

Reporte N°19: Vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en la CABA, provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y Neuquén. Actualización al 12/04/2021.

RESUMEN

Con el objetivo de estudiar las variantes circulantes del virus SARS-CoV-2 se realizó la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike* en muestras de CABA, provincia de Buenos Aires (n=251), provincia de Córdoba (n=9) y Neuquén (n=20), y la secuenciación de genoma completo de muestras de Santa Fe (n=23), en el período del 02/03/21 al 04/04/21.

Se identificó la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en 54 casos. De estos, 37 corresponden a la CABA y PBA (22 CABA, cuatro GBA oeste, ocho Región Sanitaria nº10 de PBA, tres Bolívar y 11 Olavarría). Excepto por un caso con antecedente de viaje al exterior, el resto correspondería a infecciones adquiridas en la comunidad. Otros cinco casos de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) se detectaron en la provincia de Córdoba, todos correspondientes a individuos con antecedente de viaje. En la provincia de Santa Fe se detectó un caso en un individuo sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros.

Se identificó la variante 501Y.V3 (P.1, Manaus) en un total de 25 casos. Dieciséis casos provienen de la CABA y siete casos de PBA (dos de La Plata, uno de Pilar, uno de Florencio Varela y tres de Olavarría), solo uno con antecedente de contacto con un viajero que regresó del exterior. En la provincia de Córdoba se detectó un caso de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaus) en un individuo con antecedente de viaje a zonas afectadas, mientras que en la provincia de Santa Fe se detectó un caso en un individuo sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros.

Por último, en la provincia de Neuquén no se detectó la presencia de variantes de preocupación en ninguna de las 20 muestras analizadas.

Hasta el momento, sobre un total de 1246 muestras analizadas a través de la vigilancia activa, la variante 501Y.V1 (Reino Unido) se identificó en 80 casos -14 asociados a turismo, cuatro con nexo epidemiológico con casos confirmados de esta variante y 62 de origen desconocido-, y se han obtenido los genomas completos en 34 de ellas. La variante 501Y.V3 (P.1, Manaus) en 36 casos -tres de turismo, siete de contacto estrecho con viajeros, uno de contacto estrecho con un caso confirmado y 25 de origen desconocido- y se ha obtenido el genoma completo en 22 de ellas. La mutación S_E484K en forma aislada se detectó en 111 casos -35 de ellos confirmados como linaje P.2- y las mutaciones S_L452R/Q/M en 113 casos -cuatro de ellas confirmados como variante CAL.20C (linaje B.1.427, California)-.

Hasta el momento, no se detectó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V2 (Sudáfrica).

Es muy importante destacar que se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de las variantes 501Y.V1 (Reino Unido), 501Y.V3 (P.1, Manaus) y de la mutación S_L452Q en el AMBA en casos sin nexo epidemiológico con turismo durante las últimas semanas epidemiológicas, alcanzando frecuencias del 15,5% (CABA) y del 6,9% (GBA) para la variante 501Y.V1 (Reino Unido), 12,7% (CABA) y del 10,3% (GBA) para la variante 501Y.V3 (P.1, Manaus). Asimismo, en la última semana epidemiológica analizada (fin de marzo) se observó que más del 70% de los virus SARS-CoV-2 que circularon en el AMBA poseen mutaciones en *Spike* diferentes a las de los virus que circularon en la primera ola.

Por lo tanto, ante el aumento sostenido de casos, es sumamente relevante reforzar las medidas sanitarias de prevención de nuevos contagios (distanciamiento físico, ventilación de ambientes, lavado frecuente de manos, uso de barbijos) hasta la disponibilidad de vacunas para toda la población en mayor riesgo de padecer enfermedad severa por SARS-CoV-2.

Contexto epidemiológico

Desde el mes de diciembre de 2020, la emergencia de variantes virales del SARS-CoV-2 ha llamado la atención de la comunidad científica y de los gobiernos a nivel nacional e internacional:

- **La variante 501Y.V1 (linaje B.1.1.7)** o VOC 202012/01, cuya muestra más antigua fue detectada en el Reino Unido el 20/09/2020 (Rambaut y col., 2020). Esta variante ya ha sido reportada en 130 países (OMS, 2021), incluyendo a los países de América del Sur: Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Perú y Uruguay.
- **La variante 501Y.V2 (linaje B.1.351)** o VOC 202012/02, detectada inicialmente en Sudáfrica desde el 08/10/2020 (Tegally y col., 2020). Esta variante ha sido reportada en 80 países y dentro América del Sur hasta el momento sólo ha sido reportada en Brasil.
- **La variante 501Y.V3 (linaje P.1, derivado del linaje B.1.1.28)** o VOC 202101/02, cuya muestra más temprana corresponde al día 04/12/2020, detectada inicialmente en Manaus, Brasil, y Japón (Faria y col., 2021). Ha sido detectada en 45 países, incluyendo Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Paraguay y Argentina.
- **La variante VUI 202101/01 (linaje P.2, derivado del linaje B.1.1.28)**, variante de interés detectada en Río de Janeiro, Brasil, principalmente desde octubre de 2020 (Voloch y col., 2020). Actualmente, esta variante ha sido detectada en 31 países, incluida la Argentina, con circulación comunitaria.
- **La variante CAL.20C (linajes B.1.427 y B.1.429)**, variante de interés detectada inicialmente en California, Estados Unidos (Zhang y col. 2021). Actualmente, la variante de linaje B.1.427 ha sido detectada en 26 países y la de linaje B.1.429 en 27 países.

Los principales aspectos descriptos hasta el momento respecto a la biología, dinámica de transmisión, impacto en la neutralización y eficacia vacunal para las principales variantes de preocupación y/o interés se detallan en el Reporte “Variantes emergentes a nivel mundial” disponible en pais.qb.fcen.uba.ar/reports.php.

Con el **objetivo** de continuar con la vigilancia activa de estas variantes, el Consorcio Argentino de Genómica de SARS-CoV-2, a través de los nodos de secuenciación del Laboratorio de Virología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) (CABA), del Laboratorio UGB-INTA (Castelar, PBA), el Laboratorio Central de la ciudad de Córdoba y del Laboratorio del IDICaL del INTA-CONICET (Rafaela, Pcia. de Santa Fe), realizó la secuenciación parcial del gen codificante para la proteína *Spike* de SARS-CoV-2 en 289 muestras obtenidas entre el 02/03/2021 y el 04/04/2021 de individuos residentes en la CABA, PBA, Neuquén y Santa Fe sin antecedente de viaje al exterior. Además, se evaluaron casos relacionados con reingreso de turistas argentinos desde el exterior o que hubieron viajado a provincias vecinas: nueve muestras de individuos residentes en Córdoba obtenidas entre el 15/3/2021 al 25/03/2021, y cinco casos de residentes de la provincia de Neuquén (tres casos de enero 2021 y dos casos de marzo 2021).

RESULTADOS:

Se identificaron muestras compatibles con cuatro variantes de relevancia epidemiológica en las muestras analizadas, mediante la detección de mutaciones en la región de SARS-CoV-2 que codifica para la proteína *Spike* (codones 428 a 750) en 280 casos y en el genoma completo de SARS-CoV-2 en 23. En todos los casos, se informó a las autoridades sanitarias pertinentes quienes llevaron adelante las investigaciones epidemiológicas para determinar su origen y/o posible nexo epidemiológico.

Las muestras secuenciadas correspondieron a:

- Se analizaron 251 muestras de la CABA y provincia de Buenos Aires obtenidas en el período entre 07/03/2021 y 04/04/2021 de individuos sin antecedente de viaje.
- Se analizaron 20 muestras de la provincia de Neuquén obtenidas en el período entre 12/03/2021 y 26/03/2021 de individuos sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros, y cinco casos (tres del mes de enero y dos de marzo) con antecedente de viaje al exterior y a otras provincias afectadas.
- Se analizaron 23 muestras del norte de la provincia de Santa Fe obtenidas en el período entre 02/03/2021 y 26/03/2021 de individuos sin antecedente de viaje o contacto estrecho de éstos.
- Se analizaron nueve muestras de la provincia de Córdoba obtenidas en el período entre 15/3/2021 y 25/03/2021 de individuos con antecedente de viaje al exterior.

DetECCIÓN DE LA VARIANTE 501Y.V1 (REINO UNIDO)

A través de la detección conjunta de las mutaciones N501Y, A570D, D614G, P681H y T716I, se identificó la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en un total de 54 muestras:

-**Veintidós casos** de la **CABA**: de los cuales 20 no tienen antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

-**Cuatro casos** correspondieron al **GBA oeste**, PBA: una de **Ituzaingó**, una de **Tres de Febrero**, una de **Merlo** y una de **Haedo**. Sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

Es importante destacar que **se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de la variante 501Y.V1 (Reino Unido)** en casos sin nexo epidemiológico con turismo en el AMBA en las últimas semanas epidemiológicas (Tablas 1 y 2; Figura 2). En particular, la última semana epidemiológica analizada (fin de marzo) presentó frecuencias del **15,5 % (CABA)** y **6,9% (GBA)**.

-**Ocho casos** de la Región Sanitaria nº10, PBA: dos de **Lobos** y seis de **Mercedes**. Sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

-**Tres casos** de **Bolívar**, PBA: las tres muestras fueron seleccionadas a partir de un total de 19 (no informadas en este reporte) por presentar fallas en la amplificación del gen S con el kit de diagnóstico TaqPath de Thermofisher (ver materiales y métodos). La investigación epidemiológica de los casos mostró que uno de los individuos había viajado a la ciudad de Olavarría, otro era contacto estrecho de un positivo proveniente de La Plata.

- Once casos** de **Olavarría**, PBA: sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.
- Cinco casos** en la provincia de **Córdoba** en individuos con antecedente de viaje a zonas afectadas.
- Un caso** en la ciudad de **Santa Fe**: en un individuo sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros que había sido seleccionado a partir de un total de 9 (no informadas en este reporte) por presentar fallas en la amplificación del gen S con el kit de diagnóstico TaqPath de Thermofisher (ver materiales y métodos).

El análisis filogenético de 34 secuencias de genoma completo, obtenidas a partir de las muestras analizadas desde el inicio de la vigilancia molecular, mostró al menos nueve introducciones independientes a nuestro país: siete se asociaron con secuencias de Europa y dos con secuencias de los Estados Unidos. Además, se observó la formación de tres grupos monofiléticos con alto soporte (Figura 4). El mayor de los grupos incluyó 19 secuencias (período del 02/03 al 27/03) provenientes de muestras de la CABA (n=15), de distintos municipios del GBA Oeste (n=3) y de la Ciudad de Santa Fe (n=1), todas obtenidas a partir de individuos sin nexo epidemiológico con turismo. El segundo grupo incluyó dos secuencias de la CABA si nexo epidemiológico entre sí mientras que el tercer grupo asoció dos secuencias de la CABA con nexo epidemiológico.

Cabe destacar que la presencia de grupos monofiléticos con secuencias obtenidas a partir de individuos no relacionados sugiere un origen común de las infecciones (misma cadena de transmisión) dentro del territorio nacional.

Detección de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos)

A través de la detección conjunta de las mutaciones E484K, N501Y, D614G y H655Y, se identificó la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos) en **16** casos de la **CABA** de los cuales 15 no tienen antecedente de viaje ni contacto con viajeros; y en **siete** casos de **PBA** sin antecedente de viaje ni nexo con viajeros: dos de La Plata, uno de Pilar, uno de Florencio Varela y tres de Olavarría.

Es importante destacar que se **ha observado un aumento en la frecuencia de detección de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos)** en casos sin nexo epidemiológico con turismo en el AMBA en las últimas semanas epidemiológicas (Tablas 1 y 2; Figura 2). En particular, la última semana epidemiológica analizada (fin de marzo) presentó frecuencias del **12,7 % (CABA) y 10,3% (GBA)**.

En la provincia de **Córdoba** se detectó **un caso** de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos) en un individuo con antecedente de viaje a zonas afectadas.

En la provincia de Santa Fe se detectó **un caso** de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos) en la ciudad de **Rafaela** en un individuo sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros.

El análisis filogenético de 22 secuencias de genoma completo, obtenidas a partir de las muestras analizadas desde el inicio de la vigilancia molecular, mostró al menos diez introducciones independientes a nuestro país y la formación de tres grupos con dos secuencias de Argentina sin nexo epidemiológico con turismo (Figura 5).

Detección de la mutación S E484K y de la variante P.2 (Río de Janeiro)

La mutación S_E484K en combinación únicamente con D614G se detectó en **32 muestras**: 15 provenientes de la **CABA**, tres de **GBA-Oeste** (dos de Hurlingham y una de Merlo), siete de **GBA-Sur** (tres de Lanús, dos de Berazategui, una de Almirante Brown y una de Ezeiza), dos de **GBA-Norte** (una de Tigre y una de Vicente López), cuatro de **Región Sanitaria 10** de PBA (dos de Lobos y dos de Mercedes) y una de **Olavarría**.

A partir de la semana epidemiológica tres se ha observado un aumento en la frecuencia de la mutación E484K en el AMBA, con fluctuaciones, pero una aparente estabilización en valores de frecuencia de 11,3%-17,5% (CABA) y entre 3,4%-26,9% (GBA) en las últimas cuatro semanas epidemiológicas analizadas (Tablas 1 y 2).

Detección de las mutaciones S L452R/Q

La mutación **S_L452R** se detectó en **siete** muestras correspondientes a la **CABA** (un caso), **Almirante Brown** (un caso), **La Matanza** (un caso), **Lanús Oeste** (un caso), **La Plata** (un caso) y **San Martín de los Andes** (un caso) y una muestra con diagnóstico en CABA, pero sin información de la localidad de residencia del individuo. Según la información disponible, ninguno tiene historia de viaje, ni contacto estrecho con viajeros.

La mutación **S_L452Q** se detectó en **63 muestras** correspondientes a la **CABA** (23 casos) y **GBA-Sur** (26 casos), **GBA Oeste** (4 casos), una de **Suipacha**, una en **Bolívar** y una de **La Plata**, una de **Neuquén** y dos de **Santa Fe**. Los casos no presentaron nexo epidemiológico entre sí y corresponderían a infecciones adquiridas en la comunidad.

A partir de las semanas epidemiológicas 6-7 **se observó un incremento en la frecuencia** de casos con mutaciones en la posición 452, principalmente **asociados con la mutación L452Q**, con valores de frecuencia del **28,2% (CABA) y 58,6% (GBA)** en la última semana epidemiológica analizada (Tablas 1 y 2; Figura 2).

Asimismo, en ninguna de las 303 secuencias de SARS-CoV-2 analizadas en este reporte se observó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V2 (Sudáfrica).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

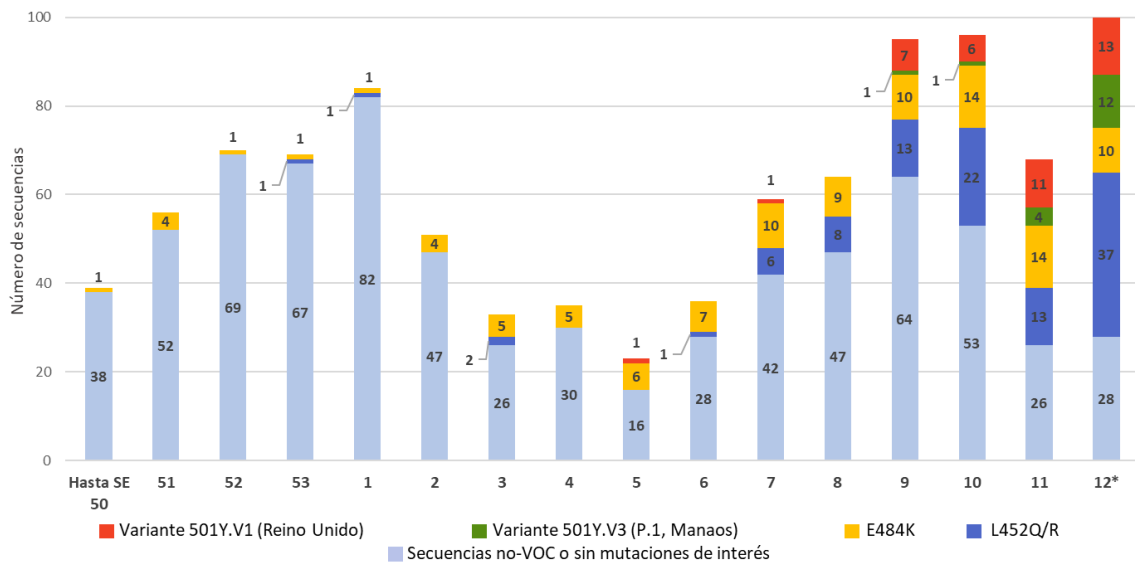


Figura 1: Número de casos reportados por semana epidemiológica 2020-2021 desde el inicio de la vigilancia molecular de variantes de SARS-CoV-2. Se incluyen solamente casos provenientes del AMBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. En la semana 12 se incluyen 11 muestras del 28/03 (corresponden a SE 13).

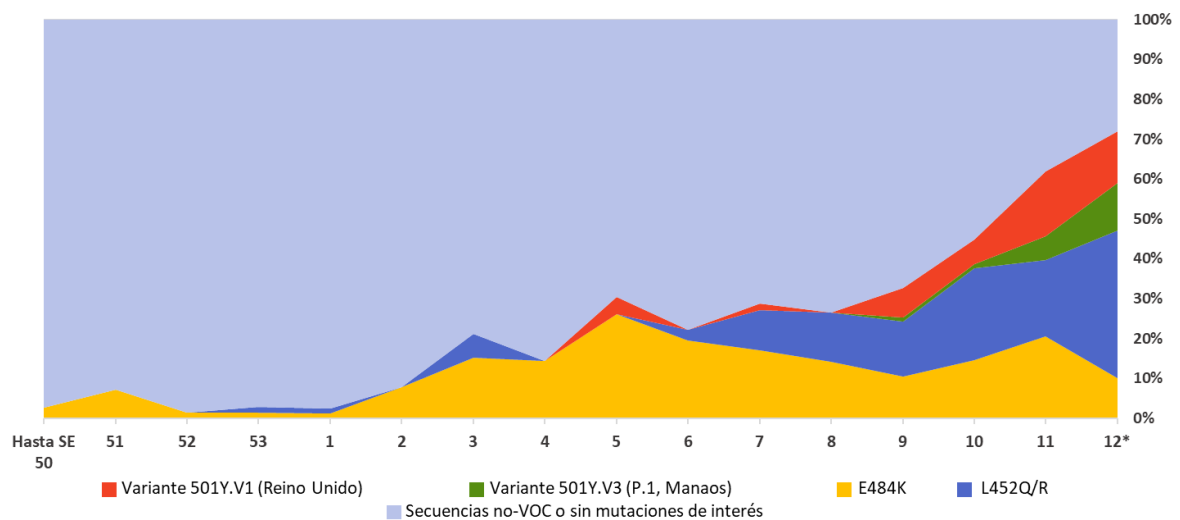


Figura 2: Frecuencia de variantes de SARS-CoV-2 y secuencias con o sin mutaciones de interés por semana epidemiológica. Se incluyen solamente casos provenientes del AMBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. En la semana 12 se incluyen 11 muestras del 28/03 (corresponden a SE 13).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

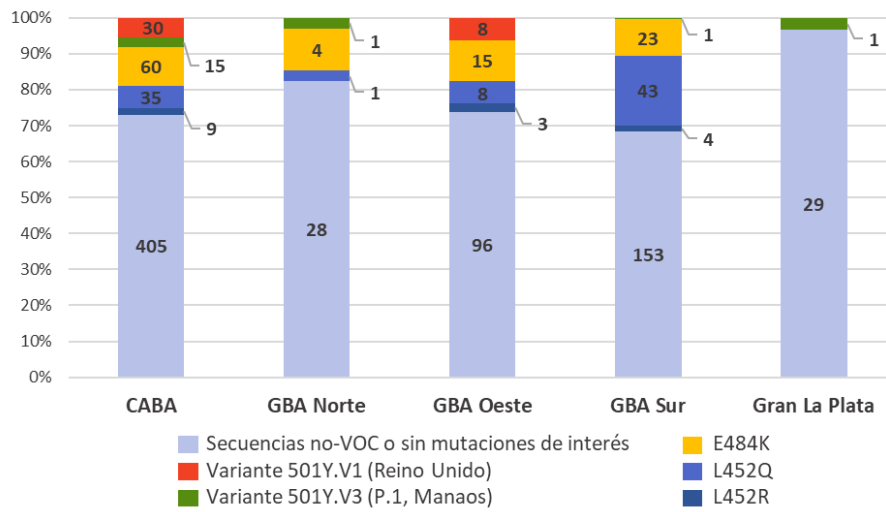


Figura 3: Número acumulado de variantes de SARS-CoV-2 y secuencias con o sin mutaciones de interés por región detectadas desde el inicio de la vigilancia activa de variantes hasta el 28/03. Se incluyen solamente casos que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo.

Tabla 1. Frecuencia de las variantes 501Y.V1 y 501Y.V3, y las mutaciones E484K y L452R/Q por semana epidemiológica (SE) 2020-2021 en la CABA.

SE	Variante 501Y.V1 (Reino Unido)		Variante 501Y.V3 (P.1, Manaos)		Mutación E484K ³		Mutación L452R/Q		Total ¹
	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	
hasta 50	-	-	-	-	5,3	<0,01-26,5	-	-	19
51	-	-	-	-	8,5	2,83-20,5	-	-	47
52	-	-	-	-	-		-	-	48
53	-	-	-	-	2,9	<0,01-15,8	2,9	<0,01-15,8	35
1	-	-	-	-	3,5	<0,01-18,6	-	-	29
2	-	-	-	-	11,5	3,2-29,8	-	-	26
3	-	-	-	-	14,3	4,1-35,5	4,8	<0,01-24,4	21
4	-	-	-	-	12,5	3,5-31,8	-	-	24
5	-	-	-	-	25,0	9,7-50,0	-	-	16
6	-	-	-	-	15,0	4,4-36,9	5,0	<0,01-25,4	20
7	7,1	<0,01-33,5	-	-	7,1	<0,01-33,5	7,1	<0,01-33,5	14
8	-	-	-	-	16,0	5,8-35,3	4,0	<0,01-21,1	25
9	8,1	3,1-17,9	1,6	<0,01-9,4	11,3	5,3-21,8	8,1	3,1-17,9	62
10	7,1	2,3-17,5	1,8	<0,01-10,3	16,1	8,5-28,0	14,3	7,2-26,0	56
11	22,5	12,1-37,7	10,0	3,4-23,6	17,5	8,4-32,3	15,0	6,7-29,5	40
12 ⁴	15,5	8,70-25,8	12,7	6,6-22,6	12,7	6,6-22,6	28,2	19,0-39,6	71

¹ Se incluyen solamente casos provenientes de la CABA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo.

² El intervalo de confianza ajustado de la frecuencia se estimó mediante el método de Wald modificado (Agresti y Coull, 1998).

³ Se incluyen detecciones de la mutación E484K que no pertenecen a secuencias con la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos).

⁴ Se incluyen 8 muestras del 28/03 (corresponden a SE 13).

Tabla 2. Frecuencia de las variantes 501Y.V1 y 501Y.V3, y las mutaciones E484K y L452R/Q por semana epidemiológica (SE) 2020-2021 en el GBA.

SE	Variante 501Y.V1 (Reino Unido)		Variante 501Y.V3 (P.1, Manaos)		Mutación E484K ³		Mutación L452R/Q		Total ¹
	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	
hasta 50	-	-	-	-	-	-	-	-	20
51	-	-	-	-	-	-	-	-	9
52	-	-	-	-	4,5	<0,01-23,5	-	-	22
53	-	-	-	-	-	-	-	-	34
1	-	-	-	-	-	-	1,8	<0,01-10,5	55
2	-	-	-	-	4,0	<0,01-21,1	-	-	25
3	-	-	-	-	16,7	3,5-46,0	8,3	<0,01-37,5	12
4	-	-	-	-	18,2	3,9-48,9	-	-	11
5	14,3	0,5-53,4	-	-	28,6	7,6-64,8	-	-	7
6	-	-	-	-	25,0	9,7-50,0	-	-	16
7	-	-	-	-	22,5	12,1-37,7	12,5	5,0-26,6	40
8	-	-	-	-	13,2	5,3-27,8	18,4	8,9-33,7	38
9	6,1	0,7-20,6	-	-	9,1	2,4-24,3	24,2	12,6-41,3	33
10	5,0	0,5-17,4	-	-	12,5	5,0-26,6	35,0	22,1-50,6	40
11	3,8	<0,01-20,5	-	-	26,9	13,5-46,3	23,1	10,7-42,4	26
12 ⁴	6,9	0,9-23,0	10,3	2,8-27,2	3,4	<0,01-18,6	58,6	40,7-74,5	29

¹ Se incluyen solamente casos provenientes del GBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexos epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo.

² El intervalo de confianza ajustado de la frecuencia se estimó mediante el método de Wald modificado (Agresti y Coull, 1998).

³ Se incluyen detecciones de la mutación E484K que no pertenecen a secuencias con la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos).

⁴ Se incluyen 3 muestras del 28/03 (corresponden a SE 13).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

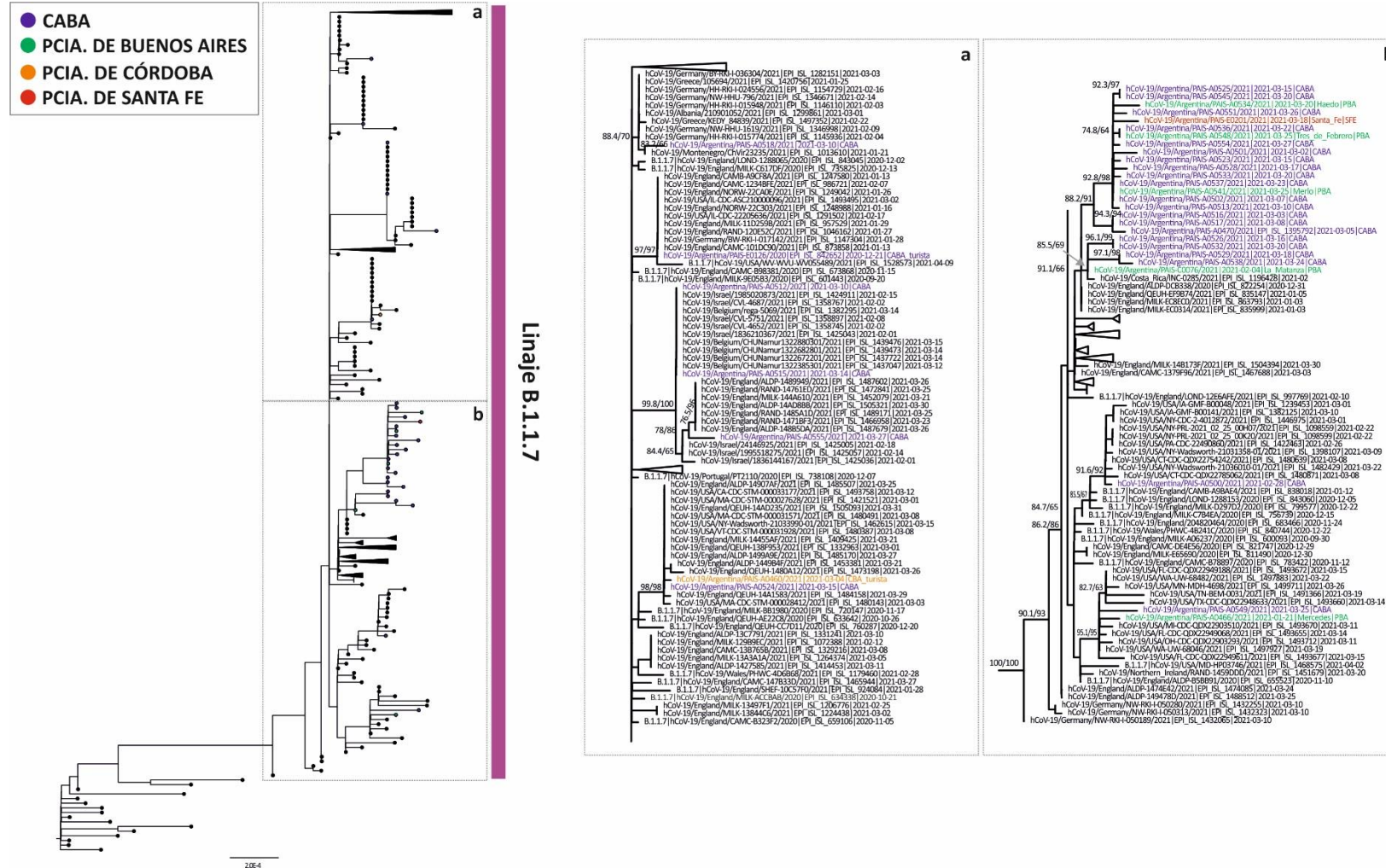


Figura 4: Árbol filogenético de secuencias de genoma completo de SARS-CoV-2 de la variante 501Y.V1 (Linaje B.1.1.7, Reino Unido).

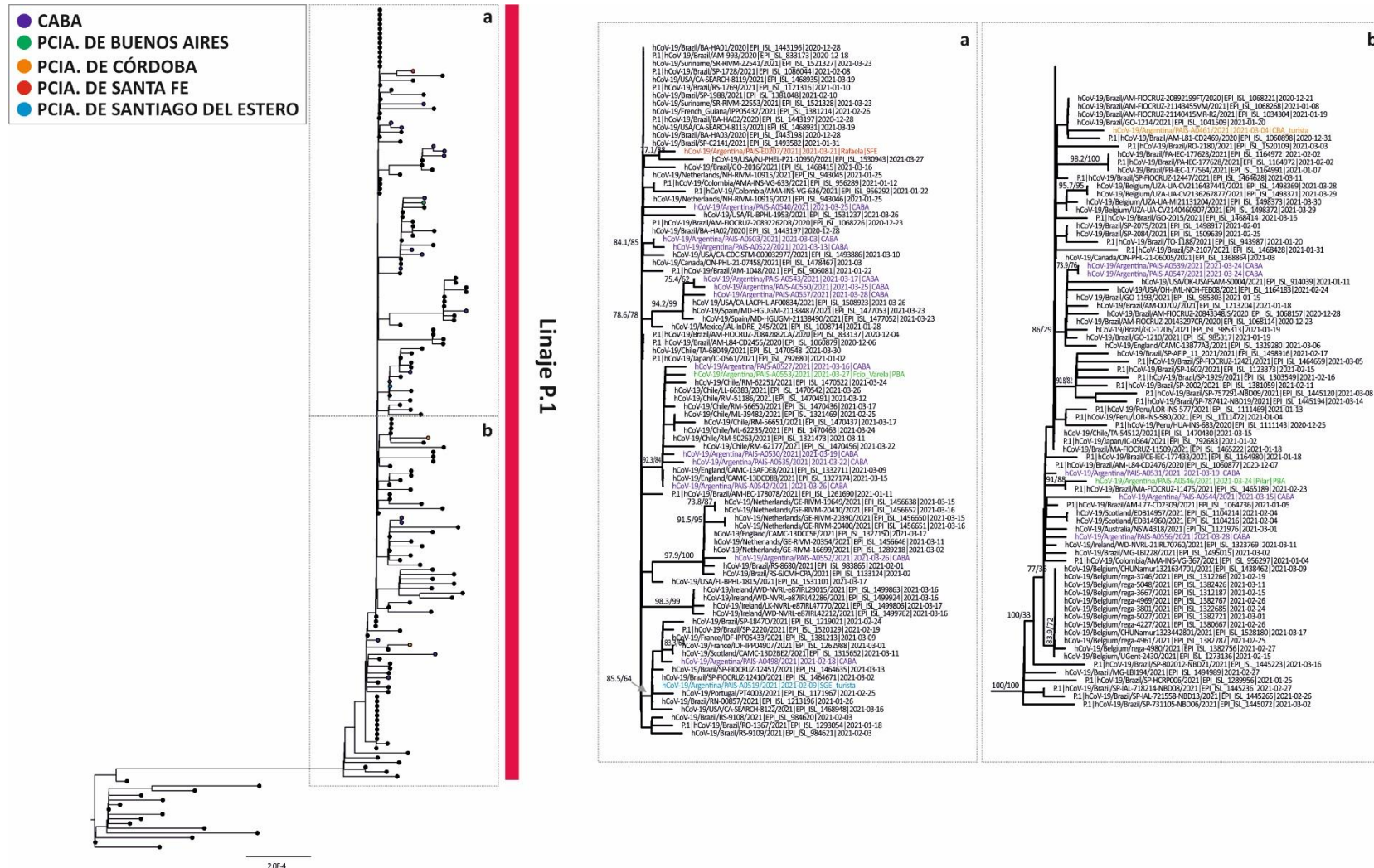


Figura 5: Árbol filogenético de secuencias de genoma completo de SARS-CoV-2 de la variante 501Y.V3 (Linaje P.1, Manaos).

CONCLUSIÓN

La vigilancia activa de las variantes de SARS-CoV-2 realizada sobre un total de 1246 muestras de la CABA, provincia de Buenos Aires, Córdoba, Neuquén y Santa Fe (Reportes N°9 a 19) obtenidas entre el 26/10/2020 al 04/04/2021 permitió determinar la presencia de cuatro variantes de interés epidemiológico mundial en nuestro país: la variante 501Y.V1 (Reino Unido), la variante 501Y.V3 (linaje P.1, Manaos), la variante P.2 (Río de Janeiro) y la variante CAL.20C (linaje B.1.427, California).

Hasta el momento, la variante 501Y.V1 (Reino Unido) fue identificada en un total de 80 casos, de los cuales 14 presentaron antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros, cuatro con nexo epidemiológico con casos confirmados de esta variante y 62 de origen desconocido luego de la investigación epidemiológica, por lo que se trataría de casos de infección adquirida en la comunidad. Para un análisis más profundo se ha obtenido el genoma completo en 34 de estos casos, mientras que el resto se encuentra en proceso.

La variante 501Y.V3 (P.1, Manaos) fue detectada en 36 casos de los cuales tres se relacionaron con regreso al país desde el exterior, siete tuvieron contacto estrecho con viajeros, uno de contacto estrecho con un caso confirmado y 25 de origen desconocido luego de la investigación epidemiológica, por lo que se tratarían de infecciones adquiridas en la comunidad. Hasta el momento, en 22 de estos casos se ha obtenido el genoma completo, mientras que el resto se encuentra en proceso.

Es muy importante destacar que se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de las variantes 501Y.V1 (Reino Unido) y 501Y.V3 (P.1, Manaos) sin nexo epidemiológico con turismo en el AMBA durante las últimas semanas epidemiológicas, alcanzando frecuencias del 15,5% (CABA) y del 6,9% (GBA) para la variante 501Y.V1 (Reino Unido), y 10,3% (GBA) y 12,7% (CABA) para la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos). Cabe destacar que la distribución de casos sin nexo epidemiológico con turismo dentro del GBA fue heterogénea (Figura 3): mientras en el GBA Oeste se encontró la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en distintos municipios, en GBA Sur y GBA Norte se encontraron principalmente linajes con mutaciones asociadas a potencial escape inmunológico, junto con un caso en cada región de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos). Asimismo, en la última semana epidemiológica analizada (fin de marzo) se observa que más del 70% de los virus SARS-CoV-2 que circularon en el AMBA poseen mutaciones en *Spike* diferentes a las de los virus que circularon en la primera ola.

Por lo tanto, en caso de que las variantes 501Y.V1 (Reino Unido) y 501Y.V3 (P.1, Manaos) sigan la misma trayectoria que en distintos países donde se han establecido en circulación comunitaria, es esperable que aumenten su frecuencia en las regiones donde ya se observa circulación durante las próximas semanas hasta tornarse las variantes dominantes en las nuevas infecciones. Ante el aumento sostenido de casos, es sumamente relevante reforzar las medidas sanitarias de prevención de nuevos contagios (distanciamiento físico, ventilación de ambientes, lavado frecuente de manos, uso de barbijos) hasta la disponibilidad de vacunas para toda la población en mayor riesgo de padecer enfermedad severa por SARS-CoV-2.

Con relación al linaje P.2 (Río de Janeiro), hasta el momento se identificaron treinta y cinco casos que fueron reconocidos inicialmente a través de la mutación S_E484K y luego confirmados por secuenciación del genoma completo y análisis filogenético. Solo uno de estos casos presentó antecedentes de viaje y el resto corresponden a casos de circulación comunitaria. Esta mutación (E484K), en casos no asociados a la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos), ha aumentado su frecuencia en el AMBA desde la semana epidemiológica 3, aunque

habría alcanzado valores estables menores al 18% (CABA) o al 27% (GBA) lo que indica una amplia distribución en la población, pero no una tendencia a volverse dominante.

En 113 muestras sin nexo epidemiológico ni antecedentes de viaje se detectaron las mutaciones S_L452R/Q/M, por lo que corresponderían a casos de adquisición de la infección en la comunidad. En cuatro de estos casos se realizó la identificación de la variante CAL.20C (linaje B.1.427, California) por secuenciación de genoma completo, todos casos del AMBA sin antecedentes de viaje ni contacto estrecho con viajeros. Se ha observado un aumento importante en la frecuencia de detección de la mutación L452Q en particular (linajes no California) en el AMBA y, dado que cambios en esta posición se asociarían con posible escape inmunológico, la trayectoria evolutiva de secuencias que presenten estas mutaciones se estudiará más en detalle próximamente.

Hasta el momento, no se detectó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V2 (Sudáfrica).

El Consorcio Argentino Interinstitucional de Genómica de SARS-CoV-2 continuará realizando la vigilancia molecular sobre los casos de circulación comunitaria, a fin de monitorear con rapidez la presencia de variantes de interés epidemiológico internacional y la emergencia de variantes virales locales. A la par, se seguirán caracterizando los genomas completos de SARS-CoV-2 que han circulado desde el inicio de la epidemia en diferentes regiones del país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras seleccionadas para este análisis:

En general el muestreo que se analiza en forma semanal para vigilar las variantes en los distintos centros de salud se realiza seleccionando el 5-10% del total de los casos positivos detectados la semana previa. Cuando se detecta alguna variante de interés se avisa inmediatamente a las autoridades sanitarias correspondientes.

En el **Laboratorio de Virología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA)**, durante el periodo comprendido entre 15/03/2021 y el 28/03/2021 se procesaron 11953 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19 atendidas en distintas Unidades Febriles de Urgencia (UFU) correspondientes al Hospital Rivadavia y Unidades Sanitarias Móviles de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Del total de las muestras, 1693 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y RdRP. Se seleccionaron un total de **137 muestras** positivas en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 30 para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína S de SARS CoV-2. Las mismas, correspondieron a pacientes residentes de la CABA y del GBA

Dentro de la vigilancia activa de variantes en la **CABA**, se incorporó el **laboratorio de biología molecular del Hospital Argerich**. En esta oportunidad, durante el periodo comprendido entre 15/03/2021 y el 28/03/2021 se procesaron 1882 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19, de los cuales 291 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N2 y RdRp/S/Orf. Se seleccionaron un total de **22 muestras** positivas en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 30 para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína S de SARS CoV-2. Las mismas, correspondieron a pacientes residentes de la CABA.

Como en reportes previos, se continuó estudiando el caso **del Hospital Interzonal de Agudos “Evita” de Lanús (PBA)** para el período comprendido entre el 11/03/2021 y el 17/03/2021. En esta oportunidad, sobre un total de 708 casos sospechosos para la COVID-19 analizados, 396 resultaron positivos, de los mismos se seleccionaron al azar **30 muestras** que poseían carga viral traducida en valores de Ct menores a 30. Las muestras, provenientes de las localidades de Almirante Brown, Lomas de Zamora, Lanús y Florencio Varela, fueron enviadas al nodo de secuenciación HNRG para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike*.

Por otro lado, se estudiaron **cinco casos** de interés con resultado positivo para SARS CoV-2 provenientes del **Hospital Evita de Berazategui (PBA)** por presentarse en una zona de aumento de casos elevado en un corto periodo de tiempo. Todos estos casos sin antecedente de viaje ni contacto estrecho con viajero y corresponden a los días 10 y 11 de marzo de 2021. Estas muestras fueron diagnosticadas en el **Laboratorio del Hospital el Cruce de Florencio Varela**.

En el **Laboratorio de Virología Molecular del Hospital de Blas L. Dubarry (Mercedes, PBA)**, durante el periodo comprendido entre el 09/03/2021 y el 27/03/2021 se procesaron 1197 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19 atendidas en el Hospital Zonal General de Agudos Blas L. Dubarry, Hospital Zonal General de Agudos de Lobos y Hospital Municipal Esteban Iribarne de Suipacha (PBA), pertenecientes a la Región Sanitaria X. Del total de las muestras, 300 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y ORF1ab. Se seleccionaron un total de **26 muestras** positivas en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 30 para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína S de SARS CoV-2. Las mismas correspondieron a pacientes residentes en las ciudades de Mercedes, Lobos y Suipacha, Región Sanitaria 10, PBA.

En la **Unidad COVID del Laboratorio de Diagnóstico de la Universidad Nacional de Hurlingham (Municipio de Hurlingham, PBA)**, durante el período comprendido entre 07/03/2021 y el 13/03/2021 se procesaron **cuatro muestras** positivas particulares de hisopados combinados pertenecientes a personas con sospecha de la COVID-19 atendidas en el Hospital Municipal San Bernardino de la Siena y UPA9 de Hurlingham pertenecientes a la Región Sanitaria VII de residentes de los partidos de Hurlingham e Ituzaingó.

Se tomó el caso particular del **Hospital Dr. Héctor Cura (Olavarría, PBA)**. En el **Laboratorio de Biología Molecular** durante la semana comprendida entre el 23/03/2021 y el 30/03/2021 se procesaron un total de 895 muestras de HNF provenientes de personas con sospecha de la COVID-19, de los cuales 390 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes Orf/N1. Se seleccionaron un total de **20 muestras** positivas en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 30 para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína S de SARS CoV-2. Todas ellas sin antecedente de viaje ni contacto estrecho con viajeros.

En esta oportunidad se estudió el caso de la **provincia de Neuquén**. En el **Laboratorio Central** en la ciudad de Neuquén (NQN), durante el periodo comprendido entre 18/03/2021 y el 26/03/2021 se procesaron 2710 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19, de los cuales 240 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes E/RdRp/N. Se seleccionaron un total de **22 muestras** positivas en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 30 para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína S de SARS CoV-2, de las mismas tres tenían antecedentes de viaje a otras provincias y dos era contactos estrechos de viajeros.

Además, estudiaron **tres casos** del **Hospital San Juan de Dios de La Plata** sin antecedente de viaje ni contacto estrecho con viajeros, una del 28/03/2021, dos del 3/04/2021 y una del 4/04/2021.

Por último, se estudiaron **siete casos** provenientes de la **ciudad de Bolívar** comprendidos entre el 26/03/2021 y el 01/04/2021. Tres de estos casos presentaron falla en la amplificación del gen S para el Kit TaqPath de ThermoFisher, mientras que los genes N y ORF1ab amplificaron correctamente. Además, se estudiaron cuatro muestras seleccionadas al azar sobre el total de 101 casos positivos obtenidos de 720 muestras de HNF analizados durante esa semana. De los siete pacientes analizados, tres eran ambulatorios sintomáticos sin antecedente de viaje, dos tenían antecedente de viaje a la Costa Atlántica y Olavarría, y dos eran contactos estrechos de viajeros a La Plata y la Costa Atlántica.

En el caso de la provincia de **Santa Fe**, se analizaron **23 muestras** distribuidas en el periodo comprendido entre el 1/03/2021 y el 27/03/2021. Una muestra proveniente de la ciudad de Santa Fe forma parte de un conjunto de 9 muestras que presentaron falla en la amplificación del gen S para el Kit TaqPath de ThermoFisher, mientras que los genes N y ORF1ab amplificaron correctamente (ocho muestras no analizadas en este reporte). El resto de las muestras correspondió a las ciudades de Rafaela (nueve), Sarmiento (cuatro), Esperanza (tres), Progreso (cuatro) y San Justo (dos).

Respecto de la falla de *Spike*: La variante 501Y.V1 (Reino Unido) posee una delección en las posiciones 69 y 70 de la proteína *Spike* ($\Delta 69-70$) que se ha asociado con falla en los test de diagnóstico para la sonda ThermoFisher TaqPath que se dirige sobre este blanco. Este ensayo tiene 3 objetivos (N, ORF1ab, S) y una no detección en el blanco del gen S y positiva en otros objetivos se denominó falla del blanco del gen S (S-gene target failure - SGTF) en test de PCR para el SARS-CoV-2 y se utiliza como aproximación para la asignación potencial de muestras al linaje B.1.1.7 (Volz y col. 2020).

En el caso de la provincia de **Córdoba** entre el 15/03/2021 y el 25/03/2021, se estudiaron 313 viajeros provenientes del exterior, de los cuales 12 resultaron positivos, y se secuenciaron **nueve casos**.

Estrategia de secuenciación empleada:

Para el caso de la secuenciación de genomas completos en el Nodo del IDiCaL del INTA-CONICET de Rafaela, se utilizó el protocolo de amplificación y secuenciación de ARTIC para Minlon modificado (<https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.bbmuik6w>).

Se realizó la **secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike*** a través del método tradicional de Sanger, utilizando el protocolo de secuenciación recomendado por el CDC (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/10/20-1800_article), mediante la amplificación del segmento 29 del protocolo mencionado (fragmento comprendido entre los aminoácidos S_428 y S_750). En la Figura 6 se representan los cambios aminoacídicos en el gen S de SARS-CoV-2 característicos de las variantes de interés epidemiológico y se indica la porción abarcada por el fragmento secuenciado.

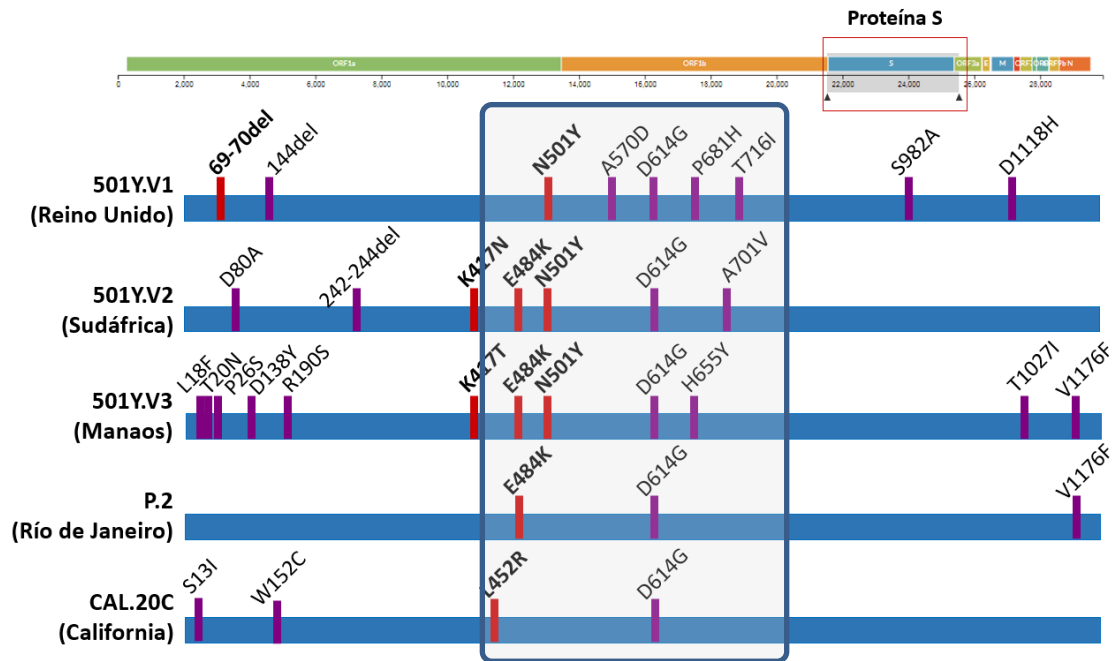


Figura 6. Representación de los cambios aminoacídicos en el gen S de SARS-CoV-2 característicos de algunas de las variantes de interés epidemiológico. Los cambios indicados en rojo corresponden a los de mayor impacto potencial sobre la biología viral o la neutralización por anticuerpos. Las mutaciones sombreadas corresponden a las abarcadas en el fragmento 29 del CDC (codones S_428 a S_750), utilizado para la vigilancia activa de variantes.

Análisis filogenético:

Las secuencias de Argentina fueron analizadas junto con secuencias de alta similitud (mejor score de alineamiento por BLAST, 10 hits por secuencia incógnita) halladas en la base de datos de GISAID al 10/04/2021. Además, se incluyeron secuencias de referencia del linaje bajo análisis y del más relacionado (B.1.1.1 para el set de datos del linaje B.1.1.7 (variante 501Y.V1, Reino Unido) y el linaje basal B.1.1.28 para el linaje derivado P.1 (variante 501Y.V3, Manaos). Los alineamientos se construyeron con el programa MAFFT (<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>) con parámetros por *default*. El modelo evolutivo apropiado se seleccionó con ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017, <https://doi.org/10.1038/nmeth.4285>) de acuerdo con criterio de Información Bayesiano y los análisis filogenéticos se realizaron por Máxima Verosimilitud con el programa IQ-TREE v. 2.1.2 COVID-edition (Minh y col., 2020, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>). Se utilizaron los métodos de *SH-like approximate likelihood ratio test* (1000 réplicas) (Guindon et al., 2010, <https://doi.org/10.1093/sysbio/syq010>) y *Ultrafast bootstrap Approximation* (1000 réplicas) (Hoang y col., 2018, <https://doi.org/10.1093/molbev/msx281>) como métodos para evaluar la confiabilidad de los grupos obtenidos. En las ramas de los árboles se indican los valores de soporte (*SH-like/Ultrafast Bootstrap*) para los grupos relevantes (Figuras 4 y 5).

Participantes en este reporte:

Nodo secuenciación HNRG: Mercedes Nabaes; Laura Valinotto; Stephanie Goya; Mónica Natale; Silvina Lusso, Sofía Alexay; Dolores Acuña; Mariana Viegas.

Nodo secuenciación y análisis UGB-INTA: María Inés Gismondi, Maria José Dus Santos, Paula del Carmen Fernandez, Marianne Muñoz, Andrea Puebla, Guido König, Sofia Bengoa Luoni y Marco Cacciabue.

Nodo de secuenciación de Córdoba: IPAVE-INTA-CIAP: Franco Fernández, Nathalie Marquez y Humberto Debat.

Nodo de secuenciación del IDICaL (Instituto de Investigaciones en la Cadena Láctea) del INTA-CONICET de Rafaela (Provincia de Santa Fe): María Florencia Eberhardt; Cecilia Camussone; Matías Irazoqui; Ariel Amadío

Nodo evolución: Carolina Torres, Laura Mojsiejczuk, Paula Aulicino, Guido König, Humberto Debat, Mariana Viegas.

Nodos de toma y procesamiento de muestras clínicas:

Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (CABA): Alicia Mistchenko, Erica Grandis, María Cristina Alvarez López, María Elina Acevedo, Oscar Jacquez, Sofía Alexay, Mariángeles Barreda Fink, María Emilia Villegas, Raquel Barquez, Estela Chascón, Jorgelina Caruso, Karina Zacarías, Cristian Díaz, Oscar Luna, Cristian Turchiaro, Julián Cipelli, Guillermo Thomas, Carla Medina, Natalia Labarta.

UFU Hospital Rivadavia (CABA): Andrea Lapeire, Mercedes Borghi, Daniela Naveira, Nelson Solari, María Inés Debas, Marta Ledesma, Larissa Cardoso, Silvia De La Torre, Claudia Brunetti, Juan Manuel Peyran Ponce, Alicia Acro, Marcela Balsarini.

Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Cosme Argerich (CABA): Marcia Pozzati, Jésica Galeano, Florencia Rodríguez, Florencia Funez, Andrea Fernández, Karina Polanski.

Laboratorio de Hospital El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner (Florencio Varela, provincia de Buenos Aires): Martin Zubieta; Marilina Rahhal.

Laboratorio del Hospital Interzonal General de Agudos "Evita" (Lanús, provincia de Buenos Aires): Isabel Desimone, Erica Luczak, Omar Grossi, Lorena Serrano, Alejandra Musto.

Laboratorio de Virología, HIEAyC "San Juan de Dios" (La Plata, provincia de Buenos Aires): Ercole, Regina; Gatelli, Andrea; Di Bella, Sofia; Echeverria, Francisco; Malaissi, Luciano; Colmeiro, Maria; Angeletti, Andres.

Laboratorio de Virología Molecular – Hospital Blas L. Dubarry (Mercedes, BA): María Belén Mónaco; Sebastián Gabriel Zunino; José Jaramillo Ortiz; Carla Antonella Massone; Leandro García; Flavia Noelia Minutto; Gabriela Elena Zunino; Belén Ubaldo; Elizabeth Joyce Maleplate; Anna Belén Calloni; **Departamento de Ciencias Básicas – Universidad Nacional de Luján (provincia de Buenos Aires):** María Inés Gismondi

Laboratorio de Diagnóstico-UNIDAD COVID- Universidad Nacional de Hurlingham (Hurlingham, BA): María José Dus Santos, Marina Mozgovej, Marcela Pilloff, Adriana Fernández Souto, Natalia Calienni, Marisa Lorenzo, Angélica M Ramirez, David Ybarra, Pablo Raies, Juan Manuel Velazquez, Blanc Daiana Sofia, Cristina Belén Serrano, Daniela Vega, Sabrina Amalfi, Vanina Saraullo, Angel Arias, Camila Frydman, Luis Castillo, Valeria Marsal, Didier Garnham Mercedes, Boero Carolina Jazmín, Germán Albornoz.

Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Dr. Héctor Cura (Olavarría, provincia de Buenos Aires): Julieta Spina; María Belén Zaffanella; Ignacia Muller, Vanesa González.

Laboratorio de Biología Molecular Bolívar (LABBO) (PBA): María Estela Jofré (Secretaria de Salud de la ciudad), María Roció Larreche, Marina Ticeira, Fiorella Di Claudio, Romina Cabrerizo, María Laura Caviglia, María de los Ángeles D'Andrea, Felisa Lescano, Micaela Martínez.

Laboratorio Central (Santa Fe; provincia de Santa Fe): Carlos Pastor; Guillermo Ojeda; Gabriela Rompató; Viviana Mugna

Laboratorio Central de Neuquén, Ministerio de Salud (Neuquén, provincia de Neuquén): Luis Pianciola, Melina Mazzeo, Beatriz Carolina Pinto, María Cecilia Ziehm, María Ailén Fernández.

Laboratorio Central, Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba: Gabriela Barbás, Gonzalo Castro, Paola Sicilia y Laura López.

Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella" Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Córdoba: Viviana Ré, María Belén Pisano.

COE COVID -Epidemiología, Ciudad de Buenos Aires: Paula Sujansky, Patricia Angeleri, Cristian Biscayart.

Fondos:

Proyecto IP COVID-19 N°08, Focem COF 03/11 Covid-19.

REFERENCIAS:

Agresti y Coull. 1998. Approximate is Better than "exact" for interval estimation of binomial proportions, *The American Statistician*, 52: 119-126.

Faria y col. 2021. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.02.26.21252554](https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554).

Organización Mundial de la Salud. 2021. Weekly epidemiological update - 30 March 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-march-2021>.

Rambaut y col. 2020. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-theuk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.

Tegally y col. 2021. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature* 2021 Mar 9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>

Voloch y col. 2021. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *J Virol.* 2021 Mar 1: JVI.00119-21. DOI: <https://jvi.asm.org/content/early/2021/02/25/JVI.00119-21.long>.

Zhang y col. 2021. Emergence of a novel SARS-CoV-2 strain in Southern California, USA. medRxiv 2021.01.18.21249786. DOI: [10.1101/2021.01.18.21249786](https://doi.org/10.1101/2021.01.18.21249786).