



MÁSTER EN SALUD PÚBLICA

Edición 2020-2021

TESINA FIN DE MÁSTER

DESCRIPCIÓN DE LA INTRODUCCIÓN Y EL IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE NUEVAS VARIANTES DEL SARS-COV2 ENTRE ENERO Y SEPTIEMBRE DE 2021 EN NAVARRA

Baigorria, Fernando Nicolás

Tutor: Dr. Jesús Castilla Catalán

Hospital Universitario de Navarra

Fecha: 29/10/2021

1. AGRADECIMIENTOS

A Jesús Castilla por aceptar el desafío de guiarme en el proceso.

Al Instituto de Salud Pública de Navarra, especialmente a Eva y Asun y al grupo de los Café+Pintxos, Esther, Itziar, Josu, Iván, Cris, Anchel, Irene, Álvaro, Estrella y Carmen por los consejos y las charlas de entre mesa.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Navarra y a Ana.

Al grupo 5G del Master que a pesar de haber sido online no nos impidió acercarnos.

A mi familia pamplonica, Javi, Alba, Sara, Leti, Pablo, Vale y Guido por convertir a este año pandémico en algo bueno.

A mi familia, Emma, Miguel, Rodrigo y Franco por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1.	AGRADECIMIENTOS	1
2.	RESUMEN.....	3
3.	LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	5
4.	LISTA DE ABREVIATURAS	5
5.	ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	6
6.	OBJETIVOS	8
7.	MATERIALES Y MÉTODOS	8
8.	RESULTADOS.....	10
9.	DISCUSIÓN	13
10.	CONCLUSIÓN.....	15
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	16
12.	TABLAS Y FIGURAS	19

2. RESUMEN

Introducción: La dinámica de la pandemia del SARS-CoV-2 tiene características particulares que han provocado que, tras más de un año, el mundo todavía no pueda regresar a la “normalidad”. Una de estas características es la aparición de nuevas variantes. Estas variantes suponen un gran desafío para la salud pública y demandan una actitud activa por parte de la vigilancia epidemiológica. En Navarra las variantes del SARS-CoV-2 han supuesto un gran impacto para la sociedad, por lo que reunir evidencia del comportamiento de las variantes, permitirá prepararnos y comprender los venideros sublinajes que surjan de las mutaciones del SARS-CoV-2.

Objetivos: El objetivo general de este estudio es realizar un análisis descriptivo de los cambios en las variantes del SARS-CoV-2, evidenciar las características de las personas afectadas por cada variante y determinar las diferencias en el efecto de las variantes más frecuentes en la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento por SARS-CoV2.

Métodos: Se trata de un estudio observacional descriptivo y analítico de la información de la vigilancia epidemiológica reforzada del SARS-CoV-2 en Navarra. Los casos del estudio fueron confirmados por RT-qPCR entre enero y septiembre de 2021 con un valor de Ct menor a 30 ciclos y fueron analizados mediante PCR específicas para establecer la posible variante. Las fuentes del estudio han sido los datos de la vigilancia epidemiológica reforzada y los resultados de las RT-qPCRs realizadas por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Navarra. En el análisis descriptivo se ha seleccionado las variantes Alpha, Delta, otras variantes con mutaciones de preocupación con baja incidencia (Beta, Gamma, Mu y una variante no identificada con una mutación de interés E484K) y variantes que no presentaron ninguna de las mutaciones de preocupación mencionadas (No VOC). En el estudio analítico se compararon los casos de variantes que han tenido mayor incidencia en Navarra: Alpha, Delta y “No VOC” que en su mayoría corresponde al linaje denominado 20EU. Los efectos evaluados fueron la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento. Se consideraron variables sociodemográficas como el área de salud, sexo, la edad, el ambiente de exposición, profesión sanitaria y tipo de caso. Se realizó un análisis descriptivo donde se obtuvieron medias y frecuencias y un estudio analítico crudo y ajustado mediante regresiones logísticas. Las variables de ajuste incluyeron el sexo, grupo de edad y estado vacunal.

Resultados: Durante el primer trimestre de 2021 la mayoría de los casos pertenecían a la variante “No VOC”, en el segundo trimestre la dominancia estuvo dada por la variante Alpha y en el tercer trimestre se produjo un rápido cambio a la variante Delta, que en septiembre suponía el 99% de los casos. Durante los dos primeros trimestres el grupo más afectado por la variante Alpha y “No VOC” fue el de 30-54 años y durante el tercer trimestre la variante Delta afectó con más frecuencia al grupo entre 15-29 años. El 70,1% de los casos había tenido síntomas, el 6,2% fue hospitalizado, el 1,1% ingresó en la UCI y el 0,9% falleció a causa del COVID-19. Los ámbitos de contagio más frecuentes fueron el del domicilio y el social. La variante Alpha tuvo mayor frecuencia entre los casos en

el ámbito escolar y la variante Delta presentó un mayor porcentaje de casos de ámbito social y desconocido. La proporción de trabajadores sanitarios fue mayor entre los casos de variante Delta.

En los casos que tenían la variante Alpha comparado con los casos “No VOC” se encontró un riesgo 53% mayor para la hospitalización y 83% más para la admisión en UCI.

En los casos que tenían la variante Delta comparado con los casos de variante Alpha se encontró un 67% más riesgo de hospitalización, 2,47 veces más riesgo de admisión en UCI y 2,24 veces más riesgo de fallecer por SARS-CoV-2.

En ambas variantes el riesgo de hospitalización fue mayor para las personas de edades más avanzadas y en los hombres, mientras que la vacunación completa tuvo un efecto altamente protector de hospitalización, ingreso en UCI y fallecimiento.

Conclusiones: Navarra ha sido afectada por dos variantes de preocupación para la Salud Pública, Alpha y Delta, que tuvieron mayor frecuencia durante el segundo y tercer trimestre de 2021, respectivamente. Estas variantes se han asociado a un mayor riesgo de hospitalización, admisión en UCI y fallecimiento. Los casos con variante Alpha tienen mayor riesgo que los casos con “No VOC” y los casos con la variante Delta presentaron mayor riesgo que los casos con la variante Alpha. Por otra parte, los riesgos de hospitalización, ingreso en UCI y defunción por COVID-19 fueron mayores en hombres y en edades avanzadas, mientras que la vacunación completa tuvo un efecto muy protector.

Palabras claves: SARS-CoV-2, variantes, riesgo, complicaciones, vacunas

3. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Análisis descriptivo sociodemográfico según las variantes No VOC, Alpha, Delta y otras VOCs.....	19
Tabla 2. Análisis descriptivo de la gravedad según las variantes No VOC, Alpha, Delta y otras VOCs.....	20
Figura 1. Evolución de las variantes del SARS-CoV-2 en Navarra.....	20
Tabla 3. Comparación de variante Alpha con respecto a las no VOC en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.....	21
Tabla 4. Comparación de la variante Delta con respecto a la Alpha en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.....	21
Tabla 5. Subanálisis multivariantes de distintos muestreos de variante Alpha con respecto a las no VOC en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.....	22
Tabla 6. Subanálisis multivariantes de distintos muestreos de variante Delta con respecto a Alpha en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.....	22

4. LISTA DE ABREVIATURAS

VOC: (del inglés: *Variant of concern*) Variante de preocupación

VOI: (del inglés: *Variant of interest*) Variante de interés

OMS: Organización Mundial de la Salud

RT-qPCR: (del inglés: *retrotranscription quantitative real-time polymerase chain reaction*) Reacción en Cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa con retrotranscripción

Ct: Ciclo de cuantificaciones

aOR: Odds Ratio ajustado

UCI: Unidad de cuidado intensivo

5. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La capacidad que tienen los virus para mutar hace que su linaje perdure y el SARS-CoV-2 no es diferente en esto. Organismos como la OMS en colaboración con expertos han estado vigilando y evaluando la evolución del SARS-CoV-2 debido a la aparición de nuevas variantes que suponen un riesgo para la salud pública global, según el impacto que tienen en la salud pública las variantes se clasifican por sus características en; VOI (del inglés: Variant of interest), aquellas que están bajo investigación porque pueden tener incrementada su transmisibilidad, tener peores desenlaces o presentar escapes inmunitarios o como VOC (del inglés: Variant of concern) a aquellas que el impacto es significativo y que hay evidencia demostrada del incremento de la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad o el escape de la respuesta inmune (1).

A fines del 2020 Inglaterra comenzó a percibir un inexplicable aumento de contagios a pesar de las restricciones, generando preocupación en la comunidad. El 8 de diciembre del 2020 se encontró en el Sud-Este de Inglaterra en el condado de Kent 117 casos que eran similares filogenéticamente, la filogenia de estos casos era diferente a las variantes que circulaban hasta el momento por lo que un comité experto clasificó el 18 de diciembre 2020 esta nueva variante como VOC 202012/1, la propagación había sido tal que para el 20 de diciembre del 2020 la nueva variante se había extendido rápidamente ocupando el mayor número de casos confirmados en Londres, Sudeste y Este de Inglaterra (2).

Esto comenzó a generar preocupación en la comunidad científica-política y despertó el interés en las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que circulaban abriendo nuevas preguntas; ¿estas variantes adquirían nuevas ventajas adaptativas? ¿Producían peores escenarios en las hospitalizaciones y severidad de la enfermedad? o ¿Obtenían la posibilidad de evadir la inmunidad generada por las vacunas que estaban comenzaban a aplicarse?

Al 15 de febrero 2021 la variante B.1.17 o VOC202012/01 comprendía aproximadamente el 95% de las nuevas infecciones por SARS-CoV-2 en Inglaterra y había sido identificada en al menos 82 países. Nuevos estudios establecieron un número de reproducción entre 40-100% superior a las variantes preexistentes indicando que esta variante era más transmisible (3)(4).

La evidencia sobre la gravedad de la enfermedad que provocaba esta nueva variante era diversa, algunos estudios como Frampton et al. no encontraron evidencia de una asociación entre la variante B.1.17 y mayor gravedad de la enfermedad comparando los casos con otras variantes circulantes (5). Sin embargo, Bager et al. sí que encontró diferencias en la gravedad de la enfermedad [aOR 1.64 (95% CI, 1.32-2.04)] comparando las hospitalizaciones por la variante VOC202012/1 con las de otros linajes (6). Otro estudio comparó la variante B.1.1.7 con otras dos variantes y encontró que el número de reproducción era 75% mayor que las otras (7). Las características más relevantes de la variante B.1.17 se encuentran en la proteína S, 7 mutaciones de las cuales la N501Y está asociada a una mayor transmisibilidad por mayor afinidad con el receptor ECA2, (8) y 2 deleciones en las posiciones 69 y 70 asociadas a escape inmunitario (9). Las mutaciones

que presenta en el gen S son utilizadas como target de la variante para detección y diagnóstico mediante la RT- qPCR, ya que son detectadas por la RT-qPCR como gen S negativo pero positivo para otros targets de la RT-qPCR permitiendo diferenciarla de otras variantes (10) (11). Además, hay nueva evidencia como la de Dagan et al. donde han encontrado valores de efectividad vacunal para Comirnaty® de un 87% para la hospitalización y un 92% para enfermedad grave (12).

En marzo de 2021 la India comenzó a reportar un repentino aumento de casos, entre los que se encontraban la variante VOC202012/1 que suponía la mayor cantidad de casos en ese momento y una nueva variante, la B.1.617. Los primeros casos de esta variante B.1.617 habían sido detectados en diciembre del 2020 pero hasta ese momento no habían supuesto un gran impacto (13). Finalmente, un sublinaje de esta variante (B.1617.2) es declarada como VOI el 4 de abril 2021 y el 11 de mayo 2021 ya reunía las características suficientes para ser declarada como VOC (14). Esta nueva VOC presentaba una mutación en el gen S (L452R) asociada al aumento de la transmisibilidad y a cierto escape inmunitario (15).

El 3 de junio un informe de Salud Pública de Inglaterra emitió un comunicado, según el cual, el 96% de los casos secuenciados y genotipados pertenecían a la variante B.1.617.2, las tasas de ataque secundaria y la hospitalización eran mayores para la variante B.1617.2 que para la variante B.1.17 (16). Sheikh et al. encontraron un riesgo aumentado en el ingreso hospitalario para los casos con la variante B.1.617.2 (17). Ong et al. aportaron evidencias de que la variante B.1.617.2 estaba asociada a mayor riesgo de requerimiento de oxígeno, admisión en UCI y fallecimiento. Además, mencionan que los pacientes que estaban vacunados tuvieron una menor gravedad de la enfermedad (18). Fisman et al. compararon las infecciones de variante B.1.617.2 con variantes no VOC y encontraron 2,20 veces más probabilidad de ingresar, 3,87 veces más riesgo de admisión en UCI y 2,37 veces más riesgo de fallecer por esta variante (19).

Se ha hecho un gran esfuerzo en la monitorización de las variantes, secuenciando genomas y trazando la evolución y filogenia del SARS-COV-2 que han proporcionado grandes trabajos con resultados de fuentes de información libre y de código abierto en sistemas como GISAID, Nextstrain y Pango (20), además de proponer las nomenclaturas científicas del SARS-CoV-2 (21). Al principio cada fuente de información utilizó su propia nomenclatura y esto generó confusión en la cual los medios utilizaban el origen geográfico del linaje para referirse a la misma, por lo que para simplificar la denominación de los distintos linajes del virus y evitar la estigmatización geográfica la OMS ha emitido un comunicado el 31 de mayo 2021 comunicando que cada linaje se denominaría con letras del alfabeto griego a efectos de comunicación sin dejar de lado la nomenclatura científica propuesta (22).

Al inicio no estaba claro si la nueva variante B.1.617.2 denominada también por la OMS como Delta, era más transmisible que la variante B.1.17 o Alpha. Algunos estudios sugieren que al menos tienen la misma transmisibilidad (23). Sin embargo, el 23 de junio del 2021 la ECDC a comunicado que hay evidencia de que la variante B.1617.2 o Delta es 40-60% más transmisible que la variante Alpha y 97% más transmisible que variantes que no son VOCs y que la variante Delta podría estar asociada a un mayor riesgo de hospitalización. Además, hay evidencia de que la variante Delta disminuiría la efectividad

de la vacuna, especialmente en aquellos que están vacunados con una sola dosis y como otras variantes la severidad de la enfermedad es mayor en grupos de edad más grandes (24). Twohig et al. encontraron que el riesgo de hospitalización en los pacientes con variante Delta era 2 veces superior al de los pacientes con variante Alpha y que el riesgo entre los no vacunados era similar para ambas variantes (25).

En Navarra hay evidencia de que la variante Alpha circula al menos desde diciembre 2020, de la semana 3 a la 4 aumentó del 1,6% al 9,2% del total de casos con una tasa de 233 por 100.000 habitantes, la cobertura vacunal con esquema completo era de 809 cada 100.000 habitantes (26)(27). En la semana 15 con una tasa de 189 por 100.000 habitantes los casos de la variante Alpha representaban el 99% de los casos, además se evidenció un aumento de los ingresos hospitalarios para los grupos de edad en riesgo, la cobertura vacunal con pauta completa estaba en 5.506 cada 100.000 habitantes (28). En la semana 28 la tasa semanal era de 547 por 100.000 habitantes, aunque era desproporcionalmente alta en el grupo de 15-24 años (2616 por 100.000 habitantes), la variante Delta era la responsable del 82% de los casos y la variante Alfa del 16%, la vacunación con pauta completa era superior al 65% en los grupos mayores de 40 años (29). Finalmente, en la semana 32 la variante Delta era responsable del 99% de los casos con una tasa semanal de 206 por 100.000 habitantes y los grupos mayores de 40 años tenían una cobertura vacunal completo superior al 85% (30).

Debido a la actual evidencia disponible decidimos evidenciar cuales son las VOCs que circularon en Navarra, cuál es el impacto que han tenido en la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento durante los tres primeros trimestres del 2021 y describir el comportamiento de las variantes del SARS-CoV-2 en Navarra.

6. OBJETIVOS

- Describir los cambios en las variantes circulantes en Navarra entre enero y septiembre del 2021.
- Identificar diferencias en las características de las personas afectadas por las principales variantes circulantes.
- Evaluar diferencias en el efecto entre los casos producidos por las variantes más frecuentes en cuanto a predisposición a la hospitalización, admisión en unidades de cuidados intensivos (UCI) y fallecimiento.
- Reforzar o contrastar evidencia publicada sobre variantes del SARS-CoV-2 y como estas impactan en la población según sus características.
- Evidenciar si hay un efecto protector en la hospitalización, admisión en UCI y fallecimiento para los vacunados con pauta completa.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

- Diseño

Estudio observacional descriptivo y analítico de la información de vigilancia epidemiológica reforzada del COVID-19 en Navarra.

- Población de estudio

Casos de infección activa por SARS-CoV-2 confirmados por RT-qPCR (retrotranscription quantitative real-time polymerase chain reaction) en Navarra entre enero y septiembre de 2021. Los análisis se centraron en aquellos casos con valor de Ct (ciclo de cuantificaciones) menor de 30 ciclos que hayan podido clasificarse en función de la posible variante.

- Recogida de información

El estudio utilizó datos secundarios de al menos dos fuentes.

1. Los datos de la vigilancia epidemiológica reforzada de casos de infección por SARS-CoV-2 realizada por el Servicio Navarro de Salud.
2. Los datos de RT-qPCRs realizadas por el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Navarra que centraliza los resultados de las pruebas.

- RT- qPCRs

Las muestras utilizadas fueron aquellas confirmadas mediante RT-qPCRs con ciclos ≤ 30 , se utilizaron dos kits de detección TaqPath™ COVID-19 RT-qPCR kit y TaqMan™ SARS-CoV-2 Mutation Panel (Thermo Fisher Scientific, USA).

Para la identificación de la variante Alpha se utilizó como target el gen S negativo y entre las muestras que resultaron positivas para el gen S se utilizó un segundo kit de PCR (TaqMan™) utilizado para detectar posibles casos de la variante Delta mediante la mutación L452R.

- Variantes

Las variantes elegidas para este estudio fueron aquellas que cumplieron por sus características los criterios de VOCs “variants of concern”. Durante el periodo estudiado las VOCs de mayor circulación que tuvieron impacto en Navarra fueron dos: la variante Alpha y la variante Delta. Además, se incluyó en el análisis descriptivo aquellas variantes denominadas “No VOCs”, sobre las cuales se ha hecho especial énfasis en la variante 20EU o clásica europea que tuvo un mayor impacto durante el primer trimestre de 2021. En Navarra asimismo hubo otras VOCs que no tuvieron impacto significativo (Beta, Gamma, Mu y una variante no identificada con una mutación de interés E484K), estas variantes han sido agrupadas como “otras VOCs”.

- Variables

Las variables de interés para este estudio fueron: la hospitalización, la admisión en UCI, el fallecimiento por SARS-CoV-2 y variables sociodemográficas; sexo, edad categorizada en grupos (0-14, 15-29, 30-54, 55-74 y mayores de 75 años), área de salud de Navarra, cuantificación de ciclos realizados de la PCR, ámbito de contagio (centro sanitario, centro socio sanitario, desconocido, domicilio, escolar, laboral, otros y social), trabajador sanitario, tipo de caso (brote, contacto o sin vinculo) y estado vacunal (no vacunado, parcial, completo). Todos estos datos fueron obtenidos de la base de datos de la vigilancia reforzada del SARS-CoV-2 en Navarra.

- Análisis estadístico

La base de datos fue anonimizada antes del análisis. En el análisis descriptivo se obtuvieron porcentajes de frecuencia o medias de las variables. En una etapa posterior se realizó un análisis multivariante mediante regresiones logísticas para determinar el efecto de cada variable, hospitalización, admisión en UCI y fallecimiento por SARS-CoV-2. Se realizó análisis crudo y ajustado por sexo, grupos de edad (0-4, 5-14, 15-30, 31-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 y mayores de 85 años) y estado vacunal con esquema parcial o completa, se consideró como vacunado aquellos en los cuales habían transcurrido más de 14 días después de la primera o última dosis recibida (vacunas y esquemas utilizados en Navarra). Las asociaciones se expresaron como Odds Ratios (OR), con intervalos de confianza (IC) al 95% y se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $P < 0,05$.

Para respetar la temporalidad de la situación epidemiológica de Navarra el análisis fue realizado en dos partes, se determinó la asociación para los casos de la variante Alpha en los cuales el grupo de comparación fueron las No VOC y para los casos de la variante Delta el grupo de comparación fue la variante Alpha. Los análisis en crudo representan las mismas poblaciones que los análisis ajustados. Además, se realizaron subanálisis de sensibilidad estratificando la muestra en los mayores de 45 años y en los mayores de 45 años que estaban sin vacunar para evidenciar si los efectos obtenidos en la muestra original eran consistentes.

8. RESULTADOS

En el análisis descriptivo fueron analizados 14.552 casos correspondientes a las muestras que fueron seleccionadas para determinar la variante a la que pertenecían, el periodo del estudio comprendió los 3 primeros trimestres del 2021.

De los 14.552 casos, 2476 (17,1%) correspondían a No VOCs, 6740 (46,3%) a la variante Alpha, 5047 (34,7%) a la variante Delta y 289 (1,98%) casos que pertenecen a otras variantes con características de interés (VOCs) pero que no tuvieron mayor impacto en Navarra. Los casos no son proporcionales a la incidencia de Navarra ya que solo un porcentaje de las muestras fue seleccionado para determinar la posible variante.

Con el propósito de facilitar la atención de salud, Navarra divide su territorio en 3 Áreas de Salud: Estella, Pamplona y Tudela, siendo Pamplona el área con mayor población. El área de Pamplona concentró para las 3 variantes más del 74% de los casos en cada trimestre. El área de Estella se mantuvo entre el 8,6% y el 10% de los casos y el área de Tudela presentó una variación entre el 14 y el 15%.

Durante el primer trimestre, el 84,5% de las muestras pertenecieron a No VOC, en el segundo trimestre el 72,5% de los casos a la v. Alpha y por último el 3º trimestre fue dominado por la v. Delta con el 96,8% de los casos.

Analizando los grupos de edad, durante el primer trimestre los casos entre los grupos menores de 54 años representaron el 72% de los casos, el grupo entre los 30-54 años el 32% mientras que los mayores de 75 años solo representaban al 8,3% de las muestras. Durante el segundo trimestre los casos entre los menores de 54 años continuaron siendo los más frecuentes, el grupo entre 30-54 años trepó al 38% de los casos y los mayores de

75 años representaron un 4% de las muestras. El último trimestre fue protagonizado por los jóvenes entre 15-29 años que representaron al 39% de las muestras y los mayores de 75 años el 6% de los casos (Tablas 1 y 2).

En cuanto al sexo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, pero los porcentajes de las muestras para las No VOC, Alpha y Delta fueron levemente superiores en los hombres.

Del análisis de los Cts de las RT-qPCRs realizadas a los casos se determinó que la media de las variantes No VOC y Alpha fue de 23 ciclos y la media de la v. Delta de 22 ciclos.

No se observaron grandes diferencias en la presentación de síntomas entre variantes. A pesar de esto, más del 67% de los casos habían tenido síntomas en el momento del diagnóstico de la infección. La hospitalización de los casos con No VOC y v. Alpha se mantuvo entre el 6,9% y el 7,2% respectivamente, los casos con v. Delta que se hospitalizaron fueron el 4,6% de la muestra. La admisión en UCI se comportó de manera diferente, mientras que para las variantes No VOC y Delta estuvo en el 0,9, aumentó al 1,4% en los casos de v. Alpha. En cuanto a los fallecidos, con las No VOC fallecieron el 1,3% de los casos, con la v. Alpha y con la v. Delta fallecieron el 0,8%. Entre los fallecidos el 22% tenían entre 55 y 74 años y el 75% superaban los 75 años.

Para las 3 variantes el ámbito de contagio de mayor frecuencia fue el domicilio, seguido por el social y el desconocido. En particular la v. Alpha tuvo casi un 5% de los casos en ámbito escolar y la v. Delta tuvo una mayor frecuencia en los ámbitos social y desconocido.

En cuanto a trabajadores sanitarios, los casos de infección con las No VOC representaron el 1,4%, 0,4% para la v. Alpha y 1,9% para la v. Delta, aunque solo un porcentaje de estos se asoció a un contagio de ámbito sanitario/laboral: el 43,7% en el primer trimestre, el 16,1% en el segundo trimestre y el 40,23% en el tercer trimestre. Los involucrados en brotes estuvieron por encima del 59% en las No VOC y v. Alpha y en el 45% para la v. Delta. Los casos que tuvieron algún contacto pero que no estaban involucrados en brotes oscilaron entre el 27 y el 33% para las 3 variantes y los casos que no tenían un vínculo conocido fueron 6,9% para las No VOC, 12,3% para la v. Alpha y 21,9% para la v. Delta.

Si tomamos en cuenta el grupo de casos con la variante Alpha vs No VOC, la hospitalización fue un 53% mayor para la v. Alpha que para la No VOC [aOR 1,53(1.25-1.87) P<0,05], las mujeres tuvieron un 30% menos riesgo de ser hospitalizadas que los hombres [aOR mujeres 0,70(0,59-0,84) P<0,05], los grupos de edades más avanzadas (55-64 / 65-74 / 75-84 / mayores de 85 años) tuvieron riesgos que aumentaron con la edad comparado con el grupo de 45-54 años, estos grupos presentaron riesgos de aOR 1,63- aOR 3,56 - aOR 7,42 - aOR 8,52 respectivamente. Las personas que estaban vacunadas con el esquema parcial tuvieron un 68% menos riesgo de ser hospitalizadas [aOR 0.32 (0.21-0.48) P<0,05] y en las que tenían la pauta completa se encontró un 71% menos riesgo de ser hospitalizadas aOR 0.31 [(0.16-0.54) P<0,05] frente a las personas que no estaban vacunadas. En cuanto a la admisión en UCI, los casos con v. Alpha tuvieron 83% más riesgo que los casos de No VOC [aOR 1,83(1.14-2.95) P<0,05], en las mujeres se encontró un 39% menos riesgo que los hombres [aOR 0,61(0,41-0,90) P<0,05], comparando con el grupo de 45-54 años las personas entre 55-64 años tuvieron un aOR

2,52, entre 65-74 años un aOR 6.91 y los de 75-84 años un aOR 3.45, las personas que estaban vacunadas con al menos una dosis tuvieron 90% menos riesgo de ser ingresadas en la UCI que las personas que no estaban vacunadas [aOR 0,10 (0.01-0.72) P<0,05]. Para el fallecimiento por SARS-CoV-2 los casos que presentaron la v. Alpha tuvieron un 20% más de riesgo que los de No VOC, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos [aOR 1,20 (0.73-1.97) P=0,46]. Las mujeres tuvieron un 41% menos riesgo que los hombres [aOR mujeres 0,59 (0.37-0.95) P<0,05]. Los grupos de mayor edad, al igual que ocurrió en la hospitalización, fueron los más afectados: comparados con los casos entre 30-54 años, los de 65-74 años tuvieron 14,08 veces más riesgo [aOR 14,08 (4.06-48.87) P<0,05], las personas entre 75-84 años, 49,16 veces más [aOR 49,16 (14.62-165.23) P<0,05] y los mayores de 85 años, 136,7 veces más [aOR 136,7 (40.59-460.43) P<0,05]. La vacunación con pauta completa tuvo un efecto muy protector frente a la hospitalización y la admisión en UCI. La vacunación completa redujo en un 84% el riesgo de fallecer por la variante Alpha [aOR 0.16 (0.04-0.71) P<0,05], mientras que los que estaban vacunados con el esquema incompleto tuvieron un riesgo 32% menor de fallecer [aOR 0.68 (0.35-1.34) P>0,05] (Tabla 3).

En comparación con los casos de variante Alpha, los de la Delta tuvieron 67% más riesgo de ser hospitalizados [aOR 1.67 (1.33-2.10) P<0,05], 2,47 veces más riesgo de ser ingresados en UCI [aOR 2.47 (1.58-3.87) P<0,05] y 2,24 veces más riesgo de fallecer [aOR 2.24 (1.15-4.38) P<0,05]. Las mujeres presentaron menos riesgo que los hombres para los 3 efectos evaluados: 32% menos para la hospitalización (P<0,05), 33% para la admisión en UCI (P<0,05) y 33% para el fallecimiento (P>0,05). Al igual que sucedió en el análisis anterior, los grupos menores de 44 años presentaron efectos protectores para la hospitalización. Comparando con los de 30-54 años, las personas de 55-64 años tuvieron 1,66 veces más riesgo [(1.28-2.14) P<0,05], las de 65-74 años, 3,37 veces más [(2.59-4.39) P<0,05], las de 75-84 años, 6,48 veces más [(4.75-8.38) P<0,05] y las mayores de 85 años, 8,07 veces más [(5.64-11.55) P<0,05]. El riesgo de ser admitido en UCI fue 2,34 veces más para los de 55-64 años [(1.41-3.89) P<0,05], 4,58 veces más para los de 65-74 años [(2.78-7.56) P<0,05] y 2.54 veces más para las personas entre 75-84 años [(1.20-5.35) P<0,05]. El riesgo de fallecer para las personas de 55-64 años fue 1.82 veces más [(0.48-6.82) P>0,05], 12,32 veces más para los de 65-74 años [(4.15-36.60) P<0,05], 42,25 veces más para los de 75-84 años [(14.54-122.80) P<0,05] y 94.71 veces más para los mayores de 85 años [(32.34-277.36) P<0,05], las personas que estaban vacunadas con pauta completa tuvieron 83% menos riesgo en la hospitalización [aOR 0,17(0.13-0.23) P<0,05], 88% menos riesgo en la admisión en UCI de [aOR 0,12(0.06-0.23) P<0,05] y 75% menos riesgo de exitus [aOR 0,25(0.12 -0.52) P<0,05] (Tabla 4).

Los análisis de sensibilidad determinaron que la población mayor de 45 años con la v. Alpha obtuvo un riesgo 45% mayor para la hospitalización [aOR 1,45(1.16-1.80) P<0,05], un 85% más riesgo para la admisión en UCI [aOR 1,85 (1.12-3.06) P<0,05] y un 20% mayor para el fallecimiento [aOR 1,20 (0.73-1.97) P>0,05] comparando con los casos no VOCs de igual edad. Los casos con v. Alpha que tenían más de 45 años y que no estaban vacunados obtuvieron un 57% más riesgo para la hospitalización [aOR 1,57(1.24-1.98) P<0,05], un 88% más para la admisión en UCI [aOR 1,88 (1.13-3.11) P<0,05] y un 30% mayor para el fallecimiento por SARS-CoV-2 [aOR 1,30 (0.73-2.33) P>0,05] comparando con los casos No VOCs de iguales condiciones.

Los casos que tenían la v. Delta obtuvieron un riesgo 53% mayor para la hospitalización [aOR 1,53(1.14-2.05) P<0,05], 2,36 veces más riesgo para la admisión en UCI [aOR 2,36(1.40-3.99) P<0,05] y un 2,24 veces más para el fallecimiento [aOR 2,24 (1.15-4.38) P<0,05] comparando con los casos de v. Alpha. Los casos con v. Delta que tenían más de 45 años y que no estaban vacunados obtuvieron un 73% más riesgo para la hospitalización [aOR 1,73(1.23-2.44) P<0,05], 2,20 veces más para la admisión en UCI [aOR 2,20 (1.26-3.84) P<0,05] y un 77% mayor para el fallecimiento por SARS-CoV-2 [aOR 1,77 (0.72-4.34) P>0,05] comparando con los casos de la v. Alpha.

9. DISCUSIÓN

Intentar realizar un análisis de todo el periodo comprendido es dificultoso ya que las características de los trimestres fueron cambiando a lo largo del tiempo. La introducción de las vacunas añade una variable que complica el análisis al modificar sustancialmente el riesgo. Además, en Navarra, como en otros lugares, la vacunación fue evolucionando gradualmente por grupos de edad y en diferentes tiempos.

Durante el periodo que comprende el estudio se produjeron 3 olas epidémicas en Navarra, cada una protagonizada por una variante diferente. El primer trimestre fue dominado por una variante No VOC y las variantes no eran una preocupación de salud pública. La variante Alpha surgió durante el 2º trimestre y trajo consigo la novedad de potenciales variantes de preocupación e interés para la salud pública. El 3º trimestre incluyó al principio una transición entre la v. Alpha y la v. Delta, que ha seguido ganando terreno hasta suponer el 99% de las muestras analizadas (30) (Figura 1).

A pesar de que el grupo de mayor riesgo fueron indudablemente las personas de edades avanzadas y aquellas con factores de riesgo, durante el 2021 en Navarra los grupos más afectados fueron los más jóvenes. Durante el primer trimestre las No VOC afectaron principalmente a los menores de 50 años, la v. Alpha afectó con especial énfasis durante el 2º trimestre a aquellos que tenían entre 30-54 años y en el último trimestre los menores de 30 años fueron los casos de mayor incidencia con la v. Delta. Este proceso podría ser el resultado de las características propias de las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que por mecanismos biológicos hayan adquirido un tropismo hacia personas más jóvenes, el relajamiento progresivo de medidas preventivas en la sociedad y el aumento paulatino de la vacunación, la cual comenzó el 27 de diciembre del 2020 en los grupos de edad más avanzada y los trabajadores sanitarios.

En el análisis por sexo, al igual que Peckham et al. no encontramos grandes diferencias en los casos producidos entre hombres y mujeres (31), aunque el porcentaje de casos en los tres trimestres en los hombres siempre fue superior al de las mujeres.

Se ha publicado evidencia de que podría haber diferencias entre los ciclos de cuantificaciones de la RT-PCR según las variantes. Roquebert B et al. encontraron diferencias entre variantes VOCs y no VOCs (32). Este estudio presenta una pequeña diferencia entre las medias de las variantes No VOC y Alpha con una ct de 23 ciclos y la variante Delta con un ct de 22 ciclos, aunque es necesario mencionar que por limitaciones del estudio las pruebas con un ct mayor a 30 no han sido analizadas.

El porcentaje de contagios en el ámbito social y desconocido fue mayor durante el tercer trimestre, lo que podría explicarse por el periodo estival en el que acaeció, con una mayor interacción social sumada al agotamiento social ocasionado por la pandemia. Los trabajadores sanitarios refirieron haberse contagiado en el ámbito sanitario/laboral en un porcentaje menor durante el segundo trimestre, pero este se vio aumentado en el tercer trimestre, podría ser también reflejo de la relajación y el agotamiento social de la pandemia. Otra posible hipótesis podría ser la disminución en la protección vacunal frente a la infección, ya que el grupo de sanitarios y las personas de mayor edad fueron los primeros en ser vacunados.

En el análisis multivariante encontramos que la variante Alpha se asoció a un mayor riesgo de hospitalización (53%), admisión en UCI (83%) y fallecimiento (20%), en comparación con las variantes No VOC, si bien el valor de P de este último dato no es significativo probablemente debido al menor número de eventos.

Al inicio la evidencia de gravedad en las complicaciones de la variante Alpha ha sido contradictoria, estudios como Frampton et al. no encontraron un aumento en la gravedad de la enfermedad (5); sin embargo, investigaciones posteriores como las de Bager et al. (6) refuerzan los conocimientos de que la variante Alpha suscita mayor gravedad que las no VOCs.

El análisis multivariante del grupo con la v. Delta también arrojó riesgos aumentados en la hospitalización (67%), la admisión en UCI (147%) y en el fallecimiento (124%), robusteciendo la evidencia demostrada por Twohig (25).

En cuanto a diferencias según el sexo, nuestros datos sugieren al igual que Peckham et al. (31), que los hombres tienen mayor riesgo de hospitalizarse, de ser admitidos en UCI y de fallecer. Esto se repite en ambos grupos poblacionales de estudio, tanto para los casos de v. Alpha como en los de v. Delta. Además, ambos análisis encontraron que los grupos con riesgo más alto de hospitalización, admisión en UCI y exitus son las personas de edades avanzadas. Los grupos de edades más avanzadas mostraron incrementos exponenciales del riesgo en las tres variables al igual que estudios como el de Yanez et al. (33) Se ha encontrado un riesgo menor en las personas mayores de 75 años frente a la admisión en UCI, probablemente debido a que por criterios clínicos los mayores de 80 años no suelen ser candidatos a UCI. En análisis posteriores sería conveniente realizar un análisis más detallado de esta información.

En todos los análisis multivariantes hay un potente efecto protector en los esquemas completos de las distintas vacunas frente a la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento, con un beneficio muy importante en comparación a las personas que no estaban vacunadas.

Los subanálisis de sensibilidad se realizaron para evidenciar si el efecto obtenido en los análisis originales era consistente desagregando la muestra o si había alguna interacción en la edad o en haber sido vacunado. Se realizaron análisis multivariantes en la población mayor a 45 años y en los mayores de 45 años que no estaban vacunados, obteniendo resultados consistentes con los obtenidos en el análisis general. En la comparación de la variante Alpha vs No VOC los riesgos aumentan levemente en los mayores de 45 años no vacunados en la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento por SARS-

CoV-2. En el análisis que comparó la variante Delta con la Alpha, los casos mayores de 45 años y no vacunados mostraron un efecto levemente menor. Los principales confusores han sido controlados en los análisis multivariantes al realizar análisis ajustados.

Limitaciones. La selección de la muestra podría tener sesgos por: la búsqueda de variantes específicas durante cada ola, pruebas con un ct mayor a 30 ciclos que no han sido seleccionadas y la exclusión de los test de antígenos. No podemos descartar la existencia confusión residual debida a factores no controlados.

Este estudio aporta evidencia complementaria de la situación epidemiológica de Navarra durante los primeros trimestres del 2021 y documenta diferencias en el comportamiento de las variantes según características poblacionales. Además, se encontró un incuestionable efecto protector en las personas que estaban vacunadas reforzando la evidencia de que además de las medidas preventivas es necesario vacunar a la mayor cantidad de personas para conseguir disminuir la transmisión del SARS-CoV-2, evitar desenlaces más graves de la enfermedad y lidiar con la aparición de nuevas variantes que escapen a la inmunidad vacunal y pongan en peligro todo lo conseguido.

10. CONCLUSIÓN

Las personas que se infectaron con la v. Alpha tuvieron mayor riesgo que las personas con No VOCs para la hospitalización y la admisión en UCI. En cuanto al fallecimiento, si bien el riesgo estuvo aumentado, los resultados no fueron significativos, por lo que podría ser necesario una muestra con mayor cantidad de casos.

Las personas con la v. Delta tuvieron mayor riesgo que las personas con la v. Alpha para la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento por SARS-CoV-2.

El riesgo de las personas con la v. Delta fue mayor que los que se infectaron con No VOCS para la hospitalización, la admisión en UCI y el fallecimiento por SARS-CoV-2.

Las personas de sexo masculino y los de edad más avanzada tienen mayor riesgo de tener complicaciones en la enfermedad.

La vacunación, y especialmente la pauta completa, posee un gran efecto protector frente a las complicaciones de la enfermedad del SARS-CoV-2.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. tracking-SARS-CoV-2-variants [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
2. Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959438/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf
3. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* [Internet]. 9 de abril de 2021 [citado 18 de septiembre de 2021];372(6538). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abg3055>
4. The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium, Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 13 de mayo de 2021;593(7858):266-9.
5. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2021;21(9):1246-56.
6. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Albertsen M, Yssing Michaelsen T, Holten Møller C, et al. Increased Risk of Hospitalisation Associated with Infection with SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in Denmark. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021 [citado 18 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3792894>
7. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 7 de enero de 2021 [citado 18 de septiembre de 2021];26(1). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>
8. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. septiembre de 2020;182(5):1295-1310.e20.
9. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science*. 12 de marzo de 2021;371(6534):1139-42.
10. Brown KA, Gubbay J, Hopkins J, Patel S, Buchan SA, Daneman N, et al. S-Gene Target Failure as a Marker of Variant B.1.1.7 Among SARS-CoV-2 Isolates in the Greater Toronto Area, December 2020 to March 2021. *JAMA*. 25 de mayo de 2021;325(20):2115.
11. 20210608-EER.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210608-EER.pdf>

12. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 15 de abril de 2021;384(15):1412-23.
13. Singh J, Rahman SA, Ehtesham NZ, Hira S, Hasnain SE. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. *Nat Med*. julio de 2021;27(7):1131-3.
14. weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2021 [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--8-june-2021>
15. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, et al. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe*. marzo de 2021;29(3):477-488.e4.
16. Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf
17. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. junio de 2021;397(10293):2461-2.
18. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak T-M, Cui L, Toh MPHS, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 23 de agosto de 2021;ciab721.
19. Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jul [citado 27 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.05.21260050>
20. Lo SW, Jamroz D. Genomics and epidemiological surveillance. *Nat Rev Microbiol*. 15 de septiembre de 2020;18(9):478-478.
21. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. noviembre de 2020;5(11):1403-7.
22. 31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>
23. Emergence-of-SARS-CoV-2-B.1.617-variants-in-India-and-situation-in-the-EUEEA_0.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Emergence-of-SARS-CoV-2-B.1.617-variants-in-India-and-situation-in-the-EUEEA_0.pdf

24. Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021_2.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021_2.pdf
25. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* agosto de 2021;S1473309921004758.
26. InformeEpidemiologicoSemanal4_2021.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/ronlyres/28606C91-1431-4CF9-9D2A-A499BCC8E47E/468847/InformeEpidemiologicoSemanal4_2021.pdf
27. InformeEpidemiologicoSemanal2_2021.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/ronlyres/28606C91-1431-4CF9-9D2A-A499BCC8E47E/468544/InformeEpidemiologicoSemanal2_2021.pdf
28. InformeEpidemiologicoSemanal15_2021.pdf [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/ronlyres/28606C91-1431-4CF9-9D2A-A499BCC8E47E/470856/InformeEpidemiologicoSemanal15_2021.pdf
29. InformeEpidemiologicoSemanal28_2022.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/ronlyres/28606C91-1431-4CF9-9D2A-A499BCC8E47E/473717/InformeEpidemiologicoSemanal28_2022.pdf
30. InformeEpidemiologicoSemanal32_2022.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/ronlyres/28606C91-1431-4CF9-9D2A-A499BCC8E47E/474215/InformeEpidemiologicoSemanal32_2022.pdf
31. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* diciembre de 2020;11(1):6317.
32. Roquebert B, Haim-Boukobza S, Trombert-Paolantoni S, Lecorche E, Verdurme L, Foulongne V, et al. SARS-CoV-2 variants of concern are associated with lower RT-QPCR amplification cycles between January and March 2021 in France [Internet]. *Epidemiology*; 2021 mar [citado 28 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.19.21253971>
33. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health.* diciembre de 2020;20(1):1742.

12. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Análisis descriptivo sociodemográfico según las variantes No VOC, Alpha, Delta y otras VOCs

	No VOC		Alpha		Delta		Otras VOCs*		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nº CASOS	2476	17	6740	46,3	5047	34,7	289	2	14552	100
AREA SALUD										
Estella	212	8,6	634	9,4	512	10,1	5	1,7	1363	9,4
Pamplona	1879	75,9	5070	75,2	3753	74,4	240	83,0	10942	75,2
Tudela	362	14,6	1008	15,0	738	14,6	40	13,8	2148	14,8
Fuera de Navarra	23	0,9	28	0,4	44	0,9	4	1,4	99	0,7
Total	2476	100	6740	100	5047	100	289	100	14552	100
										P valor <0,01
EDAD										
0-14 años	440	17,8	1446	21,5	882	17,5	45	15,6	2813	19,3
15-29 años	628	25,4	1538	22,8	1870	37,1	85	29,4	4121	28,3
30-54 años	753	30,4	2404	35,7	1316	26,1	125	43,3	4598	31,6
55-74 años	447	18,1	1045	15,5	664	13,2	32	11,1	2188	15,0
> 75 años	208	8,4	307	4,6	315	6,2	2	0,7	832	5,7
Total	2476	100	6740	100	5047	100	289	100	14552	100
										P valor <0,01
SEXO										
Hombre	1244	50,2	3458	51,3	2565	50,8	165	57,1	7432	51,1
Mujer	1232	49,8	3282	48,7	2482	49,2	124	42,9	7120	48,9
Total	2476	100	6740	100	5047	100	289	100	14552	100
										P valor= 0,19
AMBITO										
Centro sanitario	29	1,2	26	0,4	14	0,3	0	0,0	69	0,5
Centro socio-sanitario	73	3,0	32	0,5	128	2,5	8	2,8	241	1,7
Desconocido	222	9,0	1040	15,4	1403	27,8	101	35,0	2766	19,0
Domicilio	1404	56,7	3842	57,0	2119	42,0	121	41,9	7486	51,4
Escolar	76	3,1	333	4,9	36	0,7	7	2,4	452	3,1
Laboral	105	4,2	301	4,5	133	2,6	15	5,2	554	3,8
Otros	94	3,8	119	1,8	248	4,9	4	1,4	465	3,2
Social	473	19,1	1047	15,5	966	19,1	33	11,4	2519	17,3
Total	2476	100	6740	100	5047	100	289	100	14552	100
										P valor <0,01
TRABAJADOR SANITARIO										
No	2443	98,7	6715	99,6	4964	98,4	286	99,0	14408	99,0
Si	33	1,3	25	0,4	83	1,6	3	1,0	144	1,0
Total	2476	100	6740	100	5047	100	289	100	14552	100
										P valor <0,01
TIPO DE CASO										
Brote	1480	59,8	4028	59,8	2265	44,9	155	53,6	7928	54,5
Contacto	820	33,1	1881	27,9	1679	33,3	59	20,4	4439	30,5
Sin vínculo	176	7,1	831	12,3	1103,0	21,9	75,0	26,0	2185,0	15,0
Total	2476	100	6740	100	5047,0	100	289,0	100	14552	100
										P valor <0,01

* Otras VOCs incluye variante Gamma, Mu, Beta y una variante sin clasificar con mutación E.484k

Tabla 2. Análisis descriptivo de la gravedad según las variantes No VOC, Alpha, Delta y otras VOCs

	No VOC		Alpha		Delta		Otras VOCs*		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nº CASOS	2409	17	6740	46	5047	35	289,0	2	14552	100
CON SINTOMAS	1671	67,5	4738	70,3	3568	70,7	229	79,24	10206	70,1 P valor <0.05
HOSPITALIZACIONES	169	6,8	483	7,2	232	4,6	12	4,15	896	6,2 P valor <0.01
ADMISIONES EN UCI	22	0,9	91	1,4	45	0,9	2	0,69	160	1,1 P valor = 0.054
FALLECIMIENTOS	33	1,3	51	0,8	39	0,8	1	0,35	124	0,9 P valor = 0.046

* Otras VOCs incluye variante Gamma, Mu, Beta y una variante sin clasificar con mutación E.484k

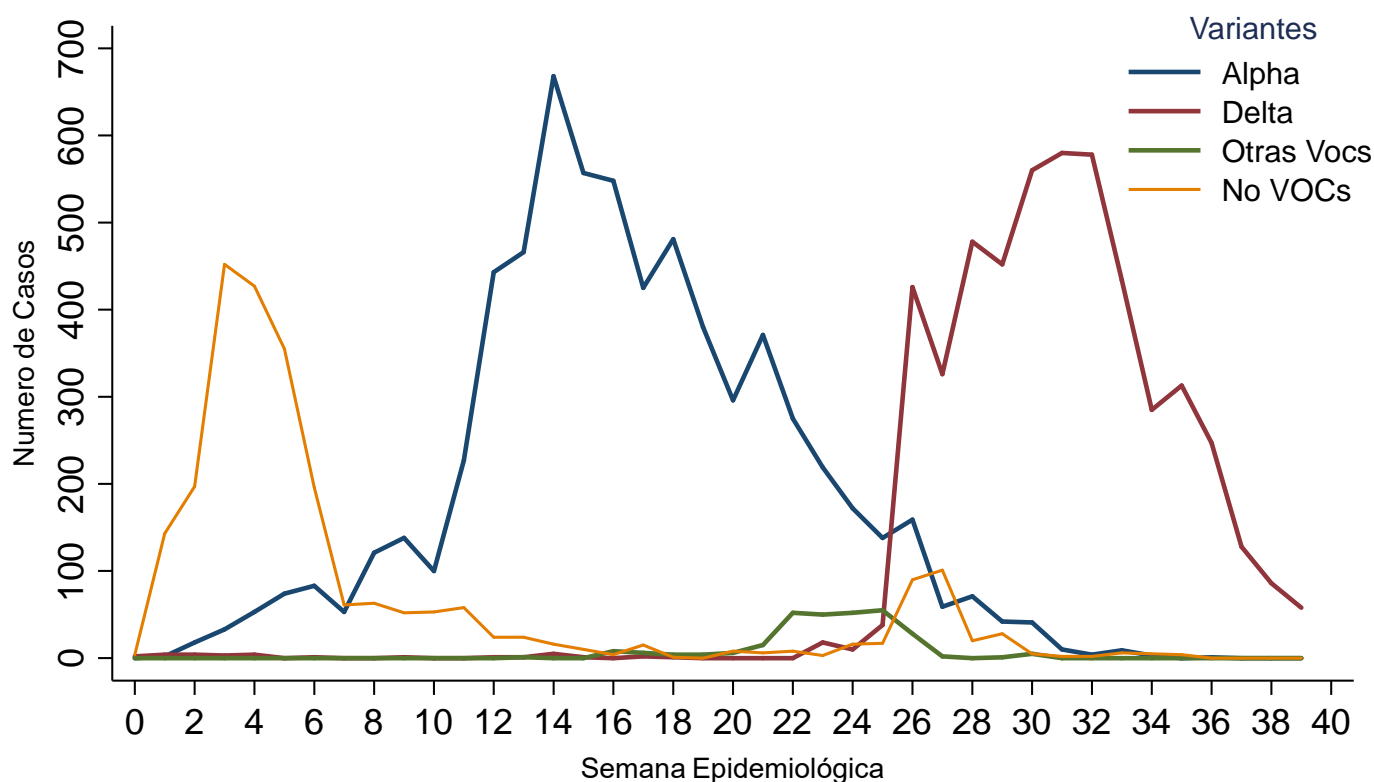


Figura 1. Evolución semanal de las variantes del SARS-CoV-2 en Navarra 2021

Tabla 3. Comparación de variante Alpha con respecto a las no VOC en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19

VARIANTES	HOSPITALIZACIÓN				UCI				EXITUS			
	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
No VOC	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Alpha	1.05	(0.88 - 1.26)	1.53*	(1.25 - 1.87)	1.53	(0.96 - 2.44)	1.83*	(1.14 - 2.95)	0.56*	(0.36 - 0.88)	1.20	(0.73 - 1.97)
SEXO												
Masculino	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Femenino	0.76*	(0.65 - 0.89)	0.70*	(0.59 - 0.84)	0.57*	(0.38 - 0.84)	0.61*	(0.41 - 0.90)	0.86	(0.56 - 1.32)	0.59*	(0.37 - 0.95)
EDAD												
0-4años	0.10*	(0.04 - 0.28)	0.10*	(0.04 - 0.26)	0		0		0		0	
5-14años	0.01*	(0.00 - 0.05)	0.01*	(0.00 - 0.05)	0		0		0		0	
14-30años	0.07*	(0.04 - 0.12)	0.07*	(0.04 - 0.12)	0.10*	(0.03 - 0.33)	0.09*	(0.03 - 0.32)	0		0	
31-44años	0.48*	(0.36 - 0.64)	0.47*	(0.35 - 0.64)	0.40*	(0.18 - 0.90)	0.40*	(0.18 - 0.88)	0		0	
45-54años	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
55-64años	1.50*	(1.15 - 1.95)	1.63*	(1.25 - 2.13)	2.25*	(1.25 - 4.03)	2.52*	(1.40 - 4.54)	0.97	(0.16 - 5.79)	0.99	(0.16 - 5.92)
65-74años	3.41*	(2.60 - 4.47)	3.56*	(2.71 - 4.68)	6.57*	(3.79 - 11.38)	6.91*	(3.98 - 12.01)	13.86*	(4.00 - 48.09)	14.08*	(4.06 - 48.87)
75-84años	5.97*	(4.40 - 8.11)	7.42*	(5.41 - 10.18)	2.73*	(1.26 - 5.95)	3.45*	(1.58 - 7.56)	44.36*	(13.26 - 148.43)	49.16*	(14.62 - 165.23)
>85años	4.90*	(3.53 - 6.80)	8.52*	(5.95 - 12.22)	0		0		94.48*	(28.95 - 308.28)	136.71*	(40.59 - 460.43)
VACUNADO												
No	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Parcial	1.19	(0.81 - 1.73)	0.32*	(0.21 - 0.48)	0.20	(0.03 - 1.45)	0.10*	(0.01 - 0.72)	4.44*	(2.43 - 8.10)	0.68	(0.35 - 1.34)
Completo	1.07	(0.63 - 1.83)	0.29*	(0.16 - 0.51)	0		0		1.25	(0.31 - 5.15)	0.16*	(0.04 - 0.71)

IC 95% : Intervalos de Confianza al 95% / OR: Odds Ratio / Ref: Referencia

* P Valores <0,05

0: No hubo casos en la muestra seleccionada

Tabla 4. Comparación de la variante Delta con respecto a la Alpha en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.

VARIANTES	HOSPITALIZACIÓN				UCI				EXITUS			
	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
No VOC	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Alpha	0.62*	(0.53 - 0.73)	1.67*	(1.33 - 2.10)	0.66*	(0.46 - 0.94)	2.47*	(1.58 - 3.87)	1.02	(0.67 - 1.55)	2.24*	(1.15 - 4.38)
SEXO												
Masculino	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Femenino	0.73*	(0.63 - 0.85)	0.68*	(0.57 - 0.80)	0.62*	(0.44 - 0.88)	0.67*	(0.47 - 0.95)	0.96	(0.63 - 1.45)	0.67	(0.43 - 1.06)
EDAD												
0-4años	0.10*	(0.04 - 0.25)	0.06*	(0.02 - 0.15)	0		0		0		0	
5-14años	0.01*	(0.00 - 0.05)	0.01*	(0.00 - 0.03)	0		0		0		0	
14-30años	0.11*	(0.08 - 0.16)	0.07*	(0.05 - 0.10)	0.10*	(0.04 - 0.24)	0.05*	(0.02 - 0.13)	0		0	
31-44años	0.59*	(0.45 - 0.77)	0.50*	(0.38 - 0.65)	0.46*	(0.24 - 0.87)	0.37*	(0.19 - 0.70)	0		0	
45-54años	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
55-64años	1.49*	(1.15 - 1.91)	1.66*	(1.28 - 2.14)	2.10*	(1.27 - 3.47)	2.34*	(1.41 - 3.89)	1.88	(0.50 - 7.03)	1.82	(0.48 - 6.82)
65-74años	3.00*	(2.32 - 3.88)	3.37*	(2.59 - 4.39)	4.16*	(2.54 - 6.82)	4.58*	(2.78 - 7.56)	12.03*	(4.05 - 35.68)	12.32*	(4.15 - 36.60)
75-84años	4.19*	(3.13 - 5.60)	6.48*	(4.75 - 8.84)	1.74	(0.83 - 3.63)	2.54*	(1.20 - 5.35)	33.85*	(11.77 - 97.41)	42.25*	(14.54 - 122.80)
>85años	3.69*	(2.67 - 5.10)	8.07*	(5.64 - 11.55)	0		0		62.23*	(21.95 - 176.43)	94.71*	(32.34 - 277.36)
VACUNADO												
No	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Parcial	0.90	(0.63 - 1.29)	0.27*	(0.18 - 0.39)	0.51	(0.19 - 1.38)	0.17*	(0.06 - 0.46)	3.95*	(2.08 - 7.50)	0.85	(0.43 - 1.70)
Completo	1.10	(0.90 - 1.35)	0.17*	(0.13 - 0.23)	0.65	(0.38 - 1.11)	0.12*	(0.06 - 0.23)	3.56*	(2.26 - 5.61)	0.25*	(0.12 - 0.52)

IC 95% : Intervalos de Confianza al 95% / OR: Odds Ratio / Ref: Referencia

* P Valores <0,05

0: No hubo casos en la muestra seleccionada

Tabla 5. Subanálisis multivariantes de distintos muestreos de variante Alpha con respecto a las no VOC en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.

	HOSPITALIZACIÓN				UCI				EXITUS			
	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
TODA LA MUESTRA	1.05	(0.88 - 1.26)	1.53*	(1.25 - 1.87)	1.53	(0.96 - 2.44)	1.83*	(1.14 - 2.95)	0.56**	(0.36 - 0.88)	1.20	(0.73 - 1.97)
MAYORES DE 45 AÑOS	1.09	(0.89 - 1.33)	1.45*	(1.16 - 1.80)	1.73*	(1.05 - 2.83)	1.85*	(1.12 - 3.06)	0.64*	(0.41 - 1.00)	1.20	(0.73 - 1.97)
MAYORES DE 45 AÑOS NO VACUNADOS	1.20	(0.97 - 1.49)	1.57*	(1.24 - 1.98)	1.85*	(1.12 - 3.05)	1.88*	(1.13 - 3.11)	0.67	(0.40 - 1.13)	1.30	(0.73 - 2.33)

IC 95% : Intervalos de Confianza al 95% / OR: Odds Ratio / Ref: Referencia

* P Valores <0,05

Tabla 6. Subanálisis multivariantes de distintos muestreos de variante Delta con respecto a Alpha en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y defunción entre los casos confirmados de COVID-19.

	HOSPITALIZACIÓN				UCI				EXITUS			
	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
TODA LA MUESTRA	0.62***	(0.53 - 0.73)	1.67*	(1.33 - 2.10)	0.66*	(0.46 - 0.94)	2.47*	(1.58 - 3.87)	1.02	(0.67 - 1.55)	2.24*	(1.15 - 4.38)
MAYORES DE 45 AÑOS	0.62***	(0.51 - 0.75)	1.53*	(1.14 - 2.05)	0.64*	(0.43 - 0.96)	2.36*	(1.40 - 3.99)	1.18	(0.78 - 1.81)	2.24*	(1.15 - 4.38)
MAYORES DE 45 AÑOS NO VACUNADOS	1.66***	(1.19 - 2.31)	1.73*	(1.23 - 2.44)	2.12*	(1.23 - 3.66)	2.20*	(1.26 - 3.84)	1.81	(0.80 - 4.12)	1.77	(0.72 - 4.34)

IC 95% : Intervalos de Confianza al 95% / OR: Odds Ratio / Ref: Referencia

* P Valores <0,05