	0	0	0	252	100



15-29 años	32	19,17	2	1'2	122	73'05	11	6'58	0	0	0	0	167	100
3-14 años	1	1,40	0	0	64	90'15	6	8'45	0	0	0	0	71	100
<3 años	0	0,00	0	0	6	100	0	0	0	0	0	0	6	100

En la tabla 7 podemos apreciar como la variante alfa tiene un mayor efecto sobre la distribución más adulta, siendo el 40'87 % de sus casos en el HG >50 años y el 35'03 % están entre los 30-50 años, además apenas tuvo impacto en población infantil al no generar ningún caso en menores de 3 años y solo un 0'75% estaba en el grupo de 3-14 años.

La tabla 9 muestra como la variante delta también afecto mayoritariamente a la población adulta, pero al contrario que la alfa esta si tuvo efecto en la población más joven, 1'05% de los casos fueron <3 años y un 10'95% tenían 3-14 años.

La variante ómicron se asemeja más a la alfa que la delta como se puede observar en la tabla 10, siendo el 54'43% de sus casos >50 años y no tener casos en la población <3 años.

La variante beta, apenas teniendo casos, mostro una predominancia en edades jóvenes, siendo el 66% de sus casos en el grupo de 15-29 años. La variante Gamma y B 1.621 no tuvieron casos en el HG.

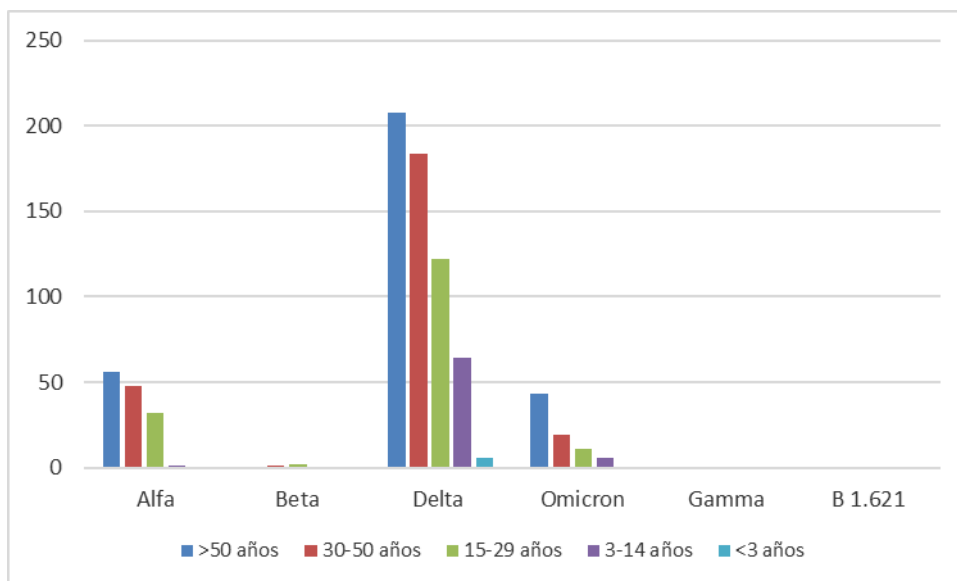


Figura 22: distribución de las variantes por edades HG.

5.1.2 Distribución por edad y tipo de variante en atención primaria:

Tabla 12: Variantes analizadas por edad del AP

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
>50 años	83	2	500	34	1	0
30-50 años	138	2	730	39	1	1
15-29 años	142	1	631	17	1	0
3-14 años	51	1	306	21	1	0
<3 años	8	0	55	0	0	0
	422	6	2222	111	4	1

Edad media de 35´17±20´46 años.

Tabla 13: Porcentaje de cada variante por edad de AP

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
>50 años	19´67%	33´33%	22´51%	30´63%	25%	0%
30-50 años	32´7%	33´33%	32´85%	35´13%	25%	100%
15-29 años	33´65%	16´66%	28´4%	15´32%	25%	0%
3-14 años	12´08	16´66%	13´77%	18´92%	25%	0%
<3 años	1´9%	0%	2´47%	0%	0%	0%

Tabla 14: Porcentaje por edad de cada variante de AP

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
>50 años	13´38%	0´33%	80´64%	5´49%	0´16%	0%
30-50 años	15´15%	0´22%	80´13%	4´28%	0´11%	0´11%
15-29 años	17´93%	0´13%	79´67%	2´14%	0´13%	0%
3-14 años	13´42%	0´27%	80´52%	5´52%	0´27%	0%
<3 años	12´7%	0%	87´3%	0%	0%	0%

La tabla 13 nos aporta datos muy similares a los obtenidos en el HG de las tablas 7, 8, 9 y 10, aunque pueden observarse ligeras diferencias en cada variante. La alfa tuvo un mayor efecto sobre la población de edad intermedia, 33´65% en el grupo de 15-29 años y 32´7% en el grupo de 30-50 años. A su vez se aprecia que tuvo un mayor efecto a nivel de población infantil, con 1´9% de los casos en <3 años y un 12´08% en el grupo de 3-14 años, y una reducción en como afecto a los >50 años que fueron un 19´67 % de los casos.

La variante delta tuvo mayor impacto sobre la población joven y de mediana edad al igual que la alfa, afectando en mayor medida a los grupos de 15-29 años, un 28´4% de los casos, y 30-50 años, un 32´85% de los casos. Su efecto sobre la población infantil se mantiene



similar a la del HG y es su efecto sobre la población adulta el que se ve reducido, siendo un 22'51% de los casos >50 años.

La variante ómicron afecto a grupos de mayor edad, siendo la mayoría de casos recogidos en los grupos >50 años, un 30'63 % de los casos lo cual es inferior al HG, y entre 30-50 años, aunque también se aumentó los casos en el grupo de 3-14 años siendo el 18'92%.

La variante beta afecto sobre todo a la población adulta, un 33'33% de los casos >50 años y un 33'33% 30'50 años, y el resto de sus casos afecto a la población joven pero no a <3 años. La variante gamma afecto a todos los grupos menos a <3 años por igual, presentando cada uno un 25% de los casos. La variante B 1.621 solo afecto a la población de 30'50 años.

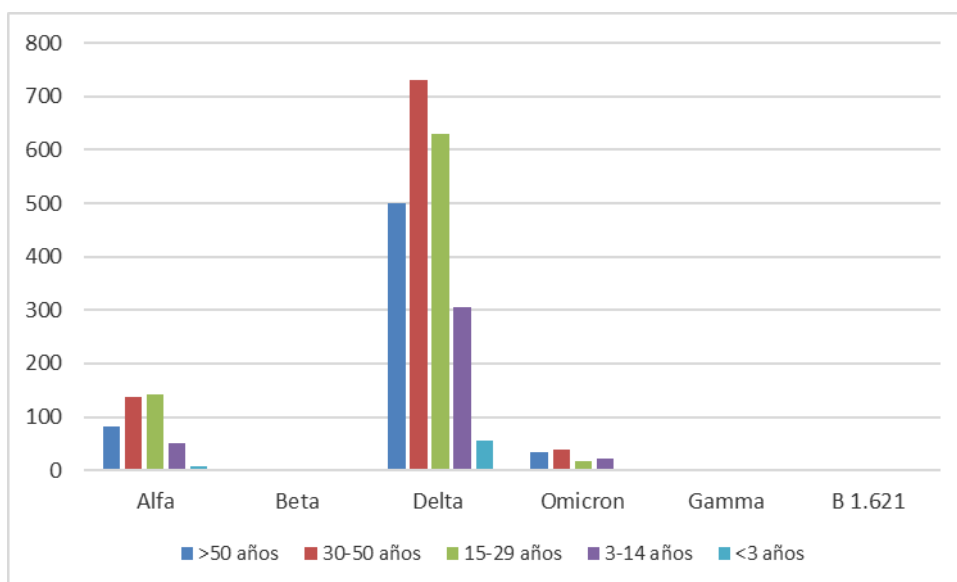


Figura 23: distribución de las variantes por edades AP.

5.2 Distribución por género y tipo de variante

5.2.1 Distribución por género y tipo de variante en hospitalización

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
Hombre	79	1	304	33	0	0
Mujer	58	2	280	46	0	0
	137	3	584	79	0	0



	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
Hombre	57'66%	34%	52'05%	41'77%	0%	0%
Mujer	42'34%	66%	47'95%	58'23%	0%	0%

En los pacientes procedentes del hospital la variante alfa y delta 47istribuyó una distribución por género similar, se presentaron con más frecuencia en hombres, alrededor del 55% de scasos en hombres y del 45% en mujeres.

La distribución por género en el caso de las variantes beta y ómicron se invirtió, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, en alrededor del 60% de los casos

La variante beta también afecto mayoritariamente a mujeres, el 66% de sus casos.

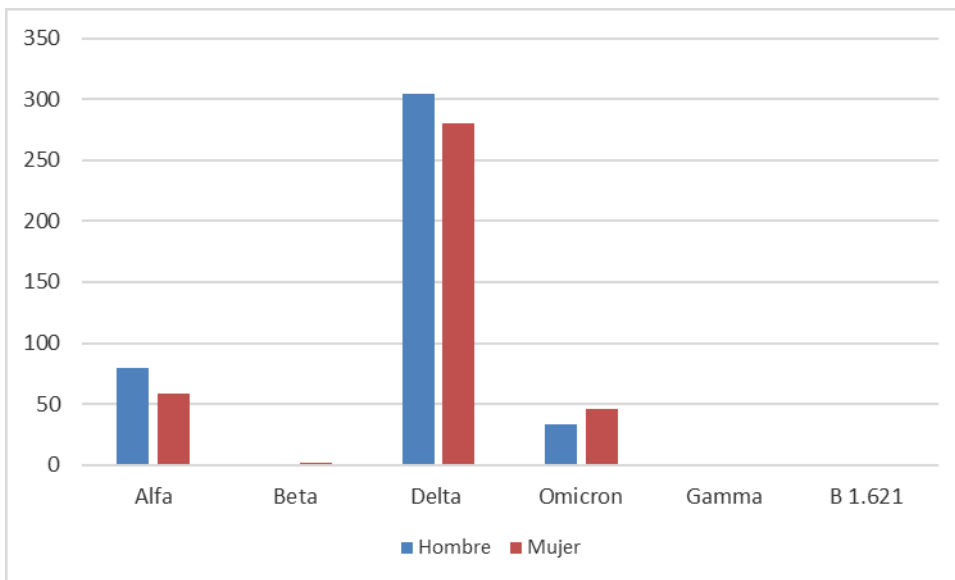


Figura 24: distribución de cada variante por género en el HG.

5.2.2 Distribución por género y tipo de variante en atención primaria

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
Hombre	238	5	1168	54	3	1
Mujer	184	1	1054	57	1	0
	422	6	2222	111	4	1

	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
Hombre	56'39%	83'33%	52'56%	48'64%	75%	100%



Mujer	43'61%	16'67%	47'44%	51'36%	25%	0%
-------	--------	--------	--------	--------	-----	----

En AP la situación es muy similar, siendo en alfa y delta un poco más del 50% de sus casos varones y el 40% mujeres

La variante ómicron presenta una afectación mayor a mujeres, siendo estas el 51'36% de sus casos.

La variante beta afecto en AP sobre todo a mujeres, siendo estas el 83'33% de los casos.

La variante gamma tuvo un 75% de población masculina y la B 1.621 su único caso fue varón.

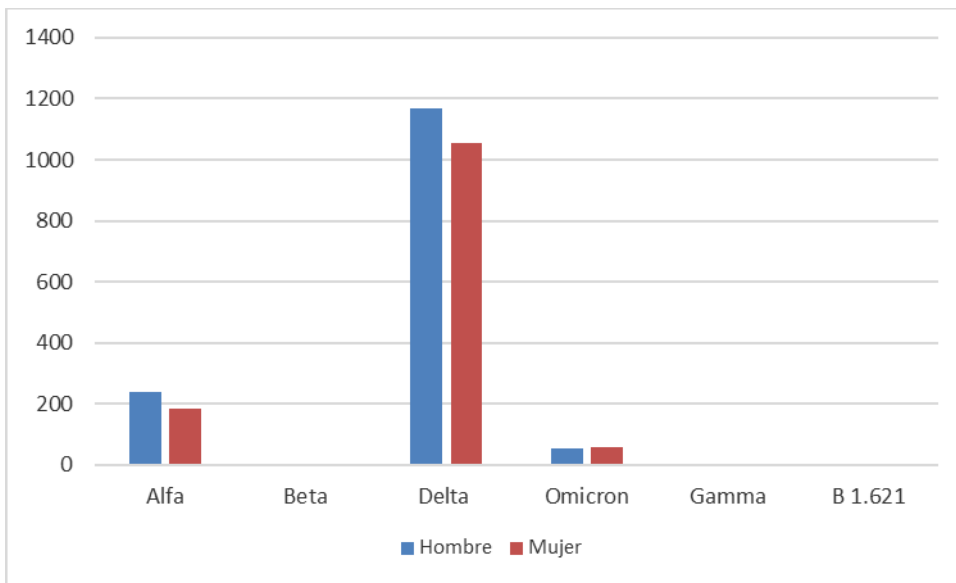


Figura 25: distribución de cada variante por género en AP

5.3 Evolución de los casos de variantes en el periodo de estudio:

5.3.1 Evolución de los casos de variantes en el periodo de estudio en hospital:

La tabla 19 y 20 y la figura 26 muestran la distribución (nº y %) por meses de cada una de las variantes a los largo del periodo de estudio en los pacientes estudiados en el hospital. Se puede apreciar que en los meses de abril y mayo la variante alfa es la predominante, era la presente en España desde hacía algunos meses y se había mantenido estable hasta que los



primeros casos de variante delta llegan en mayo. Con la introducción de la variante delta se puede apreciar como la gráfica se modifica para hacer que esta sea la mayoritaria desde julio de 2021 hasta noviembre de 2021. En diciembre aparecen los primeros casos de ómicron y se convierte en la variante mayoritaria en enero desplazando a la delta. Todo esto se ve también reflejado en la tabla 20, donde en varios de los meses anteriormente destacados por la variante alfa y delta estas dos suponían el 100% de los casos.

Tabla 19: afectación de la población por variantes en el tiempo en el HG.

Mes	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
abr-21	14	0	0	0	0	0
may-21	29	0	0	0	0	0
jun-21	53	3	24	0	0	0
jul-21	28	0	212	0	0	0
ago-21	1	0	137	0	0	0
sep-21	0	0	42	0	0	0
oct-21	0	0	36	0	0	0
nov-21	0	0	75	0	0	0
dic-21	1	0	58	8	0	0
ene-22	11	0	0	71	0	0
	137	3	584	79	0	0

Tabla 20: afectación de la población por variantes en el tiempo en el HG %

Mes	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
abr-21	100%	0%	0%	0%	0%	0%
may-21	100%	0%	0%	0%	0%	0%
jun-21	66'25%	3'75%	30%	0%	0%	0%
jul-21	11'66%	0%	88'34%	0%	0%	0%
ago-21	0'72%	0%	99'28%	0%	0%	0%
sep-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
oct-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
nov-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
dic-21	1'5%	0%	86'56%	11'94%	0%	0%
ene-22	13'41%	0%	0%	86'59%	0%	0%

La tabla 21 indica que la variante delta fue la mayoritaria a lo largo del periodo de tiempo del estudio.

Tabla 21: afectación total de la población por variantes en el tiempo en el HG %.



Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
17'06%	0'37%	72'72%	9'85%	0	0

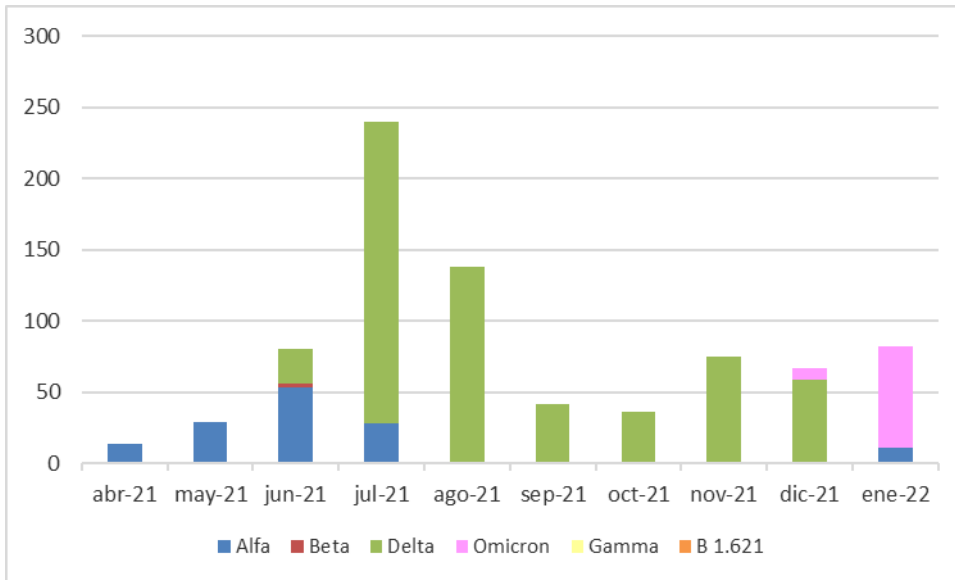


Figura 26: variantes a lo largo del tiempo de estudio en el HG.

5.3.2 Evolución de los casos de variantes en el periodo de estudio en atención primaria:

Tanto en la figura 27 como en las tablas 22 y 23 se observa una distribución en el tiempo de las variantes en atención 50istrib. Los datos muestran una 50istribución muy similar a la del hospital general, con la variante alfa siendo la dominante en abril, mayo y junio; siendo reemplazada por la delta como variante dominante desde agosto hasta diciembre y siendo la ómicron la predominante durante enero de 2022.

Tabla 22: afectación de la población por variantes en el tiempo en Ap.

Mes	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
abr-21	54	0	0	0	1	0
may-21	127	2	0	0	3	0
jun-21	163	4	80	0	0	0
jul-21	67	0	971	0	0	1
ago-21	2	0	547	0	0	0
sep-21	0	0	183	0	0	0
oct-21	0	0	71	0	0	0
nov-21	0	0	256	0	0	0
dic-21	6	0	114	29	0	0



ene-22	3	0	0	82	0	0
	422	6	2222	111	4	1

Tabla 23: afectación de la población por variantes en el tiempo en AP %.

Mes	Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
abr-21	98'18%	0%	0%	0%	1'82%	0%
may-21	96'22%	1'51%	0%	0%	2'27%	0%
jun-21	66%	1'61%	32'39%	0%	0%	0%
jul-21	6'44%	0%	93'45%	0%	0%	0'1%
ago-21	0'36%	0%	99'64%	0%	0%	0%
sep-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
oct-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
nov-21	0%	0%	100%	0%	0%	0%
dic-21	4'02%	0%	76'51%	19'47%	0%	0%
ene-22	3'52%	0%	0%	96'48%	0%	0%

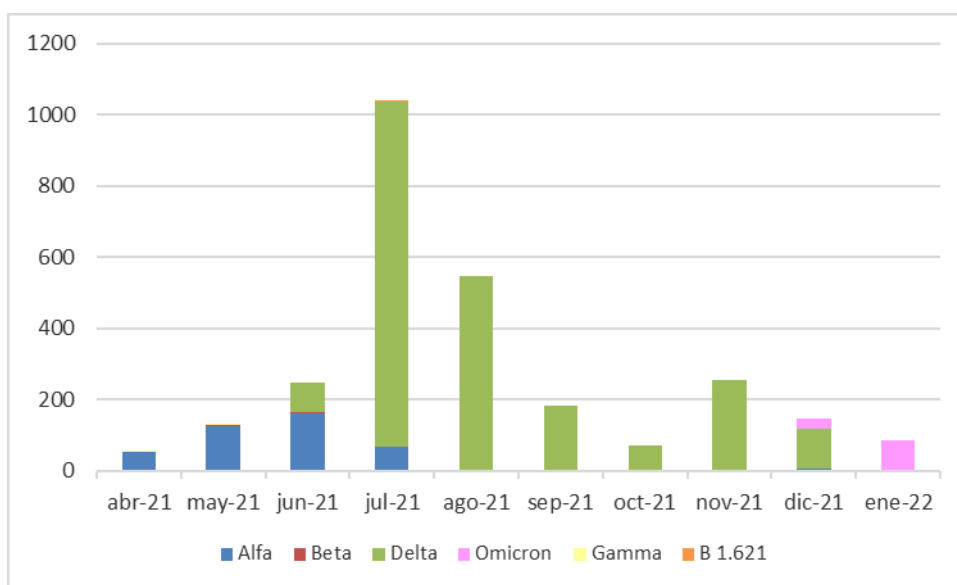


Figura 27: variantes a lo largo del tiempo de estudio en el AP.

La tabla 24 muestra, al igual que en hospitalización, que en atención primaria la variante delta fue la mayoritaria a lo largo del periodo de tiempo del estudio.

Tabla 24: afectación total de la población por variantes en el tiempo en AP %.

Alfa	Beta	Delta	Omicron	Gamma	B 1.621
15'28%	0'22%	80'33	4'02%	0'14%	0'03%

5.4 Evolución de los casos de variantes en hospitalización distribuidos por Consultas externas, ingresados y servicio de urgencias:

Ver como afecto cada variante al hospital y como se identifican entre ellos

Tabla 25: variantes por especialidad HG

	C. ext.		Hospitalización		Urgencias	
	N	%	N	%	N	%
Alfa	42	15'67	25	16'67	70	18'18
Beta	0	0	0	0,00	3	0'78
Delta	205	76'50	70	46'67	309	80'26
Omicron	21	7'83	55	36'66	3	0'78
Total	268	100	150	100	385	100

Tabla 26: afectación de especialidades por variante HG

	C. ext.		Hospitalización		Urgencias		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alfa	42	30'65	25	18'25	70	51'1	137	100
Beta	0	0	0	0	3	100	3	100
Delta	205	35'1	70	11'98	309	52'92	584	100
Omicron	21	26'58	55	69'62	3	3'8	79	100

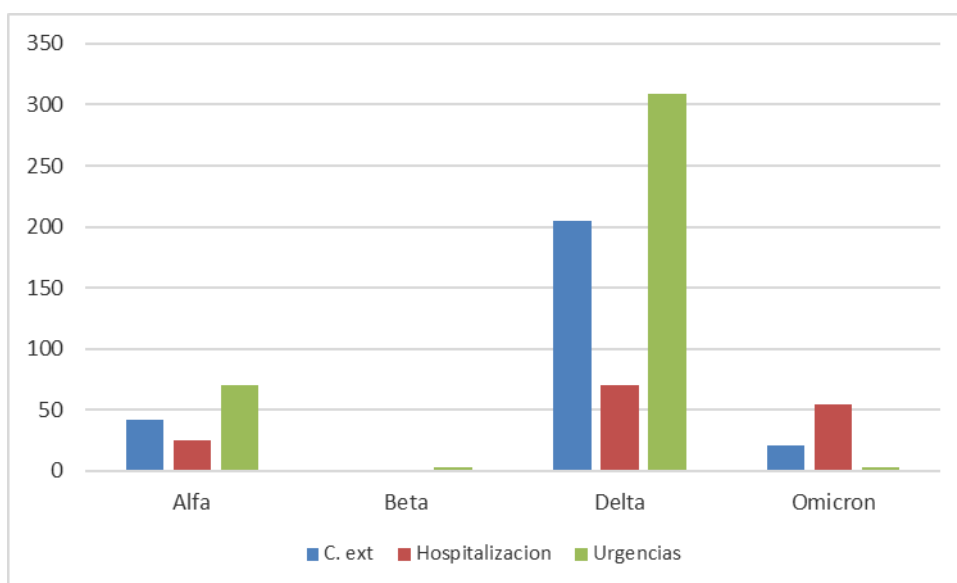


Figura 28: variantes por especialidad HG



La tabla 25 nos presenta que la variante alfa tuvo su mayor peso a nivel de urgencias, es decir casos con sintomatología que los llevaron a visitar al médico sin cita previa, siendo este servicio el que atendió al 51'1% de los casos de variante alfa. Luego afecto a C. ext. Y por último tuvo menor impacto sobre la hospitalización.

La variante delta presenta una distribución similar de sus casos, siendo en urgencias donde se dieron el 52'92 % de estos y en C. ext. El 35'1%.

La variante ómicron sí que tiene una distribución distinta respecto a las demás, presentando el 69'62% de sus casos en el área de hospitalización.

La variante beta solo tuvo presencia en urgencias.

Tabla 27: comparación AP, C. ext. Y hospitalización y urgencias del HG

Variantes	Atención primaria		C. ext.		Hospitalización		Urgencias		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alfa	422	75'49	42	7'51	25	4'47	70	12'52	559	100
Beta	6	66'66	0	0,00	0	0,00	3	33'34	9	100
Gamma	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	100
Delta	2222	79'18	205	7'30	70	2'49	309	11'01	2806	100
Omicron	111	58'42	21	11'05	55	28'94	3	1'57	190	100
B 1.621	1	100	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100

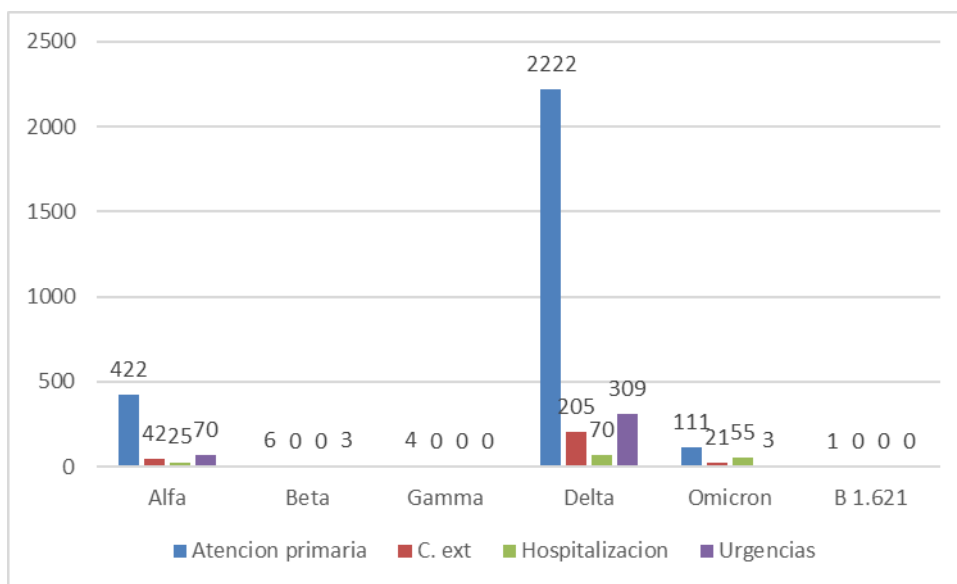


Figura 29: comparación AP, HG y COVID y urgencias del HG



La tabla 27 muestra que el comportamiento respecto a pacientes ingresados y atendidos en atención primaria fue similar para las variantes alfa y delta, y beta y ómicron.

Los pacientes con infección por las variantes alfa y delta de SARS-CoV-2 fueron más prevalentes en atención primaria alrededor del 77% del total, mientras que la prevalencia de pacientes hospitalizados en las salas COVID y atendidos en urgencias fue en torno al 15%

En el caso de las variantes beta y ómicron los porcentajes de pacientes de atención primaria fueron en torno al 50% y los de hospitalización/urgencias en torno al 30%, lo que muestra un ligero incremento en el nº de hospitalizaciones por estas variantes.

La figura 29 nos muestra como a pesar de la diferencia en la cantidad de casos, siendo mucho mayores en AP, la distribución de las variantes es muy similar, habiendo afectado prácticamente en los mismos porcentajes a AP, al HG y a las urgencias y Unidad de enfermedades infecciosa COVID, sin mostrar una diferencia significativa.

6. DISCUSIÓN:

6.1 Limitaciones del estudio:

Debido a que entre los datos analizados no estaban disponibles las historias clínicas (HC) no se ha podido evaluar correctamente la gravedad de los cuadros clínicos, se ha considerado que aquellos en UCI y reanimación eran los únicos con sintomatología grave. Esto será estudiado de forma adecuada en un estudio posterior con revisión de HC.

El estudio tomo un periodo de tiempo que va desde abril de 2021 hasta enero de 2022 debido a ello la mayoría de casos pertenecen a la variante delta, la variante alfa mayoritaria previa al inicio del estudio y la ómicron que tomo dominancia al final del mismo no han podido ser estudiados adecuadamente debido a esto.

General:

El estudio muestra que en el HG la población mayoritariamente afectada es aquella mayor de edad, afectando sobre todo a las poblaciones de 30-50 años y >50 años, coincidiendo con lo que indicaba el CDC (cita 15) de que las poblaciones de mayor edad presentaban un mayor



riesgo de sufrir una enfermedad más grave y sabemos de qué la muestra del HG suponía más casos graves debido a que la mayoría de estos provenían de urgencias, hospitalización y UCI.

La distribución según género en el estudio no mostro diferencias en el porcentaje de pacientes hombres y mujeres infectados, lo que muestra que la COVID-19 afecta por igual a hombre y mujeres, información que coincide con lo indicado por el Ministerio de Sanidad de España (cita 31).

Variante alfa:

La variante alfa fue una de las más presentes a lo largo del estudio, la segunda con más casos, indicativo de que podría representar una mayor transmisibilidad dato que coincide con otros estudios como el de Renuka Raman, Krishna J. Patel y Kishu Ranjan (cita 32) o con los datos aportados por el ministerio de sanidad de España (cita 27).

La mayoría de sus casos estuvieron presentes en AP indicando que esta variante presenta una sintomatología más leve. Esta información contradice la aportada por el ministerio de sanidad de España (cita 27), la cual consideraba que esta variante presentaría una sintomatología más grave.

Los casos de la variante alfa son predominantes al inicio del estudio, los meses de abril, mayo y junio en que la variante alfa era considerada la principal VOC y sus casos fueron disminuyendo desde julio de 2021, situación que coincide con la referida por el ministerio de sanidad de España (cita 33) que refiere como su prevalencia se ha vuelto mínima.

Variante delta:

La variante delta es la variante principal de este estudio, la mayoritaria suponiendo un total de 2806 casos, indicativo de la gran transmisibilidad de la misma y esta información coincide con la aportada por el ministerio de sanidad (cita 34) y con los estudios de Raman R. *et al* (cita 32).

La mayoría de sus casos fueron en AP indicativo de que esta variante tiene tendencia a generar una sintomatología más leve. Esta información es contraria a lo reflejado en El International Journal of Enviromental Research and Public Health (cita 35) el cual indicaba que la variante delta generaba un efecto más severo en la salud de los pacientes. A su vez el



estudio de Renuka Raman, Krishna J. Patel y Kishu Ranjan (cita 32) indicando que en Inglaterra esta variante tenía un riesgo 2'61 veces más de producir una hospitalización que la variante alfa. El ministerio de sanidad español (cita 33) también reflejo el hecho de que esta variante pudiese generar una sintomatología más severa.

La variante delta fue la mayoritaria desde de julio de 2021 hasta diciembre de 2021, siendo la mayoría de casos de los meses de julio, agosto, octubre y noviembre pertenecientes a esta variante, reduciéndose en diciembre y siendo sustituida por la variante ómicron en enero de 2022 como la variante predominante. Esta predominancia de casos por parte de la variante delta coincide con la recogida por los datos del ministerio de sanidad de España (cita 34), que también refleja que la variante delta supuso entre el 92% y el 100% en 13 comunidades autónomas, y también informo el ministerio (cita 36 y 37) de como en enero la variante delta dejo de ser la predominante.

Cabe destacar el impacto que esta variante tuvo en la población más joven. Este hecho de que la variante delta presente una mayor afectación en una población más joven que otras variantes como la alfa no aparece en otro estudio en la bibliografía y resulta un dato de interés.

Variante ómicron:

La variante ómicron genero un gran impacto en el único mes que el estudio recogió, con un total de 190 casos en un mes. Esto indica una gran capacidad de transmisión por parte de esta variante. Este dato también es indicado por el ministerio de sanidad de España (cita 36 y 37) que hace referencia no solo a su alta transmisibilidad en España sino en todo el mundo. El Journal of medical virology (cita 38) indico que a pesar de la escasa información sobre el ratio de infección los datos que habían obtenido indicaban una mayor capacidad de transmisión.

Un 28'94 de los casos fueron hospitalizados, siendo la variante con mayor porcentaje de hospitalización y por ende la que presentaba una sintomatología más severa. Esto contradice lo reflejado por el ministerio de sanidad de España (cita 40) el cual indicaba que esta variante genera unos casos menos graves. Por otro lado, el artículo Mutational Pattern, Impacts and Potential Preventive Strategies of Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection (cita 39) indicaría que la gravedad de síntomas sería menor en general, pero que los grupos de riesgo



tendrían facilidad para una sintomatología más grave, a su vez también informaba de la necesidad de más datos para valorarlo correctamente.

La variante ómicron aparece en diciembre y se vuelve la variante mayoritaria en enero de 2022. Esto coincide con lo reflejado por el ministerio de sanidad de España (cita 36 y 37) el cual refleja como esta variante se ha vuelto la mayoritaria en el mes de enero.

7. CONCLUSIÓN

DATOS MAS IMPORTANTES:

- La edad con mayor incidencia de presentación de COVID-19 para todas las variantes fueron los periodos de >50 años y entre 30-50 años.
- No existe una diferencia importante en la cantidad de casos entre hombres y mujeres, analizado tanto en la población global como en cada una de las variantes por separado.
- Las variantes de mayor impacto en nuestro periodo de estudio en orden de aparición alfa, delta y ómicron, destaca la baja prevalencia de las variantes beta y gamma.
- Variante alfa tiene una mayor presentación en mayores de 50 años. Durante los meses de abril, mayo y junio fue la variante predominante. La mayoría de sus casos afectaron a atención primaria, lo cual supone que esta variante presentaba una sintomatología más leve.
- Variante delta mantiene la incidencia más elevada en el grupo de edad entre 30-50 y tiene una mayor presencia en población pediátrica. Durante los meses de julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre y diciembre fue la variante mayoritaria. La mayoría de sus casos fueron recogidos en AP, lo cual supone que esta variante presentaba una sintomatología mas leve.
- Variante ómicron presenta una incidencia similar a la alfa, siendo mayoritario en mayores de 50 años. Hizo aparición en diciembre y fue la variante predominante durante el mes de enero. Fue la variante que se aisló con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados, indicando que presenta una sintomatología más severa que las demas.



- La variante ómicron parece ser la que genera sintomatología más grave al en un solo mes generar una gran cantidad de casos hospitalizados, incluidos los servicios de UCI y reanimación.
- Los datos de nuestro estudio concuerdan en cuanto a distribución, transmisión y características en general con el resto de comunidades autónomas, con una excepción siendo esta la sintomatología de la variante ómicron.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo [The SARS-CoV-2, a new pandemic zoonosis that threatens the world]. *Vacunas*. 2020 Jan-Jun;21(1):17-22. Spanish. doi: 10.1016/j.vacun.2020.03.001. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32565763; PMCID: PMC7270469.
- 2- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
- 3- Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:88-91. doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.102
- 4- Khan MT, Irfan M, Ahsan H, et al. Structures of SARS-CoV-2 RNA-Binding Proteins and Therapeutic Targets. *Intervirology*. 2021;64(2):55-68. doi:10.1159/000513686
- 5- CDC. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html
- 6- Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Who.int. [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 7- Singh J, Pandit P, McArthur AG, Banerjee A, Mossman K. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Virol J*. 2021 Aug 13;18(1):166. doi: 10.1186/s12985-021-01633-w. PMID: 34389034; PMCID: PMC8361246.
- 8- Alpha (B.1.1.7) [Internet]. GVN. 2021 [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://gvn.org/covid-19/alpha-b-1-1-7/>



- 9- Aleem A, Samad A, Slenker AB. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Feb 6. StatPearls [Internet] Treasure Island. 2022;
- 10- Wang WB, Liang Y, Jin YQ, Zhang J, Su JG, Li QM. E484K mutation in SARS-CoV-2 RBD enhances binding affinity with hACE2 but reduces interactions with neutralizing antibodies and nanobodies: Binding free energy calculation studies. *J Mol Graph Model*. 2021;109(108035):108035.
- 11- Milagros CR, López-Hortelano G, José C, Ramos T, Fernando B, María L, et al. Gob.es. [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
- 12- De S. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias [Internet]. Gob.es. [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- 13- Thakur V, Bhola S, Thakur P, Patel SKS, Kulshrestha S, Ratho RK, et al. Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe. *Infection*. 2022;50(2):309–25.
- 14- Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
- 15- CDC. Las personas con ciertas afecciones [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- 16- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
- 17- Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:88–91.
- 18- Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. 2021;10(4):821.
- 19- Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of Delta and Omicron variant emergence - 25 U.s. jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):132–8.
- 20- Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, et al. Effectiveness of mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated invasive mechanical ventilation and death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(12):459–65.
- 21- Rohaim MA, El Nagggar RF, Clayton E, Munir M. Structural and functional insights into non-structural proteins of coronaviruses. *Microb Pathog* [Internet].



- 2021;150(104641):104641. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104641>
- 22- COVID-19 [Internet]. Iscii.es. [citado el 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cnecovid.iscii.es/covid19/>
- 23- Circulación de VOC 202012/01 (B.1.1.7) y otras variantes de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España.
- 24- Circulación de VOC B.1.1.7 y otras variantes de SARSCoV-2 de interés para la salud pública en España Actualización 26 de enero.
- 25- Circulación de variantes de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España. 2021 mar.
- 26- Circulación de variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto e interés para la salud pública en España. 2021 jun.
- 27- Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) para la salud pública en España. 2021 ago.
- 28- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) en salud pública en España. 2021 ago.
- 29- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto e interés en salud pública en España. 2021 jul.
- 30- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de importancia en salud pública en España. 2021 may.
- 31- De S, De Sanidad E. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias [Internet]. Gob.es. [citado el 16 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf
- 32- Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking emerging SARS-CoV-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. Biomolecules [Internet]. 2021;11(7):993. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11070993>
- 33- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) en salud pública en España. 2021 oct.
- 34- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 2021 dic.
- 35- Duong BV, Larpruenrudee P, Fang T, Hossain SI, Saha SC, Gu Y, et al. Is the SARS CoV-2 Omicron variant deadlier and more transmissible than Delta variant? Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19(8):4586. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19084586>
- 36- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 2022 ene.
- 37- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 2022 ene.
- 38- Araf Y, Akter F, Tang Y-D, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. J Med Virol [Internet]. 2022;94(5):1825–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27588>
- 39- Chekol Abebe E, Tiruneh G/Medhin M, Behaile T/Mariam A, Asmamaw Dejenie T, Mengie Ayele T, Tadele Admasu F, et al. Mutational pattern, impacts and potential preventive strategies of omicron SARS-CoV-2 variant infection. Infect



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

Drug Resist [Internet]. 2022;15:1871–87. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.2147/idr.s360103>

40- Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 2022 jun.

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 30 de abril de 2021 Proyectos de investigación:

Título:	Estudio epidemiológico y microbiológico de la infección SARS-COV2		
I.P.:	Dolores Ocete Mochón	Servicio/Unidad	Microbiología

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:35/2021

Protocolo : VERSION: 1 de abril/2021

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y que el proyecto de investigación no requiere HIP y Consentimiento Informado, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)

Vocales:

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI (Especialista en Otorrinolaringología)

Dr. PEREZ SILVESTRE, JOSE (Especialista en Medicina Interna)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña. MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)

Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)

Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)

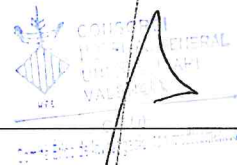
Secretaria Técnica: BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

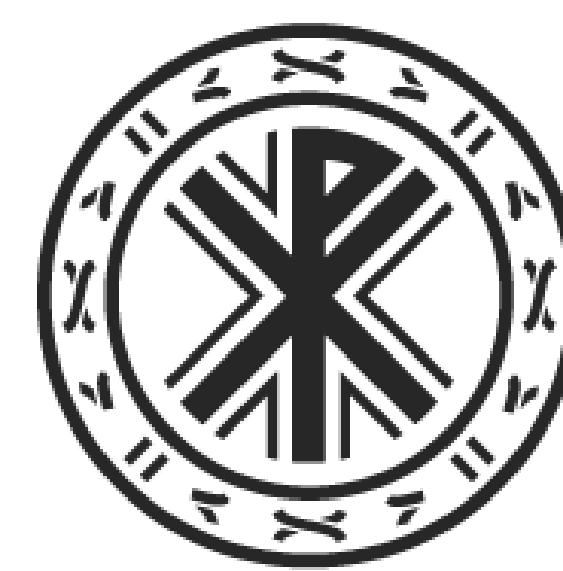
Valencia a 03 de mayo de 2021

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina
(Presidente CEIm CHGUV)



Seguimiento de las variantes de SARS-COV-2

Autor : Javier Sicilia
Camarena



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Directora: Maria Dolores
Ocete Mochon

Introducción

El SARS-CoV-2 es un virus ARN de la familia coronavirusidae y que ha presentado múltiples mutaciones en los últimos años: alfa, delta, ómicron...

Metodología

Se hizo un estudio retrospectivo de 3594 pacientes procedentes del hospital general universitario de valencia desde abril de 2021 hasta enero de 2022.

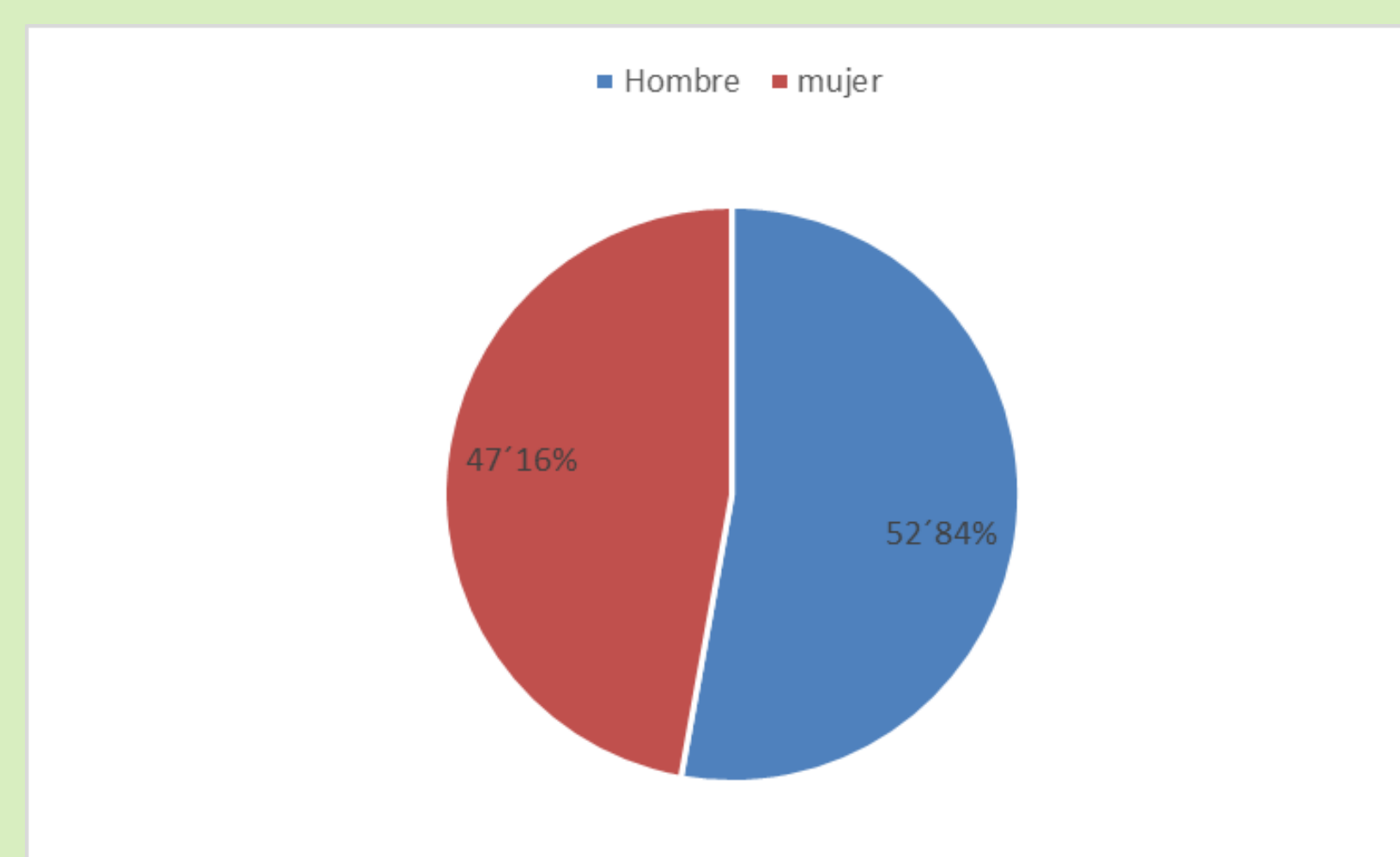
Objetivos

Estudiar la evolución de las variantes a lo largo de la pandemia y su impacto en un hospital universitario.

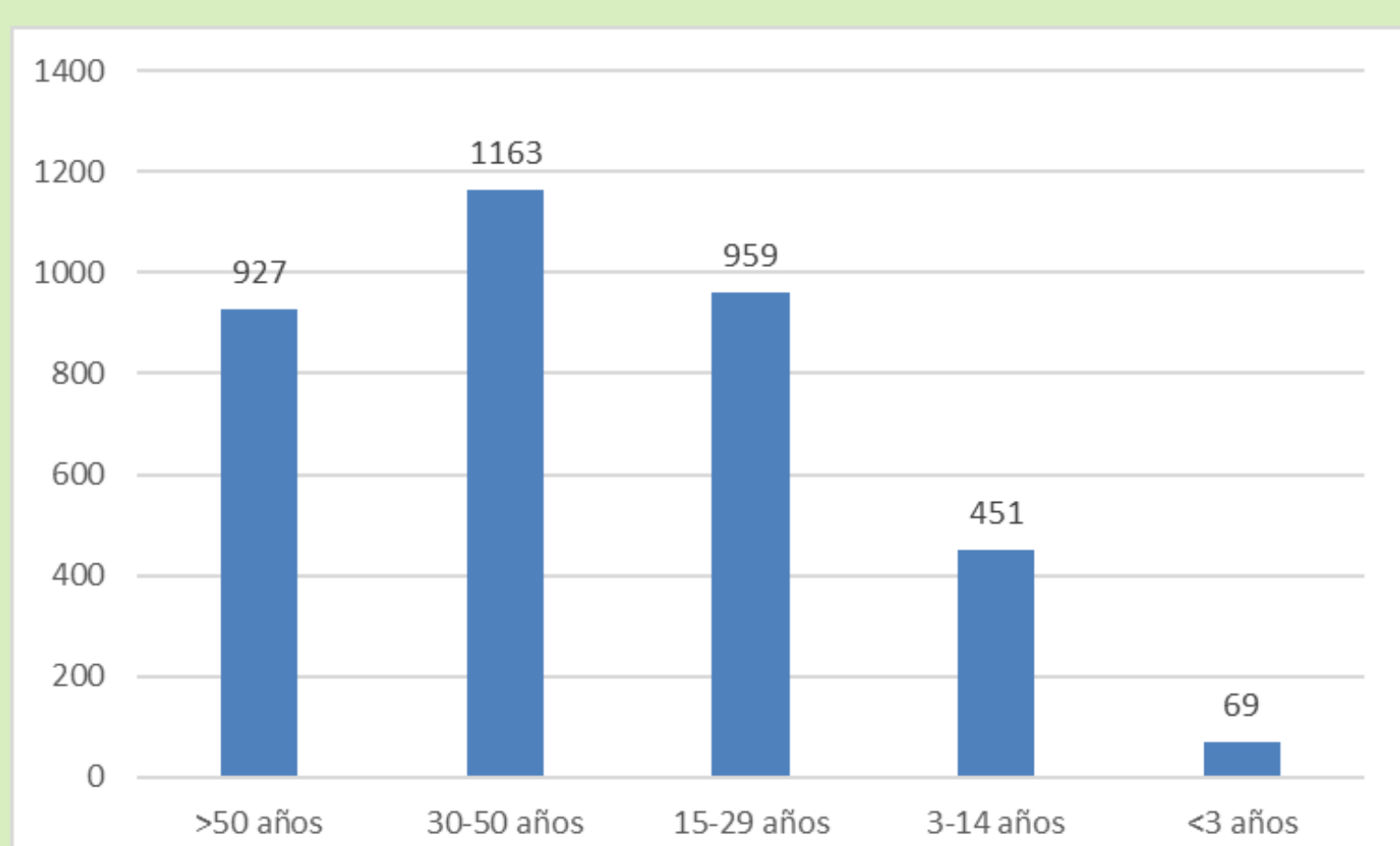
Resultados

- El SARS-COV-2 afecto por igual a ambos sexos y tuvo mayor presencia en los pacientes mayores de 30 años.
- El servicio de atención primaria fue el que mas casos atendió a lo largo del periodo de estudio.
- La variante que más casos genero a lo largo del estudio fue la delta con un total de 2806.
- La variante ómicron causo 55 casos de hospitalización, siendo la que más peso tuvo sobre esta.
- Las variantes alfa, beta y delta fueron las más representativas, suponiendo el 99´6% de los casos en el HG.

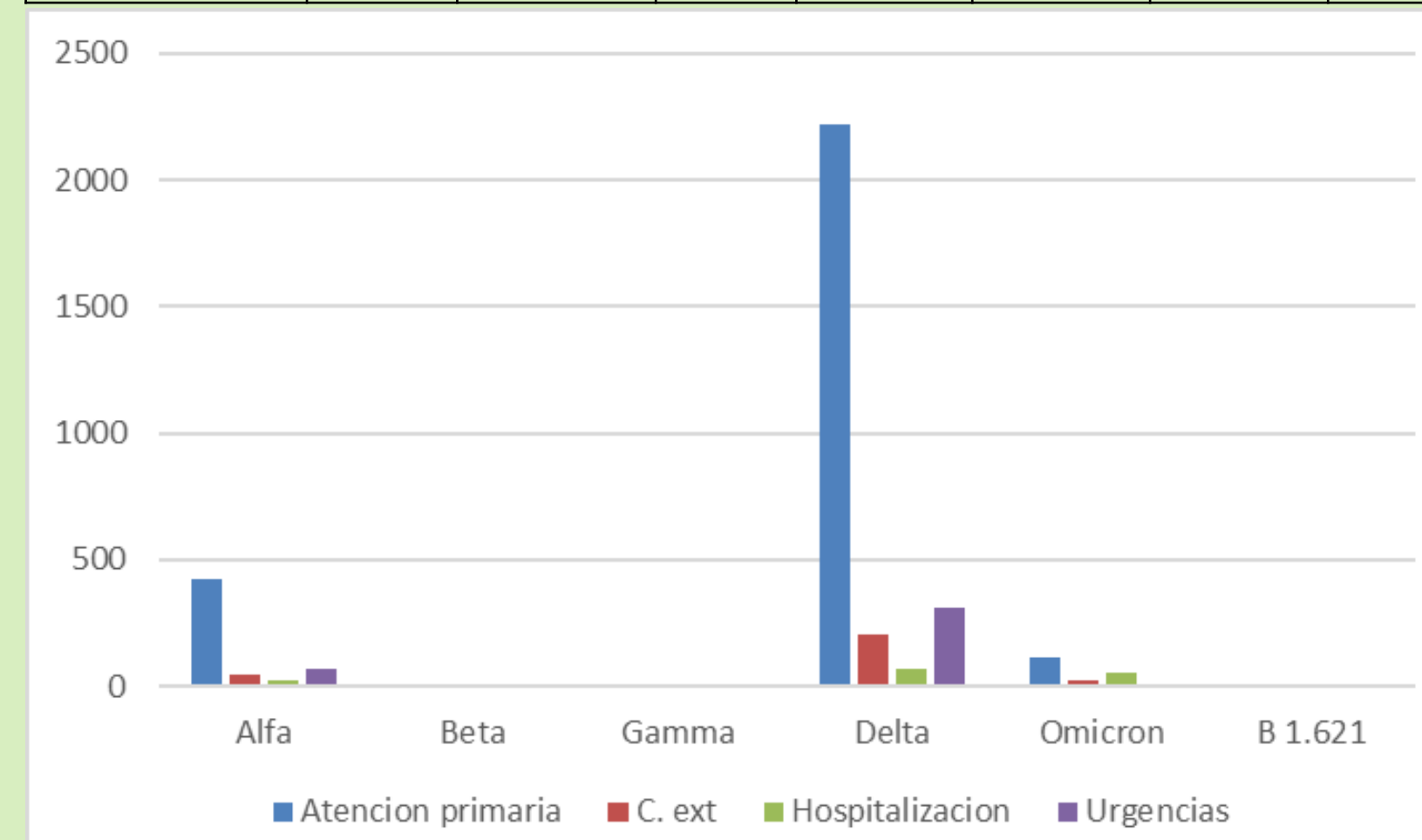
Hombre		mujer	
N	%	N	%
1886	52´84	1683	47´16



	Nº Casos	%
>50 años	927	25,98
30-50 años	1163	32,59
15-29 años	959	26,87
3-14 años	451	12,63
<3 años	69	1,93
Total	3569	100,00



Variantes	Atención primaria		C. ext.		Hospitalización		Urgencias		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alfa	422	75´49	42	7´51	25	4´47	70	12´52	559	100
Beta	6	66´66	0	0,00	0	0,00	3	33´34	9	100
Gamma	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	100
Delta	2222	79´18	205	7´30	70	2´49	309	11´01	2806	100
Omicron	111	58´42	21	11´05	55	28´94	3	1´57	190	100
B 1.621	1	100	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100



Conclusiones

Todas las variantes afectaban por igual a ambos sexos y tenían mayor presencia en la población adulta coincidiendo con la población general. Las variantes más prevalentes son alfa, delta y ómicron. La variante delta fue la de mayor presencia en población joven. La variante ómicron fue la de sintomatología más grave.