

MESA II. Proyectos de investigación en curso sobre COVID

Moderadores: **Andrés Marco.** *Médico de Familia. Programa de Salud Penitenciaria. Institut Català de la Salut. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*
Ángela Domínguez. *Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

Estudio prospectivo sobre las características de los casos índices asociados a la transmisión del SARS-CoV-2 en domicilios en Cataluña y Navarra

Pere Godoy^{1,2}, Manuel García-Cenoz^{2,3}, Ignasi Parron⁴, Joaquim Ferras⁴, Ivan Martinez-Baz^{2,3}, Inma Sanz⁴, Montse Zayas⁴, Mònica Carol⁴, Cristina Rius^{2,5}, Sofia Godoy⁶, Diana Toledo^{2,7}, Núria Follia⁴, Carme Miret⁴, Jessica Pardos⁴, Pere Plans⁴, Miquel Alsedà^{1,4}, Núria Bes⁴, Maria-Rosa Sala⁴, Carmen Muñoz-Almagro^{2,8}, Jesús Castilla^{2,3}, Ángela Domínguez^{2,7} y Grupo de trabajo "Factores asociados a la transmisión de SARS-CoV-2 en los convivientes de Cataluña y Navarra y efectividad de las vacunas y de las medidas no farmacológicas para reducir la transmisión" (PI21/01883 y ESP22PI01)

¹Institut de Recerca Biomèdica (IRB Lleida). Lleida. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. ³Instituto de Salud Pública de Navarra - IdiSNA. Pamplona. ⁴Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona. ⁵Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. ⁶Institut Català de la Salut (ICS). Lleida. ⁷Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁸Laboratorio de Microbiología, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia:
Pere Godoy
E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg.* 2024;23(2):68-73

Modelos de Inteligencia Artificial para evaluar los efectos de la medicación crónica en pacientes con SARS-CoV-2

Adrián Sánchez-Montalvá¹, Berta Miró Cau²

¹Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes. Servicio de Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. PROSICS Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ²Unitat d'Estadística i Bioinformàtica (UEB). Vall d'Hebrón Institut de Recerca. Barcelona.

Correspondencia:
Adrián Sánchez Montalvá
E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com

La interacción entre medicación crónica y la infección por SARS-CoV-2 ha sido un tema de debate desde el inicio de la pandemia de COVID-19. Comprender el efecto de ciertos fármacos en pacientes con COVID-19 nos ayudaría a diseñar estrategias personalizadas que podrían mejorar el pronóstico de la enfermedad. Para evaluar los efectos de los medicamentos en los participantes con COVID-19, realizamos un estudio retrospectivo utilizando bases de datos administrativas en colaboración con el Programa de Análisis de datos para la Investigación y la Innovación en Salud PADRIS perteneciente a la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQUAS) que involucró a 120,650 participantes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 de 18 años o más, entre febrero y septiembre de 2020 en Cataluña. Se consideró medicación crónica la medicación que se había retirado de las farmacias comunitarias por un tiempo superior a 3 meses. La metodología de análisis incluyó el desarrollo de modelos de *machine learning* con XGBoost también la aplicación de técnicas de correlación frecuentistas. Los resultados finales que se consideraron fueron hospitalización, necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, y muerte. Para cada uno de ellos se construyeron dos modelos explicativos, uno para mayores de 65 años, y otros para personas con edad inferior a 65 años, con las variables más relevantes.

La edad media de los participantes fue de 53 años (DE 20), y 68,528 de 120,650 (57%) eran mujeres.

En general, los modelos construidos que incluían las variables de medicación crónica exhibieron valores de AUROC que oscilaban entre 0,70 y 0,89 para los participantes con COVID de 18 a 65 años. Por el contrario, los modelos desarrollados con participantes mayores de 65 años mostraron un ajuste más pobre para todos los resultados analizados (AUROC entre 0,58 y 0,73). Estos hallazgos se pueden explicar por la relevancia de la edad en el pronóstico del COVID-19, y la compleja dinámica de interacciones con otros factores concomitantes y otros determinantes asociados a la edad. Además de investigar los efectos de la medicación crónica, también evaluamos la relación de los 3 resultados finales estudiados y las enfermedades basales para los 2 grupos de edad previamente definidos. Estos modelos identificaron características similares como predictores que ya habían sido señaladas en otros estudios¹. Las métricas de rendimiento para estos modelos se asemejaron estrechamente a las de los modelos comparativos evaluados con los medicamentos recetados. Ambos enfoques de modelado compartieron características demográficas y socioeconómicas idénticas, diferenciándose únicamente en las variables clínicas analizadas.

Las características comunes identificadas en todos los modelos, aunque en diferente orden de importancia, fueron la edad

y el sexo, que han sido identificados como factores pronósticos de especial relevancia². Además de estas dos características, el número de medicamentos recetados también fue una de las características más relevantes en la mayoría de los modelos. El estatus socioeconómico también se reveló como un factor determinante para la evolución de la enfermedad. Encontramos que los medicamentos para la hipertensión, se identificaron como características importantes, especialmente en el riesgo de muerte y el ingreso a la UCI en participantes entre 18 y 65 años.

Adicionalmente, se realizó un análisis multivariado para un conjunto seleccionado de comorbilidades y la medicación asociada: hipertensión (IECA y ARA-II), diabetes (biguanidas e inhibidores de la DPP4) y trastorno metabólico (estatinas). Los resultados del análisis multivariable también se analizaron por separado para hospitalización, ingreso a la UCI y mortalidad y los grupos de edad, siguiendo el mismo esquema de población descrito anteriormente. Las personas en tratamiento para la hipertensión con IECA y ARA-II no mostraron un riesgo elevado en ninguno de los resultados, en comparación con aquellos con hipertensión, pero sin medicación. Sin embargo, las personas mayores de 65 años con hipertensión arterial tratadas con IECA y ARA-II demostraron un menor riesgo de muerte en comparación con aquellos con hipertensión no tratada (OR = 0,78, IC del 95%: 0,68-0,92 y OR = 0,8, IC del 95%: 0,68-0,95, respectivamente, Tabla 1). Para los participantes de 65 años o menos, ninguno de los medicamentos analizados estuvo vinculado a un aumento del riesgo de hospitalización o ingreso a la UCI. En el análisis para los participantes diabéticos, el tratamiento con inhibidores de la DPP4 en el subgrupo de 18 a 65 años estuvo asociado con una mayor probabilidad de muerte (OR 3,03, IC del 95% 1,17-7,00)³. En participantes mayores de 65 años, las biguanidas exhibieron un efecto protector en las tasas de mortalidad general (OR 0,79, IC del 95% 0,68-0,92)³, lo cual no se observó con los inhibidores de la DPP4 (OR 1,2, IC del 95% 0,96-1,49). Al comparar las biguanidas con los inhibidores de la DPP4 en participantes mayores de 65 años, las biguanidas demostraron un rendimiento superior en todos los resultados. Las estatinas no mostraron un efecto protector en ninguno de los resultados en los dos subconjuntos de población.

La hipertensión arterial y la diabetes *mellitus* sin un control adecuado han demostrado ser factores de mal pronóstico en personas con COVID-19. Un buen control de estos factores de riesgo reduce la probabilidad de un resultado final negativo. Nuestro estudio además resalta cuales son las alternativas terapéuticas que tienen menos interacciones con COVID-19 o incluso pueden tener efectos protectores en esta población. Además, las características socioeconómicas como

Tabla 1. Análisis multivariado del riesgo de hospitalización, muerte e ingreso en la UCI en participantes de entre 18 y 64 años (derecha) y mayores de 65 años (izquierda). Análisis estratificado por factores de riesgo relevantes y fármacos de interés para las comorbilidades (modelo ajustado por edad y sexo): hipertensión, diabetes, y trastorno metabólico.

18 to 64 years old					
Outcome	Disease	Medication	aOR (95% CI)	Pr (> z)	N
Hospitalization	Hypertension	ACEi	0,98 (0,85-1,13)	0,8	370
		ARB	1,06 (0,89-1,27)	0,5	203
		ARB (ref ACEi)	1,08 (0,89-1,32)	0,4	
	Diabetes	Biguanides	1,02 (0,87-1,2)	0,8	443
		DPP4	0,98 (0,62-1,51)	0,9	30
		Biguanides (ref DPP4)	1,04 (0,68-1,64)	0,9	
Metabolic disorder	Statins	1,13 (0,95-1,35)	0,2	193	
Death	Hypertension	ACEi	0,91 (0,52-1,55)	0,7	20
		ARB	0,89 (0,43-1,7)	0,7	11
		ARB (ref ACEi)	0,98 (0,45-2,03)	>0,9	
	Diabetes	Biguanides	1,31 (0,78-2,24)	0,3	42
		DPP4	3,03 (1,17-7,0)	0,014	7
		Biguanides (ref DPP4)	0,43 (0,18-0,99)	0,048	
Metabolic disorder	Statins	2,13 (1,19-3,66)	0,008	18	
ICU	Hypertension	ACEi	0,85 (0,6-1,18)	0,3	52
		ARB	1,03 (0,58-1,53)	0,9	33
		ARB (ref ACEi)	1,22 (0,77-1,89)	0,4	
	Diabetes	Biguanides	0,8 (0,57-1,13)	0,2	69
		DPP4	0,32 (0,05-1,03)	0,11	2
		Biguanides (ref DPP4)	2,54 (0,78-15,6)	0,2	
Metabolic disorder	Statins	1,14 (0,74-1,71)	0,5	28	

65 and above years old					
Outcome	Disease	Medication	aOR (95% CI)	Pr (> z)	N
Hospitalization	Hypertension	ACEi	1,2 (1,07-1,35)	0,001	693
		ARB	1,19 (1,04-1,36)	0,009	466
		ARB (ref ACEi)	0,99 (0,86-1,14)	0,9	
	Diabetes	Biguanides	1,19 (1,04-1,35)	<0,001	1331
		DPP4	1,54 (1,27-1,88)	<0,001	253
		Biguanides (ref DPP4)	0,77 (0,65-0,92)	0,004	
Metabolic disorder	Statins	1,2 (1,05-1,37)	0,009	484	
Death	Hypertension	ACEi	0,78 (0,68-0,9)	<0,001	217
		ARB	0,8 (0,68-0,95)	0,009	211
		ARB (ref ACEi)	1,02 (0,84-1,24)	0,8	
	Diabetes	Biguanides	0,79 (0,68-0,92)	0,003	646
		DPP4	1,2 (0,96-1,49)	0,1	162
		Biguanides (ref DPP4)	0,66 (0,54-0,81)	<0,001	
Metabolic disorder	Statins	1,01 (0,85-1,21)	0,9	204	
ICU	Hypertension	ACEi	1,15 (0,82-1,62)	0,4	57
		ARB	1,32 (0,9-1,9)	0,14	45
		ARB (ref ACEi)	1,14 (0,761,17)	0,5	
	Diabetes	Biguanides	0,89 (0,64-1,27)	0,5	126
		DPP4	0,96 (0,54-1,66)	0,9	18
		Biguanides (ref DPP4)	0,93 (0,57-1,6)	0,8	
Metabolic disorder	Statins	0,74 (0,51-1,04)	0,089	45	

el estatus social y la GMA influyeron consistentemente en todos los resultados, como se identificó en estudios anteriores. Una de las limitaciones de los modelos predictivos existentes de COVID-19 es la fuerte dependencia de la edad y el sexo, lo que puede limitar el impacto de los predictores adicionales. Cualquier predictor adicional debería encontrar un buen equilibrio entre la complejidad de su recogida y adquisición, y el rendimiento que aporta al modelo. Nuestros modelos utilizaron predictores que pueden ser fácilmente accesibles a través de bases de datos administrativas u obtenidos mediante una breve entrevista con el participante.

Bibliografía

1. Reina Reina A, Barrera JM, Valdivieso B, *et al.* Machine learning model from a Spanish cohort for prediction of SARS-CoV-2 mortality risk and critical patients. *Scientific Reports*, 2022;12:5723. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09613-y>
2. Azizi Z, Shiba Y, Alipour P & The GOING-FWD investigators, *et al.* Importance of sex and gender factors for COVID-19 infection and hospitalization: A sex-stratified analysis using machine learning in UK Biobank data. *BMJ Open*, 2022;12*, e050450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050450>
3. Pedrosa AR, Martins DC, Rizzo M & Silva-Nunes J. Metformin in SARS-CoV-2 infection: A hidden path - from altered inflammation to reduced mortality. A review from the literature. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;37(2):108391.

Identificación de factores predictores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico de la COVID-19 en Atención Primaria. ¿Varían en cada una de las ondas epidémicas? epiCOVID19FMP

Joan Barrot¹, Manel Mata², Joan A. Caylà³, Jordi Real⁴, Bogdan Vlachó⁴, Josep Franch⁵

¹Metge Atenció Primària. MFiC. Institut Català de la Salut Girona Departament de Salut | Generalitat de Catalunya. ABS Jordi Nadal, Salt. ²Investigador del grup DAP.CAT, IDIAP Jordi Gol. Metge de l'ABS La Mina (Gerència Territorial de Barcelona, ICS). ³President de la Fundació Unitat de Investigació en Tuberculosi de Barcelona. Ex professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública de la UAB. Ex cap de servei d'epidemiologia de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁴Investigador del grup DAP.CAT, IDIAP Jordi Gol. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁵Investigador del grup DAP.CAT, IDIAP Jordi Gol. Professor agregat de la UB. Metge de l'ABS Raval Sud - CAP Drassanes (Gerència Territorial de Barcelona, ICS). CIBERDEM, Institut de Recerca Barcelona.

Correspondencia:

Joan Barrot

E-mail: jfbarrot.girona.ics@gencat.cat

La pandemia de la COVID-19 (Coronavirus disease 2019) causada por el virus SARS-CoV-2, ha ejercido una significativa presión sobre el sistema sanitario, especialmente en la Atención Primaria (AP), la primera línea de defensa ante la enfermedad. La evolución de la enfermedad ha mostrado una variabilidad considerable en el riesgo de complicaciones graves y mortalidad, dependiendo de las características individuales de los pacientes. Entre los factores de riesgo conocidos se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, enfermedades pulmonares crónicas y la obesidad.

Otros factores pronósticos pueden variar según las diferentes fases de la epidemia y el estado de vacunación de la población.

Algunos de estos factores ya están presentes en el mismo momento del diagnóstico otros se podrán conocer después de realizar análisis o pruebas complementarias. El objetivo de esta investigación es identificar los factores pronósticos de mala evolución de la COVID-19 desde la Atención Primaria.

Nuestros resultados pueden contribuir a establecer un pronóstico de gravedad en etapas tempranas de la enferme-

dad, permitiendo identificar pacientes que necesitan atención especializada de manera prioritaria. Esto puede permitir crear nuevas herramientas clínicas para mejorar las decisiones sanitarias que contribuyan a mejorar los resultados de salud en nuestra población.

Hipótesis

Se pueden identificar factores pronósticos de mala evolución en pacientes con COVID-19 desde el momento del diagnóstico en la Atención Primaria, lo que podría ayudar a estimar el riesgo de hospitalización o muerte prematura. Algunos de estos factores pueden ir cambiando con cada onda epidémica y en función del estado vacunal.

Objetivos

Objetivos principales:

- Desarrollar y validar un modelo de riesgo utilizando *machine learning* para mejorar el manejo de pacientes desde la Atención Primaria en un estudio de base poblacional.
- Identificar un *score* pronóstico de gravedad para optimizar la atención desde la Atención Primaria.

Objetivos secundarios:

- Describir la prevalencia de los factores pronósticos identificados en personas con COVID-19.
- Analizar el impacto de comorbilidades y complicaciones crónicas, y riesgo de complicaciones por COVID-19.
- Adaptar el modelo de riesgo a diferentes fases epidémicas y evaluar posibles diferencias.
- Evaluar el modelo en relación con el estado de vacunación de la población.

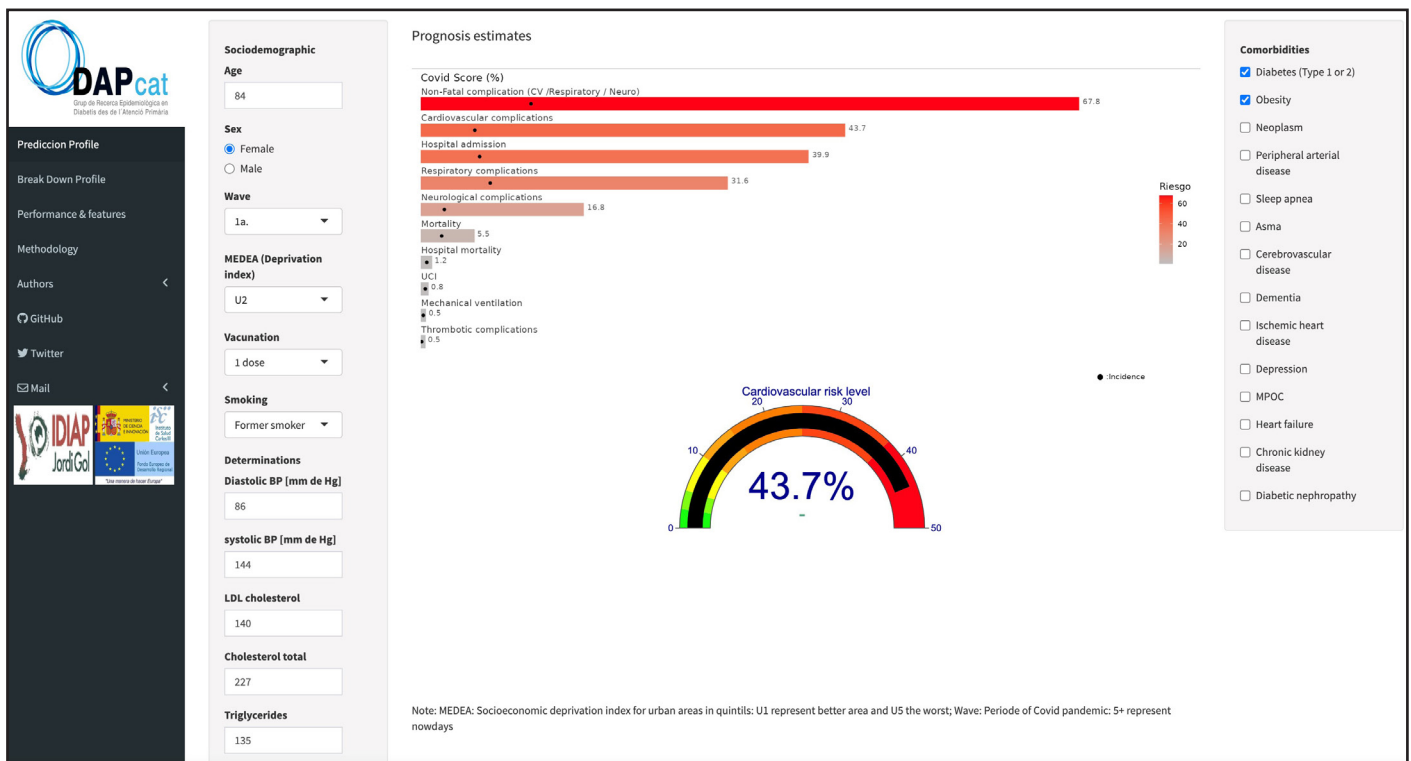
Diseño

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo longitudinal utilizando la base de datos poblacional del SIDIAP (Sistema de Información de Atención Primaria) de los individuos asignados en todos los centros de AP y hospitales del sistema catalán de Salud (CatSalut).

Se analizaron un total de 2.162.187 casos identificados de COVID-19 entre marzo de 2020 y septiembre de 2022, durante las 5 olas epidémicas.

El periodo de seguimiento individual (pacientes mayores o igual a 18 años en la base de datos SIDIAP/PADRI) fue desde

Figura 1. Captura de pantalla de la APP-Web para calcular, dado un perfil de paciente, el riesgo de presentar cada una de las complicaciones que implican gravedad. <https://dapcat.shinyapps.io/CovidScore>



la fecha de diagnóstico o detección de la infección confirmada por SARS-CoV-2 hasta un máximo de 90 días posteriores a su inclusión, o hasta la muerte prematura.

Métodos

Se analizaron modelos de *machine learning* (ML) de distinto nivel de complejidad para predecir eventos a corto plazo, como muerte por cualquier causa, mortalidad en hospital, hospitalización, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica y complicaciones respiratorias, neurológicas, trombóticas y cardiovasculares.

- Modelos polinomiales generalizados (GLM)
- Modelos flexibles con lasso (*elasticnet regularization*)
- *Gradient boosting model* (GBM)
- *Support vector machine models* (SVM).

En cada modelo testado para cada *outcome* se identificaron los 15 factores pronósticos que proporcionaron la mayor capacidad predictiva de mal pronóstico. El tipo de modelo seleccionado fue el que presentó un mejor rendimiento, según mejor métrica de rendimiento (AUC >0,80; *Accuracy* >0,90) y siguiendo el criterio de parsimonia (menor número de parámetros / menor complejidad) tipo el Purposful.

Finalmente se implementaron los modelos en una APP-Web para calcular, dado un perfil de paciente, el riesgo de presentar cada una de las complicaciones. <https://dapcat.shinyapps.io/CovidScore> (Figura 1).

Resultados

Los predictores de complicaciones a corto plazo más relevantes comunes a todos los modelos, fueron la edad y ola epidémica. Otros predictores comunes fueron el indicador de deprivación social (MEDEA), presión arterial, antecedentes cardiovasculares, EPOC, y Diabetes. Los modelos obtuvieron buenas métricas de rendimiento entre los tres tipos de algoritmos testados (GBM,

GLM polinómico y Lasso) alcanzando AUCs y precisiones superiores a 0,95, por ejemplo, para el modelo de mortalidad.

Conclusiones

Además de la edad y la fase epidémica, se identificaron factores como nivel de deprivación social, diabetes, antecedentes cardiovasculares, obesidad, EPOC, presión arterial elevada, colesterol y triglicéridos como determinantes de complicaciones graves por COVID-19. Estos hallazgos permiten una identificación precisa de pacientes en riesgo de complicaciones, facilitando su manejo en la atención primaria y derivación a niveles asistenciales especializados.

Bibliografía

1. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, Vilanova-Rotllan S, Sequeira-Aymar E, Sans-Corrales M, *et al.* Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS One*. 2020 Aug 21;15(8):e0237960. doi: 10.1371/journal.pone.0237960.
2. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, *et al.* Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020 Oct 1;49(5):1468-1481. doi: 10.1093/ije/dyaa140.
3. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020 Dec 7;15(12):e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191.
4. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, *et al.* Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C)*. 2020 Apr 19;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961.
5. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, *et al.* Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020 Oct 20;371:m3731. doi: 10.1136/bmj.m3731.

Breve historia y dinámica actual del SARS-CoV-2

Antoni E. Bordoy

Servei de Microbiologia. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:

Antoni E. Bordoy

E-mail: aescalas@igtp.cat

El SARS-CoV-2 ha sido intensamente muestreado y secuenciado desde el inicio de la pandemia de COVID-19, por consiguiente, se ha convertido en un paradigma para comprender la aparición y evolución viral en tiempo real. Los descubrimientos en murciélagos del género *Rhinolophus*, comunes en el sur de China y el sudeste asiático, de coronavirus muy cercanos al SARS-CoV-2 (~97% identidad) sugieren que esta región fue el origen del virus, que pasó de murciélagos a otros animales y luego a humanos¹. A pesar de la existencia de teorías conspiratorias, existen evidencias documentales, metagenómicas y de geolocalización que indican que el mercado de Huanan fue el epicentro de la pandemia de COVID-19. Se ha propuesto que los linajes A y B surgieron de eventos zoonóticos separados. Sin embargo, un reciente estudio filogenético de genomas virales obtenidos dentro y fuera de China desde enero hasta setiembre de 2020 sugiere que todas las variantes iniciales del SARS-CoV-2 exhibían una continuidad evolutiva que apuntaría a un solo evento zoonótico. Así pues, se ha propuesto el linaje A0 como ancestro común a todos los linajes circulantes en humanos durante los inicios de la pandemia, el término B0 para designar secuencias intermedias entre los clados A y B, y el término B-B1 para las intermedias entre B y B.1 (D614G)².

La cantidad incomparable de datos genómicos generados a lo largo de la pandemia nos ha ayudado a combatir el SARS-CoV-2 y a comprender mejor su biología. En estos cuatro años se pueden diferenciar cinco etapas en lo que refiere a las variantes circulantes del virus. En la etapa inicial, el SARS-CoV-2 tuvo una diseminación geográficamente de ciertos linajes con una aparente evolución viral limitada³. La segunda etapa estuvo marcada por las variantes de preocupación (*variant of concern*, VOC) de primera generación. A nivel global, la variante Alpha llegó a una frecuencia máxima de ~36% en abril del 2021. En cambio, otras VOCs como Beta (B.1.351) y Gamma (P.1) fueron dominantes sólo localmente. Sin embargo, la variante Delta, más transmisible que Alpha, desplazó las VOCs previas y llegó a casi un 90% en octubre

de 2021. La aparición de la variante Ómicron, identificada por primera vez en noviembre de 2021 en Sudáfrica, marcó un punto de inflexión en la evolución fenotípica del virus e inició la tercera etapa. Con una capacidad de escape inmunológico y una alta transmisibilidad, Ómicron presentaba también un uso menos eficiente del receptor TMPRSS2 (proteasa transmembrana, serina 2), reduciendo la replicación viral en los pulmones y, a su vez, su virulencia¹. Así pues, muchos países y regiones experimentaron oleadas sucesivas de infecciones causadas por sublinajes de Ómicron, principalmente BA.1, BA.2 y BA.5⁴. La cuarta etapa se caracterizó por la aparición de los primeros linajes recombinantes –XBB y derivados– que tuvieron un éxito suficiente para desplazar a sus parientes. En esta etapa, los linajes XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9, XBB.2.3, EG.5.1 (XBB.1.9.2.5.1) y HK.3 (XBB.1.9.2.5.1.1.3) coexistieron en un periodo de gran diversidad genética y evolución convergente conocido como “sopa de variantes”. A mediados del 2023, se detectó la emergencia de la variante BA.2.86, sin alcanzar el estatus de VOC, rápidamente dio lugar al linaje JN.1 (BA.2.86.1.1), que, en una quinta y actual etapa, se ha extendido globalmente y ha restablecido una predominancia clara de un solo linaje, similar a la situación previa a la emergencia de los linajes XBB. El linaje JN.1 junto con el sublinaje JN.1.11.1 representan ~80% de las muestras secuenciadas en febrero-mayo de 2024. Se cree que el éxito del linaje JN.1 es el resultado de la deriva antigénica de BA.2.86 durante un período de baja transmisión, ya que BA.2.86 no muestra una evasión inmune ni una ventaja de crecimiento en comparación con las variantes dominantes previas (EG.5.1 y HK.3), seguido de la adquisición de la mutación L455S en el dominio de unión al receptor (RBD)⁵. Parece ser que la aparición de la variante JN.1 no ha provocado un aumento de casos ni mortalidad. De hecho, a nivel mundial se ha observado una disminución del 11% y del 41% de nuevos casos y muertes, respectivamente, en marzo de 2024. Sin embargo, estas tendencias deben interpretarse con cautela debido a la disminución de las pruebas diagnósticas y la

secuenciación. Con todo esto, la vigilancia genómica, la adaptabilidad de las estrategias de salud pública y la capacidad de responder rápidamente a nuevas variantes mediante ajustes en las vacunas siguen siendo esenciales para mantener la eficacia de la respuesta global a la COVID-19.

Bibliografía

1. Holmes EC. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annu Rev Virol*. Published online April 17, 2024.
 2. Lv JX, Liu X, Pei YY, *et al*. Evolutionary trajectory of diverse SARS-CoV-2 variants at the beginning of COVID-19 outbreak. *Virus Evol*. 2024;10(1):veae020.
 3. Markov PV, Ghafari M, Beer M, *et al*. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):361-379.
 4. Roemer C, Sheward DJ, Hisner R, *et al*. SARS-CoV-2 evolution in the Omicron era. *Nat Microbiol*. 2023;8(11):1952-1959.
 5. Yang S, Yu Y, Xu Y, *et al*. Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2024 Jan 3;]. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(2):e70-e72.
-