

Reporte N°31 (Informe parcial): Vigilancia activa de variantes de SARS-CoV-2 de la CABA. Análisis genómico de casos de linajes emergentes de variante Omicron en la CABA y provincia de Chaco. Actualización al 10/05/2022.

La versión extendida del reporte con datos de otras localizaciones será publicada próximamente.

RESUMEN

Desde las semanas epidemiológicas 6-7 del 2022 se ha detectado la variante Omicron BA.2 en casos de transmisión local, y ésta se tornó predominante para las semanas 14-15 en la CABA. Ya en las últimas semanas analizadas (SE 16-17) Omicron BA.2 fue detectada en el 87% de los casos.

Se reporta el análisis genómico de tres casos de la variante Omicron en Argentina, uno perteneciente al linaje BA.4 y dos al BA.2.12.1, linajes emergentes de Omicron que no han sido reportados en nuestro país hasta la fecha. El caso de BA.4, confirmado por análisis filogenético, corresponde a un individuo de la CABA sin nexo conocido con viajes internacionales, representando la primera detección de este linaje en América del Sur. Los dos casos de BA.2.12.1 corresponden a un individuo de la CABA sin información disponible de nexo con viajes al exterior y otro de la provincia de Chaco con nexo indirecto con un viajero a México.

El análisis filogenético de los casos del linaje BA.2.12.1 no mostró evidencia de que pertenezcan a una cadena de transmisión común dentro del país. Ambos presentaron asociación filogenética con diferentes secuencias de América del Norte, lo cual es compatible con ingresos independientes al país y se encuentra en consonancia con la información epidemiológica disponible.

Contexto epidemiológico

La emergencia, diseminación y establecimiento de la variante de preocupación Omicron ha impulsado olas de COVID-19 a nivel global generando un número inédito de infecciones. Su extensa circulación ha redundado en la existencia de varios linajes derivados (denominados BA.1-BA.5), algunos con diversificación interna. El linaje BA.1 se ha diseminado mundialmente a fines del 2021 y ha impulsado la última ola en nuestro país y en la región, mientras que el linaje BA.2, de más reciente expansión, ya ha desplazado a BA.1 en varias regiones del mundo.

Algunos linajes de Omicron podrían diferir en su potencial riesgo para la salud pública, en función del impacto epidemiológico de su alta transmisión o el perfil de severidad asociada. Entre las características principales de Omicron se destaca su mayor capacidad de transmisión sobre otras variantes.

En particular, los linajes BA.4, BA.5 y BA.2.12.1 han cobrado especial interés a nivel mundial en las últimas semanas debido a que han sido asociados con un aumento en el número de casos (BA.4 y BA.5 en Sudáfrica (1) y BA.2.12.1 en los Estados Unidos (2) y un desplazamiento del linaje BA.2, que a su vez se reportó como más transmisible que BA.1 (3). Estos linajes han adquirido algunas mutaciones adicionales que podrían afectar sus características biológicas (BA.4 y BA.5 incluyen mutaciones de interés en la proteína Spike: del69/70, L452R y F486V, y BA.2.12.1, las mutaciones L452Q y S704L). Según los datos de GISAID y los informes de la OMS, el linaje BA.4 no ha sido reportado aun en América del Sur, mientras que el linaje BA.2.12.1 solo ha sido detectado recientemente en Perú y Colombia dentro de los países de la región.

Hasta la fecha no hay evidencia de un aumento en hospitalizaciones o asociación con severidad diferencial relacionada a estos linajes. Sin embargo, es posible que su transmisión se vea favorecida por un escape inmunológico frente a la respuesta inmunitaria desarrollada por infección previa con otras variantes o por vacunación (4).

Con el **objetivo** de estudiar la evolución de la variante Omicron y la distribución de sus linajes derivados en la CABA, se analizó un total de 237 muestras comprendidas entre los días 23/01/2022 y el 30/04/2022, de las cuales 210 no presentaron antecedentes conocidos de viaje o contacto estrecho con viajeros. Entre estas se detectaron dos casos de los linajes emergentes BA.4 y BA.2.12.1 que fueron estudiados por secuenciación del genoma completo para su caracterización por análisis filogenético. Asimismo, como parte de la vigilancia genómica de la provincia de Chaco se detectó un caso del linaje BA.2.12.1 en un individuo que presentó antecedentes de ser contacto indirecto con un viajero al exterior, que también se incorporó en los análisis evolutivos.

RESULTADOS:

Se realizó la secuenciación de 237 casos provenientes de la CABA comprendidos entre los días 23/01/2022 y el 30/04/2022, de los cuales 210 no presentaron antecedentes conocidos de viaje o contacto estrecho con viajeros. En la Figura 1 se muestra el número de muestras secuenciadas por semana epidemiológica entre las SE26-27 del 2021 y las SE16-17 del 2022. Luego se muestran en la Tabla 1 y Figura 2 la frecuencia de las variantes encontradas por semana epidemiológica (SE) 2021-2022 en la CABA.

En el reporte N°30 del Proyecto PAIS, ya se había reportado que para la SE 3 del 2022, la variante Omicron linaje BA.1 constituía el 100% de los casos analizados en la CABA. En este reporte se observa que durante las SE 6-7 comienza a detectarse el linaje BA.2 en esta jurisdicción, pasando a ser la dominante en las SE 14-15 del 2022 con el 69,4%, valor que ascendió al 87% en las SE 16-17.

Cabe destacar que en la SE 16 del 2022 se detectó el primer caso del linaje emergente BA.4, a través del análisis de las mutaciones marcadoras en la región del RBD de la proteína Spike. Luego se secuenció su genoma completo que en principio no pudo ser designada como tal por la herramienta de asignación rápida de linajes Pangolin, pero sí se logró la clasificación correcta por medio del análisis filogenético (Figura 3). Luego en la SE 17 se detectó, de la misma manera, el primer caso del linaje emergente BA.2.12.1 en la CABA.

Por otro lado, como parte de la vigilancia genómica realizada por el nodo de secuenciación del IMR de la provincia de Chaco, entre los meses de marzo y abril del 2022 se secuenciaron 16 muestras de las localidades de Sáenz Peña (4), Resistencia (8), Fontana (1), General San Martín (1) y Colonia Elisa (2) entre las fechas 03/2/2022 y 14/04/2022. De las cuales cinco correspondieron al linaje BA.1, nueve al linaje BA.1.1, uno al linaje BA.2 (28/03/2022) y uno al linaje emergente BA.2.12.1 del 07/03/2022.

La información epidemiológica recabada de los casos se describe a continuación:

CABA:

Caso de variante Omicron del linaje emergente BA.4:

Paciente de 28 años, sin antecedentes mórbidos de relevancia, consultó por presentar cefalea de tipo opresiva asociado a dolor retroocular intenso, dolor abdominal punzando y registro febril. Esquema de vacunación completo para la COVID-19 con 2 dosis de Sinopharm. Al examen físico: satura 98% aire ambiente, sin ruidos a la auscultación, abdomen doloroso a la palpación profunda en región umbilical, sin petequias en piel ni mucosas. Resultado dengue negativo, y positivo para la COVID-19.

No refiere viajes al exterior ni contacto con personas que hayan viajado al exterior.

Caso de variante Omicron del linaje emergente BA.2.12.1:

Paciente mayor a 60 años con antecedentes de hipertensión e insulinoresistencia. Cursando infección moderada por la COVID-19 con astenia, odinofagia y congestión, a lo que agregó un registro subfebril. Vacunado con 3 dosis (2 AstraZeneca + Pfizer, última en 12/21).

No se posee información respecto de registro de viaje al exterior ni contacto estrecho con viajero.

Chaco:

Caso de variante Omicron del linaje emergente BA.2.12.1:

Paciente mayor a 60 años, sin comorbilidades, con esquema de vacunación completa contra la COVID-19 (dos dosis de Sinopharm y 1° Ref Pfizer). Refiere presentar días previos a su HN (13/04/22) síntomas respiratorios altos (rinorrea/febrícula/cefalea) de 72 hs. de evolución, cumple el aislamiento domiciliario por 7 días completos sin haber presentado complicaciones clínicas posteriores. Como dato de interés, refiere contacto estrecho con dos familiares, ambos sintomáticos, días previos al inicio de sus síntomas. Uno de ellos mantuvo contacto con un paciente sintomático que había llegado los primeros días de abril desde México. El viajero presentó los mismos síntomas respiratorios con FIS 04/04/22, con 5 días de duración y un HN negativo 30/03 cuando ingresa a Argentina.

Todos los pacientes estudiados en seguimiento tienen tres dosis de vacunas contra la COVID-19, los cuatro casos sintomáticos cursaron clínica leve sin necesidad de internación.

Análisis filogenético

El análisis filogenético mostró que la secuencia de linaje BA.4 agrupó con secuencias de referencia del linaje, confirmando su asignación. Esta secuencia presenta un cambio no sinónimo adicional a los reportados para este linaje en la proteína Spike (S640F).

Los casos de la variante BA.2.12.1 presentaron asociación filogenética con diferentes secuencias de América del Norte (un caso con secuencias de los Estados Unidos, y el otro con secuencias de Canadá), lo cual es compatible con ingresos independientes al país, y se encuentra en consonancia con la información epidemiológica disponible para estos casos.

CONCLUSIONES

El linaje BA.2 de Omicron es predominante en la CABA desde las semanas epidemiológicas 14-15 (primera quincena de abril), donde desplazó al linaje BA.1, asociado a la última ola de la COVID-19 en nuestro país. En las últimas semanas analizadas (fines de abril), el linaje BA.2 fue detectado en el 87% de los casos.

Se realizó la detección de tres casos de dos linajes emergentes de Omicron de reciente atención mundial por su asociación con aumento de casos y evasión inmune, uno perteneciente al linaje BA.4 y dos al BA.2.12.1.

El caso de BA.4 constituye la primera detección en América del Sur y corresponde a un individuo de la CABA, sin nexo conocido con viajes internacionales.

Los dos casos de BA.2.12.1 constituyen los primeros reportes en Argentina y corresponden a un individuo de la CABA y uno de la provincia de Chaco, este último con nexo epidemiológico con un viajero a México.

Los tres casos descritos constituyen casos esporádicos hasta el momento, sin embargo, hay que seguir su evolución en el tiempo para analizar si estos linajes tendrán relevancia en nuestro país.

En el contexto epidemiológico global actual, con suba de casos y en el marco de la emergencia de estos nuevos linajes de Omicron, se recomienda reforzar las medidas de cuidado (ventilación de ambientes, uso de barbijos, distanciamiento físico) para evitar una mayor propagación de estos linajes en nuestro país, así como completar esquemas de vacunación y acceder a las dosis de refuerzo.

El Consorcio Argentino Interinstitucional de Genómica de SARS-CoV-2 continuará realizando la vigilancia molecular y el análisis genómico sobre los casos de circulación comunitaria, a fin de monitorear con rapidez la presencia, emergencia y evolución de variantes de interés epidemiológico nacional e internacional.

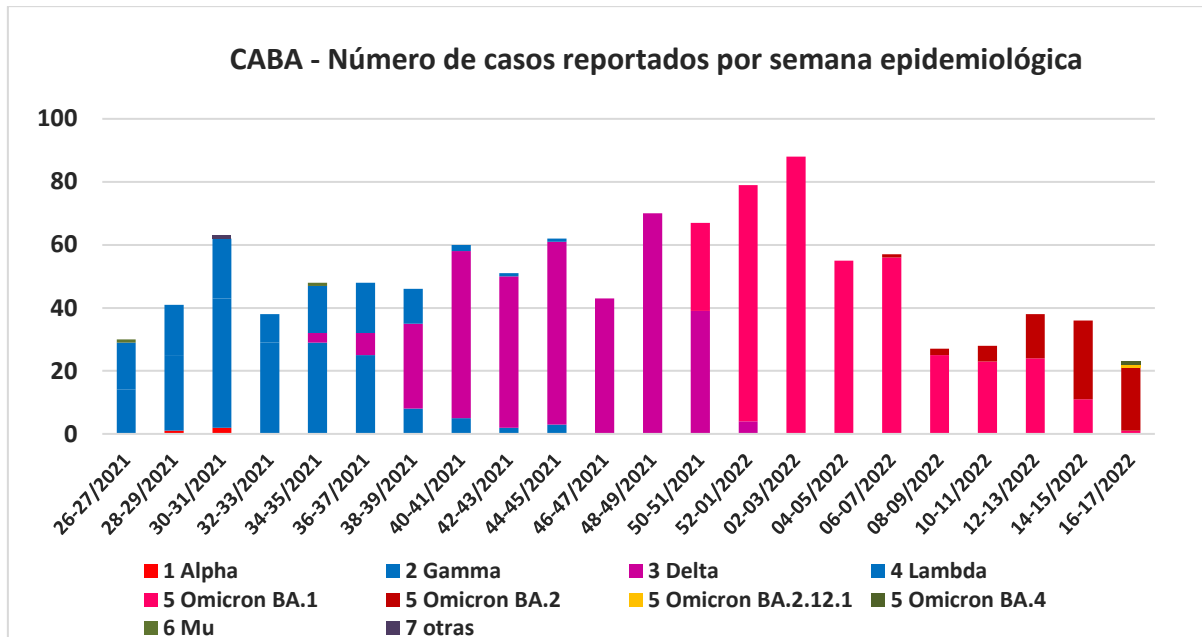


Figura 1: Número de casos reportados por semana epidemiológica 2021-2022. Se incluyen solamente casos provenientes de la **CABA** que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros.

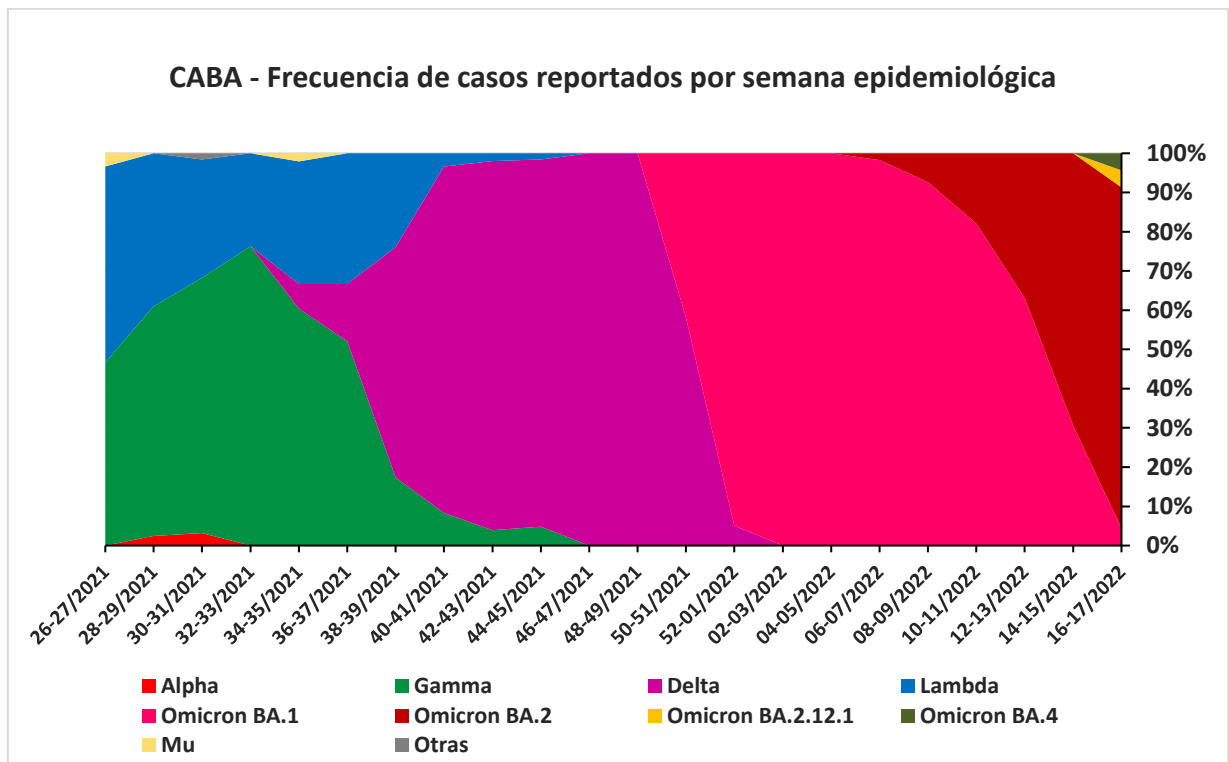


Figura 2: Frecuencia de variantes de SARS-CoV-2 por semana epidemiológica. Se incluyen solamente casos provenientes de la **CABA** que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros.

Tabla 1. CABA: Frecuencia de las variantes por semana epidemiológica (SE) 2021-2022¹.

SE	Delta			Omicron BA.1			Omicron BA.2			Omicron BA.2.12.1			Omicron BA.4			Otras ³		
	Frec (%)	IC95% ²		Frec (%)	IC95% ²		Frec (%)	IC95% ²		Frec (%)	IC95% ²		Frec (%)	IC95% ²		Frec (%)	IC95% ²	
26-27/2021																100,0	88,6	100,0
28-29/2021																100,0	91,4	100,0
30-31/2021																100,0	94,3	100,0
32-33/2021																100,0	90,8	100,0
34-35/2021	6,3	2,1	16,8													93,8	83,2	97,9
36-37/2021	14,6	7,2	27,2													85,4	72,8	92,8
38-39/2021	58,7	44,3	71,7													41,3	28,3	55,7
40-41/2021	88,3	77,8	94,2													11,7	5,8	22,2
42-43/2021	94,1	84,1	98,4													5,9	1,6	15,9
44-45/2021	93,5	84,6	97,5													6,5	2,5	15,4
46-47/2021	100,0	91,8	100,0															
48-49/2021	100,0	94,8	100,0															
50-51/2021	58,2	46,3	69,3	41,8	30,7	53,7												
52-01/2022	5,1	2,0	12,3	94,9	87,7	98,0												
02-03/2022				100,0	95,8	100,0												
04-05/2022				100,0	93,5	100,0												
06-07/2022				98,2	90,7	99,9	1,8	0,1	9,3									
08-09/2022				92,6	76,6	98,7	7,4	1,3	23,4									
10-11/2022				82,1	64,4	92,1	17,9	7,9	35,6									
12-13/2022				63,2	47,3	76,6	36,8	23,4	52,7									
14-15/2022				30,6	18,0	46,9	69,4	53,1	82,0									
16-17/2022				4,3	0,2	21,0	87,0	67,9	95,5	4,3	0,2	21,0	4,3	0,2	21,0			

¹ Se incluyen solamente casos provenientes que no presentaron antecedentes conocidos de viaje o contacto estrecho con viajeros.

² El intervalo de confianza de la frecuencia se estimó con el método de Wilson/Brown, implementado en el programa Graph Pad Prism v.8.3 (California, Estados Unidos, www.graphpad.com).

³ Se incluyen detecciones de otras variantes (Alpha, Gamma, Lambda, Mu).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

■ CABA
■ Chaco

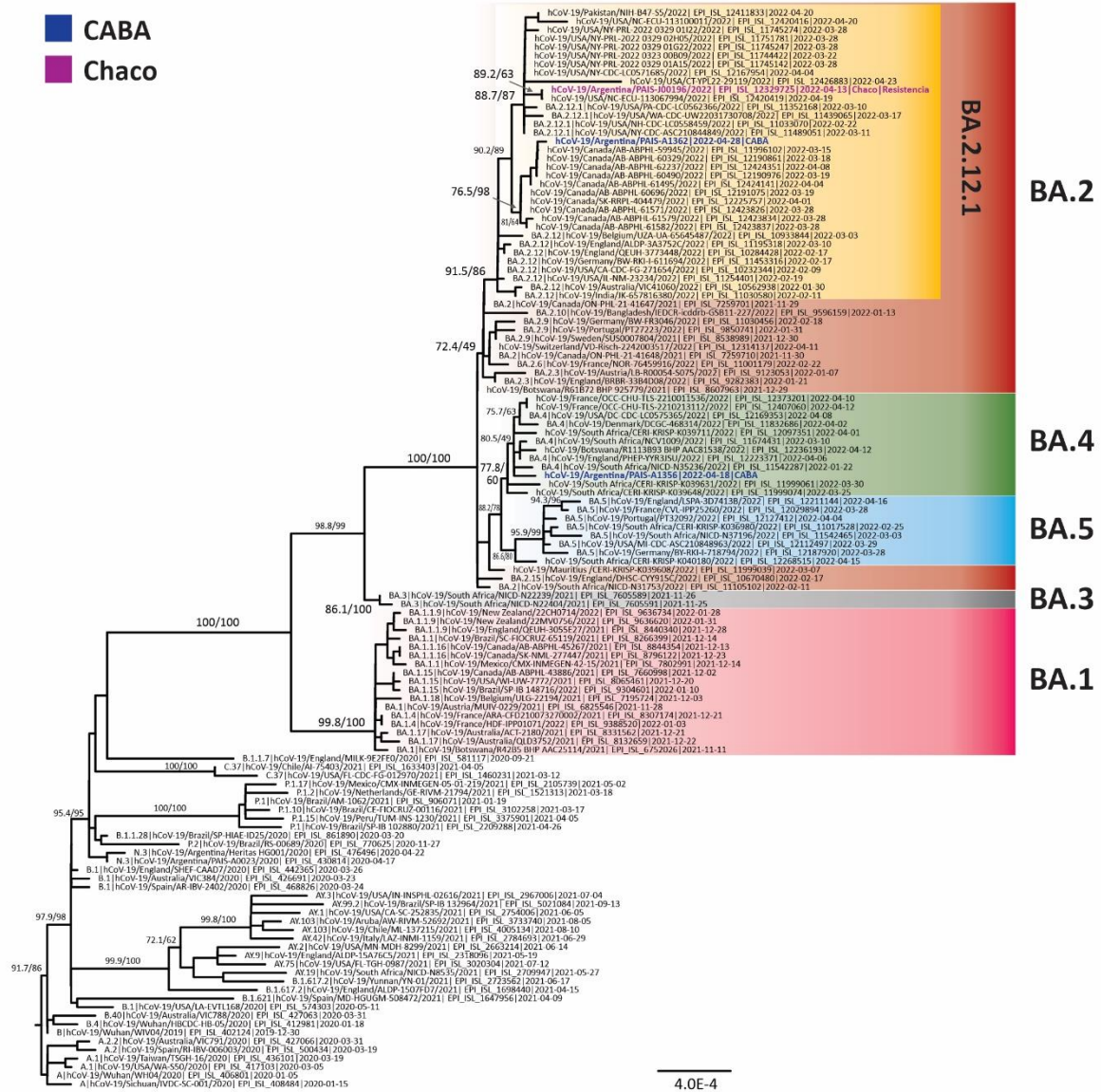


Figura 3: Árbol filogenético de secuencias de SARS-CoV-2. Se indican en colores los nombres de las secuencias estudiadas de la CABA y de la provincia de Chaco. Los linajes derivados de Omicron y sus variantes emergentes se indican con barras laterales. El valor de soporte (SH-aLRT/UFB) se muestra sólo para algunos grupos seleccionados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de secuenciación empleada:

Para el caso de la **secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike***, se utilizó el método tradicional de Sanger, con 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 el caso de los **genomas**, se realizó la **secuenciación completa** de SARS-CoV-2 con un protocolo Midnight RT-PCR, para utilización en Oxford Nanopore MinION (PCR tiling of SARS-CoV-2 virus with rapid barcoding and Midnight RT PCR Expansion -SQK-RBK110.96 and EXP-MRT001): <https://community.nanoporetech.com/protocols/pcr-tiling-of-sars-cov-2-virus-with-rapid-barcoding-and-midnight>.

Análisis filogenético:

Se realizó un análisis filogenético con secuencias de SARS-CoV-2 que incluyó secuencias de referencias de varios linajes, secuencias de referencia de Omicron (linajes BA.1-BA.5) y algunos de sus derivados, las tres secuencias de Omicron de Argentina reportadas y las diez secuencias con menor número de cambios de cada una, obtenidas mediante *AudacityInstant* (contra la base de datos GISAID al 6 de mayo de 2022). El alineamiento se construyó con MAFFT v7.486, el árbol de máxima verosimilitud se construyó con IQ-TREE v.2.1. La confiabilidad de las ramas y agrupamientos se evaluó mediante los métodos de *SH-approximate likelihood ratio test (SH-aLRT)* (1000 réplicas) y *Ultrafast bootstrap Approximation (UFB)* (10000 réplicas). Agradecemos a los laboratorios que generaron y compartieron datos de secuencias a través de la Iniciativa GISAID, cuyos datos fueron incluidos en este análisis.

Participantes en este reporte:

Nodo de secuenciación y análisis de variantes del HNRG (CABA): Dolores Acuña; Mercedes Nabaes; Laura Valinotto; Silvina Lusso; Mariana Viegas; Alicia S. Mistchenko. **Bioinformática:** Stephanie Goya; Mónica Natale; Mercedes Nabaes.

Nodo de Secuenciación y bioinformática IMR Instituto de Medicina Regional, Resistencia provincia de Chaco: Bettina Brusés, Laura Formichelli, Melina Lorenzini Campos, Javier Mussin, Griselda Oria y Horacio Lucero. **Bioinformática:** Raúl Maximiliano Acevedo (**Instituto de Botánica del Nordeste (CONICET-UNNE), Corrientes**).

Nodo evolución Proyecto PAIS: Carolina Torres, Paula Aulicino, Guido König, Humberto Debat, Mariana Viegas.

Carga de datos SNVS: Camila Luzzardo

Desarrollo y mantenimiento de página web Proyecto PAIS (<http://pais.qb.fcen.uba.ar/>): IQUIBICEN e IC - CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA): Adrián Turjanski, Ezequiel Sosa, Jonathan Zaiat; IQUIBICEN - CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA). Equipo de trabajo: Marcelo Martí, Claudio Schuster; Instituto de Cálculo - CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA). Equipo de trabajo: Darío Fernández Do Porto, Florencia Castello, Federico Serral.

Nodos de toma, procesamiento de muestras clínicas y datos epidemiológicos:

Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (CABA): Alicia S. 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, Cintia Streitenberger.

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

Laboratorio de Biología molecular del Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand (CABA): Clara Theaux, Guillermo Notaristéfano, María Belén Rodríguez Cardozo, Constanza Marina, Noelia Anzorena, Estela Dima, Cecilia Irrazábal, Lucas Dahinten, Camila Elsegood, Silvia Matillas, Natasha Frisone, Albano Costa, Nuria Cañellas Walter Loayza, Martín Rodríguez Saá, Natalia Chiussi, Noelia Narduzzi, Anisa Marchissio, Belen Warszatska, Ailin Domínguez, Maricel Leivas, Maryury Colina, Adriana Roza, Laura Jurado, María Fernanda Yaunguzian, Romina Gatica, Flavia Rivarola, Rocío Carrón, Yesica Castro. Promoción y Protección de la Salud: Miriam Bruno, Eugenia Langan, Laura Álvarez

Laboratorio de Biología Molecular Hospital Pedro de Elizalde (CABA): Javier Indart, Jaqueline Rocovich, Luciana Montoto Piazza, Gretel Wenk, María Eugenia Martín, María Florencia Sanchez, Paulina Marchetti, Franco Morandi, María Laura Sueiro, Aldana Claps, Laura Bressan, Federico José Torres, Julián Chamorro, Julieta Gondolessi, Marisa Lorena Gómez, Belen Carolina Díaz, Daiana Rosales, Florencia Alegre, Natalia Zamora, Emilce osaba, Eugenia Paez, Vivian Bosker.

Hospital Alemán (CABA): Eugenia Ibañez; Natalia García Allende; Agustina Riso Patrón, Daniela Faggionato.

Servicio de Inmunología del Hospital Perrando (Resistencia, provincia de Chaco): María Delia Foussal y Guillermo Cano.

Laboratorio Central de Salud Pública de Provincia de Chaco (Resistencia, provincia de Chaco):

Natalia Andrea Ayala y María Verónica Gómez, Erica Struss, Esteban Paredes.

Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelan (Resistencia, provincia de Chaco): Marino Goia, Lopez

María Cecilia, Gili Andrea.

Servicio de Microbiología, Hospital 4 de Junio (Presidencia Roque Saenz Peña, provincia de Chaco):

Andrea Carolina Piedrabuena, Mendoza Mayra y Jurasek Gabriela.

Dirección de epidemiología de Chaco: María Antonieta Cayre, María Laura Lescano.

Fondos:

Proyecto IP COVID-19 N°08, Focem (FONDO PARA LA CONVERGENCIA ESTRUCTURAL DE MERCOSUR) COF 03/11 Covid-19. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

REFERENCIAS:

¹Tegally, H., Moir, M., Everatt, J., Giovanetti, M., Scheepers, C., Wilkinson, E., ... & de Oliveira, T. (2022). Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA. 4 and BA. 5 lineages. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.05.01.22274406>

²<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>

³<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-may-2022>

⁴Cao, Y. R., Yisimayi, A., Jian, F., Song, W., Xiao, T., Wang, L., ... & Xie, X. S. (2022). BA. 2.12. 1, BA. 4 and BA. 5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.30.489997>