

Reporte N°18: Vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en la CABA, provincia de Buenos Aires y provincia de Córdoba. Actualización al 25/03/2021.

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 297 muestras de la CABA y PBA obtenidas en el período 01/02/2021 al 14/03/2021 de individuos sin antecedente de viaje, y en 16 muestras de la provincia de Córdoba en el período 05/02/2021 al 15/03/2021 de individuos con antecedente de viaje, sus contactos estrechos o casos adquiridos en la comunidad.

La combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) se detectó en 16 casos (13 de la CABA y 3 del GBA oeste). Tres de ellos corresponden a contactos estrechos de los casos reportados, mientras que los restantes corresponderían a casos de adquisición en la comunidad. La combinación de mutaciones características de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos) se detectó en tres casos de la CABA, dos de los cuales presentan nexo epidemiológico entre sí. Se detectó un caso de la variante CAL.20C (California) del linaje B.1.427 en la CABA. Los casos detectados de las variantes 501Y.V1, 501Y.V3 y CAL.20C corresponden a individuos sin antecedente de viaje ni contacto estrecho con viajeros.

En la provincia de Córdoba se detectaron seis casos de la variante 501Y.V1 (Reino Unido), de los cuales cuatro presentan antecedente de viaje y dos son contactos estrechos de éstos. Además, se detectaron seis casos de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos), de los cuales uno presentó antecedente de viaje y los cinco restantes son contactos estrechos de éste.

Respecto de las mutaciones de interés, se detectó la mutación S_E484K en 37 muestras (20 provenientes de la CABA, 13 de GBA sur, una de GBA oeste, una de Lobos, una de Mercedes y una de la ciudad de Villa Dolores de la provincia en Córdoba). Se detectaron las mutaciones S_L452R/Q en 38 muestras, de las cuales siete corresponden a la mutación S_L452R -presente en los linajes B.1.427 y B.1.429 (variante CAL.20C, California)-. Cuatro de ellas corresponden a CABA, dos a Almirante Brown y una a Merlo.

Hasta el momento, sobre un total de 943 muestras analizadas a través de la vigilancia activa, la variante 501Y.V1 (Reino Unido) se identificó en 26 casos (2.75 %) -seis asociados a turismo, cinco con nexo epidemiológico con casos confirmados de esta variante y 15 de origen desconocido-; la 501Y.V3 (P.1, Manaos) en once casos (1.16 %) -dos de turismo, seis de contacto estrecho con viajeros, uno de contacto estrecho con un caso confirmado y dos de origen desconocido-; y la mutación S_E484K en forma aislada en 79 casos (8.39 %) -35 de ellos confirmados como linaje P.2- y las mutaciones S_L452R/Q/M en 46 casos -tres de ellos 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).

INDICE

[Contexto epidemiológico](#)

[Resultados](#)

[Conclusión](#)

[Materiales y Métodos](#)

[Anexo I](#)

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 111 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 58 países, sin reportes de su introducción a América del Sur.
- **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 32 países, incluyendo Brasil, Colombia, Perú, Venezuela y Argentina.
- **La variante VUI 202101/01 (linaje P.2, derivado del linaje B.1.1.28)**, detectada en Río de Janeiro, Brasil, principalmente desde octubre de 2020 (Voloch y col., 2020). Actualmente, esta variante ha sido detectada en 29 países, incluida la Argentina, con circulación comunitaria.
- **La variante CAL.20C (linajes B.1.427 y B.1.429)**, detectada inicialmente en California, Estados Unidos (Zhang y col. 2021). Actualmente, la variante de linaje B.1.427 ha sido detectada en 23 países y la de linaje B.1.429 en 26 países. Hasta el momento del presente reporte, en América del Sur, sólo se ha detectado en Chile (linajes B.1.427 y B.1.429).

En el Anexo I se detallan 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.

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) y el Laboratorio Central de la ciudad de Córdoba realizó la secuenciación parcial del gen codificante para la proteína *Spike* de SARS-CoV-2 en 297 muestras obtenidas entre el 01/02/2021 y el 14/03/2021 de individuos residentes en la CABA y PBA sin antecedente de viaje al exterior; y de 16 muestras de individuos residentes en Córdoba obtenidas entre el 05/02/2021 y el 15/03/2021. Estas últimas corresponden a casos relacionados con reingreso de turistas argentinos, sus contactos estrechos o casos adquiridos en la comunidad.

Resultados:

Mediante la detección de mutaciones en la región de SARS-CoV-2 que codifica para la proteína *Spike* (codones 428 a 750) se identificaron cuatro variantes de relevancia epidemiológica. 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.

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 13 casos de la CABA. Los mismos fueron diagnosticados en el Laboratorio de Virología del HNRG, o en laboratorio de biología molecular del Hospital Argerich de la CABA.

De los 13 casos encontrados, todos residentes de la CABA, diez casos correspondieron a individuos sin antecedentes de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros, por lo que corresponderían a casos adquiridos en la comunidad o de origen desconocido; mientras que tres casos correspondieron a contactos estrechos con alguno de los otros diez reportados.

En cuanto a la PBA, se detectaron tres casos de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en individuos de GBA Oeste (uno de Ituzaingó, uno de Hurlingham y uno de Merlo), todos sin antecedente de viaje al exterior. Estos casos fueron reportados a las autoridades sanitarias de la PBA para su investigación epidemiológica.

En la provincia de Córdoba se detectaron seis casos de la variante 501Y.V1 (Reino Unido), de los cuales cuatro presentan antecedente de viaje a México y los dos restantes son contactos estrechos de éstos.

Es importante destacar que se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en el AMBA durante las últimas semanas epidemiológicas (Tabla 1 y Figura 1).

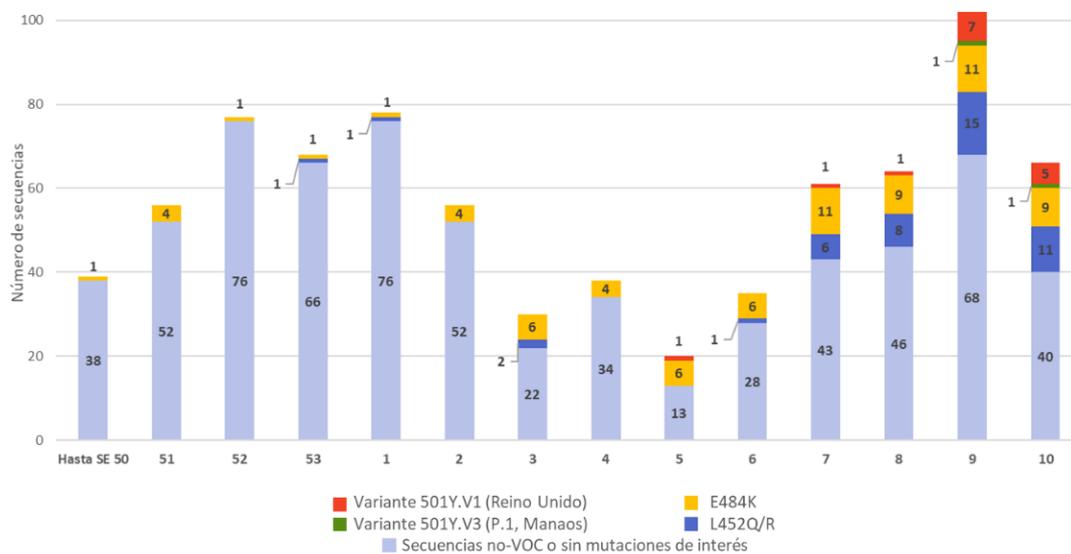


Figura 1: Número de casos reportados por semana epidemiológica 2020-2021 desde el inicio de la vigilancia molecular de variantes de SARS-CoV-2. Se incluyen solamente casos provenientes del AMBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros.

Detección de la variante 501Y.V3 (Manaos)

A través de la detección conjunta de las mutaciones E484K, N501Y, D614G y H655Y, se identificó la **variante 501Y.V3 (P.1, Manaus)** en tres casos de la **CABA** diagnosticados en el HNRG.

Dos de los casos presentan nexo epidemiológico entre sí (contacto estrecho). Ningún caso tiene antecedente de viaje al exterior ni contacto estrecho con viajero, por lo que corresponderían a casos de infecciones adquiridas en la comunidad o de origen desconocido.

En la **provincia de Córdoba**, se detectaron **seis casos de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaos)**. Uno de ellos corresponde a un viajero que volvió de Suiza con escala en San Pablo. Los cinco restantes son contactos estrechos de éste.

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 **37** muestras. De ellas, 20 provinieron de la CABA, 13 del GBA Sur (Berazategui, Lanús, Lomas de Zamora, Almirante Brown y Lavallol), una de GBA Oeste (Malvinas Argentinas), una de Lobos, una de Mercedes y una de la ciudad de Villa Dolores de la provincia en Córdoba. Los casos no tienen nexos epidemiológicos entre sí y todos corresponderían a infecciones adquiridas en la comunidad. **En 35 casos se confirmó la identificación de la variante P.2 (Río de Janeiro)** por secuenciación y análisis filogenético, mientras que los otros casos continúan bajo estudio.

A partir de la semana epidemiológica tres, se ha observado un aumento en la frecuencia de la mutación E484K en el AMBA, con una aparente estabilización en valores de frecuencia del 10-18% en las últimas semanas (Tabla 1).

Detección de las mutaciones S L452R/Q y de la variante CAL.20C

La mutación **S_L452R**, presente en los linajes B.1.427 y B.1.429 se detectó en siete muestras correspondientes a la CABA (cuatro casos), Almirante Brown (2 casos) y Merlo (1 caso). Según la información disponible, todos habrían sido adquiridos en la comunidad. En dos de estos casos, se identificó la variante CAL.20C (linaje B.1.427, California) a partir de la secuenciación del genoma completo, mientras que los otros continúan bajo análisis.

La mutación **S_L452Q** se detectó en 31 muestras: **11 de la CABA; 16 de GBA Sur (Almirante Brown, Berazategui, Lanús, Lomas de Zamora, Quilmes) y 4 de GBA Oeste (Merlo, Ituzaingó y Moreno)**. Los casos no presentaron nexos epidemiológicos entre sí y corresponderían a infecciones adquiridas en la comunidad.

A partir de la semana 7 se observó un incremento en la frecuencia de casos con mutaciones en la posición 452 (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1. Frecuencia de la variante 501Y.V1, mutación E484K y mutación L452R/Q por semana epidemiológica 2020-2021 en el AMBA.

SE	Variante 501Y.V1 (Reino Unido)		Mutación E484K		Mutación L452R/Q		Total ²
	Frecuencia (%)	IC (95%) ¹	Frecuencia (%)	IC (95%) ¹	Frecuencia (%)	IC (95%) ¹	
hasta 50	-	-	2,6	<0,01-14,4	-	-	39
51	-	-	7,1	2,3-17,5	-	-	56
52	-	-	1,3	<0,01-7,7	-	-	77
53	-	-	1,5	<0,01-8,7	1,5	<0,01-8,7	68
1	-	-	1,3	<0,01-7,6	1,3	<0,01-7,6	78
2	-	-	8,9	3,5-19,7	-	-	56
3	-	-	20,0	9,1-37,7	6,7	0,8-22,4	30
4	-	-	10,5	3,6-24,7	-	-	38
5	5,0	<0,01-25,4	30,0	14,3-52,1	-	-	20
6	-	-	17,1	7,7-33,1	2,9	<0,01-15,8	35
7	1,6	<0,01-9,6	18,0	10,2-29,7	9,8	4,3-20,2	61
8	1,6	<0,01-9,1	14,1	7,4-24,8	12,5	6,2-23,0	64
9	6,9	3,1-13,7	10,8	6,0-18,4	14,7	9,0-23,0	102
10	7,6	2,9-16,9	13,6	7,1-24,1	16,7	9,4-27,6	66

¹El intervalo de confianza ajustado de la frecuencia se estimó mediante el método de Wald modificado (Agresti y Coull, 1998).

²Se incluyen solamente casos provenientes del AMBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros.

Por último, en ninguna de las 313 secuencias de SARS-CoV-2 analizadas en este reporte se observó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V2 (Sudáfrica).

CONCLUSIÓN:

La vigilancia activa de las variantes de SARS-CoV-2 realizada sobre un total de 943 muestras de la CABA, provincia de Buenos Aires, Córdoba y la ciudad de Santa Fe (reportes N° 9 a 18) obtenidas entre el 26/10/2020 al 15/03/2021 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, Manaus), 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 26 casos, de los cuales ocho presentaron antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros, mientras que los restantes 18 se tratan de casos de infección adquirida en la comunidad. La variante 501Y.V3 (Manaos) fue detectada en once casos de los cuales ocho se relacionan con turismo, mientras que tres casos se tratarían de infecciones adquiridas en la comunidad. Además, se detectó la variante CAL.20C (linaje B.1.427, California) en tres casos del AMBA sin antecedentes de viaje ni contacto con viajeros. Esta detección constituye la primera descripción de la variante CAL.20C (linaje B.1.427) en Argentina.

Con relación al linaje P.2 (Río de Janeiro), hasta el momento se confirmó su presencia en treinta y cinco casos que fueron reconocidos inicialmente a través de la mutación S_E484K y luego confirmados por secuenciación de su genoma completo y análisis filogenético. De ellos, solo uno tenía antecedente de viaje, y el resto corresponden a casos de circulación comunitaria.

Esta mutación ha aumentado su frecuencia en el AMBA desde la semana epidemiológica 3, con valores aparentemente estables menores al 20% en las últimas 4 semanas, lo que sugiere su amplia distribución en la población, pero no una tendencia clara a volverse dominante.

En 46 muestras sin nexo epidemiológico ni antecedentes de viaje se detectó la mutación S_L452R/Q, por lo que corresponderían a casos de adquisición de la infección en la comunidad. Se ha observado que mutaciones en esta posición se asociarían con posible escape inmunológico y pueden presentarse en diversos linajes de reciente emergencia a nivel mundial. En tres de estos casos se realizó la identificación de la variante CAL.20C (California) mencionados previamente.

Es importante destacar que se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de la variante 501Y.V1 (Reino Unido) en el AMBA durante las últimas semanas epidemiológicas alcanzando frecuencias del 6,9-7,6%. En caso de que esta variante siga la misma trayectoria que en países de Europa y los Estados Unidos, es posible que aumente su frecuencia en las próximas semanas hasta tornarse la variante dominante de las nuevas infecciones. Por lo tanto, ante el aumento sostenido de casos, es sumamente relevante reforzar las medidas sanitarias de prevención de nuevos casos (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.

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 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 22/02/2021 y el 14/03/2021 se procesaron 12119 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, 1442 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y RdRP. Se **seleccionaron un total de 143 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 22/02/2021 y el 14/03/2021 se procesaron 2084 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19, de los cuales 271 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N2 y RdRp/S/Orf. Se **seleccionaron un total de 25 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.

En el caso de la CABA, se tomó un caso particular, de un viajero proveniente de Japón, remitido por el **Hospital Alemán de la CABA**, que fue derivado para su estudio al nodo de secuenciación HNRG.

Se analizó un caso particular proveniente del **Hospital Teresa Germani** de la Matanza, de un individuo residente de la CABA.

Como en reportes previos, se continuó estudiando el caso **del Hospital Interzonal de Agudos “Evita” de Lanús** que mantiene un promedio de positividad del 63% en el periodo comprendido entre el 15/02/2021 y el 04/03/2021. En esta oportunidad, sobre un total de 1749 casos sospechosos para la COVID-19 analizados, 1080 resultaron positivos, de los mismos se seleccionaron al azar 83 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, Lavallol, fueron enviadas al nodo de secuenciación HNRG para la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike*

En el **Laboratorio de Virología Molecular del Hospital de Blas L. Dubarry (Mercedes, PBA)**, durante el periodo comprendido entre 1/02/2021 y el 07/03/2021 se procesaron **1803** 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, **449** resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y ORF1ab. Se seleccionaron un total de **31** 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 X, PBA.

En la **Unidad COVID del Laboratorio de Diagnóstico de la Universidad Nacional de Hurlingham (Municipio de Hurlingham, PBA)**, durante el período comprendido entre 02/03/2021 y el 09/03/2021 se procesaron **536** muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19 atendidas en el Hospital Municipal San Bernardino de la Siena y UPA9 de Hurlingham y en el Hospital del Bicentenario y Dirección de Epidemiología de Ituzaingó, pertenecientes a la Región Sanitaria VII. Del total de las muestras, **175** resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y ORF1ab. Se seleccionaron un total de **18** 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 corresponden a pacientes residentes en los Municipios de Hurlingham, Ituzaingó, Morón, Merlo y Malvinas Argentinas, Región Sanitaria VII, PBA.

Por fuera de este período se analizaron **3** muestras pertenecientes a la SE 1 y **una** perteneciente a la SE 8.

Estrategia de secuenciación empleada:

Se decidió realizar 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://github.com/CDCgov/SARS-CoV-2_Sequencing/blob/master/protocols/CDC-Comprehensive/CDC_SARS-CoV-2_Sequencing_200325-2.pdf), mediante la amplificación del segmento 29 del protocolo mencionado (fragmento comprendido entre los aminoácidos S_428 y S_750). En la Figura 2 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.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

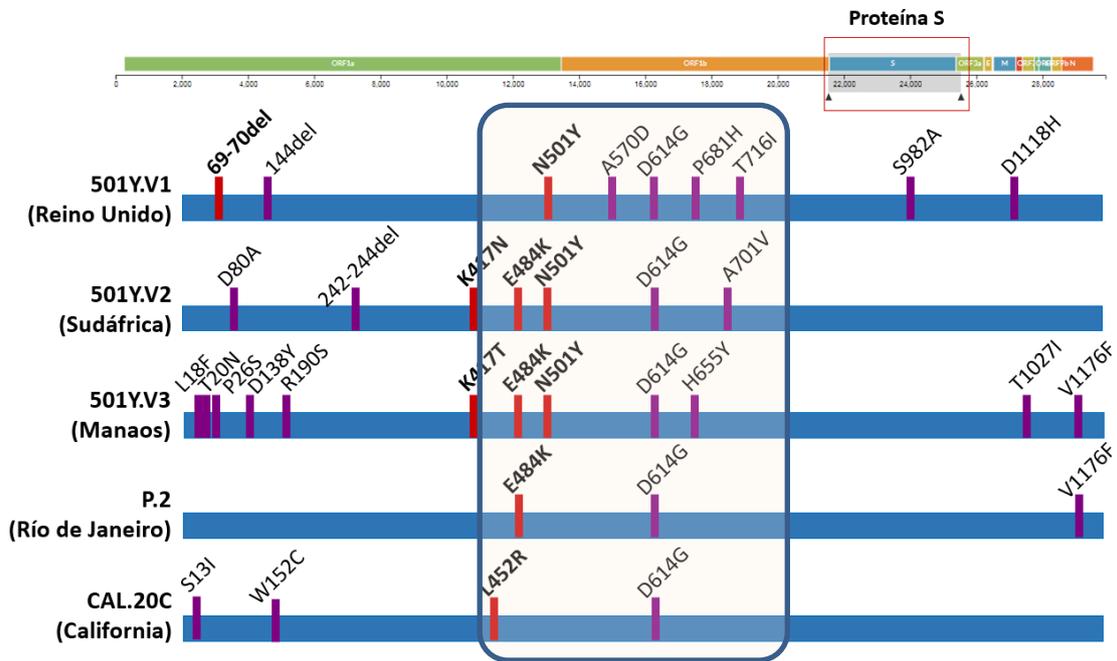


Figura 2. Representación de los cambios aminoacídicos en el gen S de SARS-CoV-2 característicos de algunas de las variantes de interés epidemiológico. Los cambios indicados en rojo corresponden a los de mayor impacto potencial sobre la biología viral o la neutralización por anticuerpos. Las mutaciones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

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, María 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 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, Jélica Galeano, Florencia Rodríguez, Florencia Funez, Andrea Fernández, Karina Polanski.

Hospital Alemán (CABA): Eugenia Ibañez; María Paula Della Latta; Natalia García allende.

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

Laboratorio del Hospital Interzonal General de Agudos “Evita” (Lanús; provincia de Buenos Aires): Isabel Desimone; Erica Luczak; Omar Grossi; Lorena Serrano; Rubén Pelagamos; Alejandra Musto.

Servicio de laboratorio del Hospital Teresa Germani Laferrere (La Matanza, provincia de Buenos Aires): Anabel Luzio, Gisela Sauco, Mauricio Spacaventto

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 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,

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

Vanina Saraullo, Angel Arias, Camila Frydman, Luis Castillo, Valeria Marsal, Didier Garnham Mercedes, Boero Carolina Jazmín, Germán Albornoz.

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.

Fondos:

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

Referencias:

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 - 9 March 2021. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210309-weekly-epi-update-30.pdf?sfvrsn=4e7da248_8&download=true.

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. DOI: [10.1038/s41586-021-03402-9](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: [10.1128/JVI.00119-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00119-21).

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).

ANEXO I – REPORTE DE VARIANTES Y MUTACIONES DEL SARS-CoV-2

25 de marzo de 2021

Dra. Carolina Torres, Biol. Humberto Debat, Dra. Mariana Viegas

INDICE

1. [Introducción general](#)
2. [Características biológicas de las variantes y mutaciones relevantes](#)
3. [Variantes y mutaciones: impacto sobre la neutralización y la eficacia vacunal](#)
4. [Referencias](#)

1. Introducción general

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

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un aislamiento de SARS-CoV-2 es una variante de interés (VOI, *variant of interest*) si tiene cambios fenotípicos en comparación con un aislamiento de referencia o tiene un genoma con mutaciones que conducen a cambios de aminoácidos asociados con implicancias fenotípicas establecidas o sospechadas y se ha identificado que causa transmisión comunitaria, múltiples casos o *clusters* de casos de la COVID-19, o se ha detectado en varios países. Por otra parte, una VOI es una variante de preocupación (VOC, *variant of concern*) si, a través de una evaluación comparativa, se ha demostrado que está asociada con un aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19; a un aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad y a una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los diagnósticos, vacunas y terapias disponibles (OMS, 2021a).

Entre las variantes de interés y preocupación más relevantes podemos mencionar:

- **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 111 países (OMS, 2021b), incluidos Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Perú y Uruguay, dentro de América del Sur.
- **La variante 501Y.V2 (linaje B.1.351)** o VOC 202012/02, detectada inicialmente en Sudáfrica desde el 08/10/2020 (Tegally y col., 2021). Esta variante ha sido reportada en 58 países, sin reportes de su introducción a América del Sur (OMS, 2021b).

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-COV-2**

- **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 Manaos, Brasil, y en Japón (Faria y col., 2021; Fujino y col. 2021) que ya ha sido detectada al menos en 32 países, entre los que se encuentran Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Uruguay, Chile y Argentina (OMS, 2021b).
- **La variante P.2** (derivada del linaje B.1.1.28), detectada en Río de Janeiro, Brasil, principalmente desde octubre de 2020 (Voloch y col., 2021). Actualmente, esta variante ha sido detectada en 29 países, incluidos Chile, Uruguay y la Argentina, con circulación comunitaria.
- **Las variantes CAL.20C (linajes B.1.427 y B.1.429),** detectadas inicialmente en California, Estados Unidos (Zhang y col. 2021) y actualmente considerada una VOC por el CDC de los Estados Unidos (CDC, 2021). Hasta el momento, la variante de linaje B.1.427 ha sido detectada en 23 países y la de linaje B.1.429 en 26 países. En América del Sur, el linaje B.1.427 ha sido reportado en Chile y en Argentina (en el reporte PAIS nº18), mientras que el linaje B.1.429 sólo ha sido reportado en Chile.

Las variantes 501Y.V1 (Reino Unido), 501Y.V2 (Sudáfrica) y 501Y.V3 (Manaos, Brasil) han sido recientemente asociadas a una mayor tasa de transmisión o a un drástico aumento de su prevalencia en corto tiempo (Challen y col. 2021; Volz y col. 2020; PHE, 2021; Farias y col, 2021, Tegally y col, 2021). Hasta el momento, sólo para la variante 501Y.V1 (Reino Unido) se observó una asociación con mayor riesgo de hospitalizaciones y muerte (Bager y col. 2021; Davies y col., 2021; NERVTAG, 2021). Asimismo, existe evidencia de que algunas variantes y mutaciones podrían estar asociadas con escape inmunológico y a una reducción en la eficacia de algunas vacunas (ver sección 3).

Estas variantes presentan cambios a lo largo del genoma viral, pero son definidas en función de sus cambios aminoacídicos en la región que codifica para la proteína *Spike* (Figura 1), dada la importancia de esta región en la biología viral (ingreso del virus a la célula) y su potencial impacto en los tratamientos y los desarrollos vacunales.

Si bien algunas variantes comparten cambios genéticos (como ser la mutación en *Spike* N501Y observada en las variantes 501Y.V1, 501Y.V2 y 501Y.V3, o la mutación E484K observada en las variantes 501Y.V2, 501Y.V3 y P.2 (Río de Janeiro) (Figura 1), éstas tienen orígenes distintos, es decir, esos cambios comunes ocurrieron en eventos evolutivos independientes. Algunas de estas mutaciones pueden tener importancia biológica. En particular, el residuo 484 de la proteína S se encuentra localizado en el motivo de unión al receptor (RBM, *receptor binding motif*) e interacciona directamente con el receptor humano hACE2 (Lan y col., 2020).

La mutación E484K se asoció con resistencia a la neutralización por anticuerpos monoclonales, sueros de convalecientes y de vacunados (Weisblum y col., 2020; Liu y col., 2020, Greaney y col.

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

2021, Baum y col., 2020; Garcia-Beltran y col, 2021, entre otros). Se encuentra presente en las variantes P.1 (Manaos) y 501.V2 (Sudáfrica) (en combinación con otras mutaciones relevantes en *Spike*) y también en la variante P.2 (Río de Janeiro). Además, resulta una mutación emergente de muy reciente aparición en otras variantes.

Por otro lado, la posición 501 se encuentra localizada en el RBM y en particular la mutación N501Y se asoció con un aumento en la afinidad de unión de la proteína *Spike* al receptor humano hACE2, lo que se propuso como parcialmente responsable por el aumento en la transmisibilidad observado para las variantes que la poseen, especialmente para la variante 501Y.V1 (Reino Unido) (Volz y col., 2021).

A su vez, mutaciones en la posición 452 de la proteína *Spike*, también localizada dentro del RBM, se asociaron con disminución de neutralización por anticuerpos monoclonales y sueros de convalecientes (Liu y col. 2020; Starr y col, 2021). Particularmente la mutación L452R se encuentra presente en los linajes B.1.427 y B.1.429 (variantes inicialmente detectadas en California), como así también en otros linajes de reciente expansión a nivel mundial.

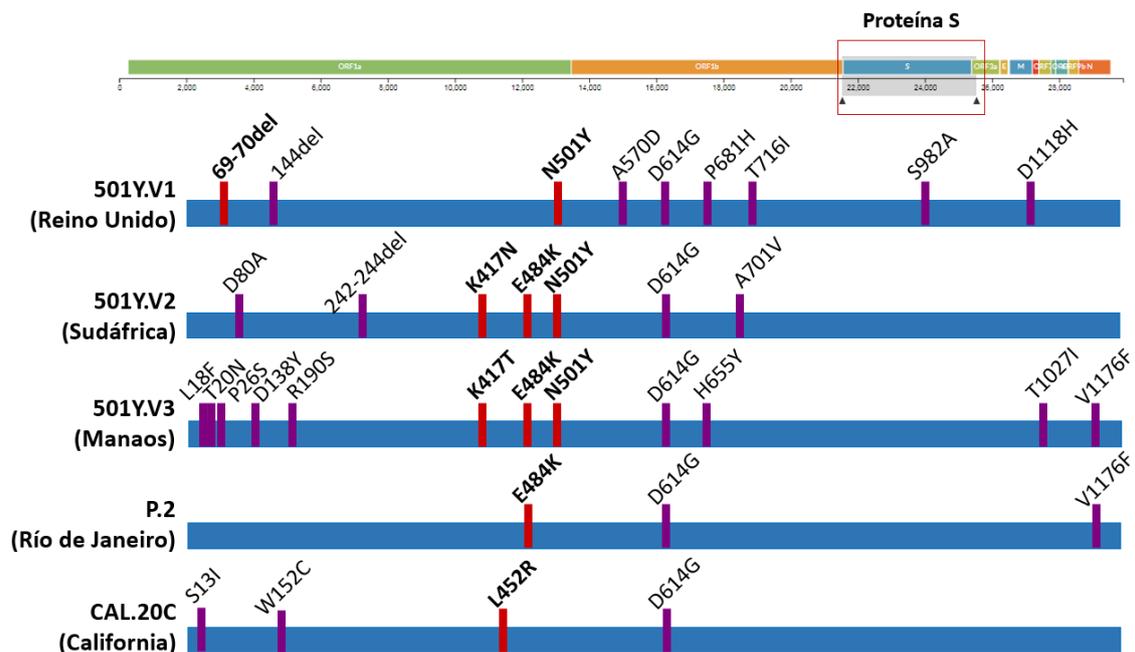


Figura 1. Representación de los cambios aminoacídicos en el gen S de SARS-CoV-2 de las variantes de interés epidemiológico. Los cambios indicados en rojo corresponden a los de mayor impacto potencial sobre la biología viral o la neutralización por anticuerpos.

2. Características biológicas de las variantes y mutaciones relevantes

2.1 Variante 501Y.V1 (Reino Unido)

Esta variante ha sido asociada a una mayor tasa de transmisión (30-90%) que las variantes que han circulado previamente (Chen y col. 2021; Davies y col., 2021; Grabowski y col., 2021; Volz y col., 2021, entre otros). A su vez, esta variante ha sido asociada con un mayor riesgo de hospitalizaciones y muerte, según datos obtenidos en Reino Unido y Dinamarca (Bager y col., 2021; Challen y col., 2021; Grint y col. 2021; NERVTAG, 2021). Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencias inequívocas de su asociación con mayor severidad (Pietzonka y col. 2021).

Aún no se conocen las causas de este comportamiento, sin embargo, algunos estudios - realizados con un limitado número de muestras- sugieren que esta variante se asociaría con una infección más prolongada o mayor de la persistencia del ARN del SARS-CoV-2 que la infección causada por las variantes de circulación habitual (Kissler y col., 2021; Calistri y col. 2021). A su vez, también se observaron valores significativamente más bajos de Ct en RT-PCR de muestras de hisopados nasofaríngeos con la variante 501Y.V1 en comparación con muestras de individuos infectados por otros linajes (Calistri y col., 2021).

Se han reportado ingresos de esta variante en 111 países hasta el momento (OMS, 2021b). La proporción de casos positivos por esta variante en la población puede ajustarse por un modelo logístico: **detección en baja frecuencia (< 1-2%) durante semanas** (período en el que se producen múltiples ingresos en la población con transmisión restringida), **hasta que aumenta su proporción en forma sostenida para alcanzar el 4-5 % en un corto periodo** y desde allí, **crece rápidamente (~4-6 semanas) hasta tornarse dominante en la población (> 50% de los casos)**. Esta dinámica se ha observado en Reino Unido, Dinamarca, Israel, Suiza, Portugal y en varios estados de los Estados Unidos (Borges y col. 2021; Davies y col., 2021, Washington y col., 2021; Munitz y col., 2021, Danish Covid-19 Genome Consortium, 2021, entre otras).

A modo de ejemplo, se muestra la dinámica observada en Dinamarca para los 10 linajes dominantes de los últimos 6 meses, donde se observó el desplazamiento de los linajes circulantes a expensas de la propagación de la variante B.1.1.7 (Figura 2).

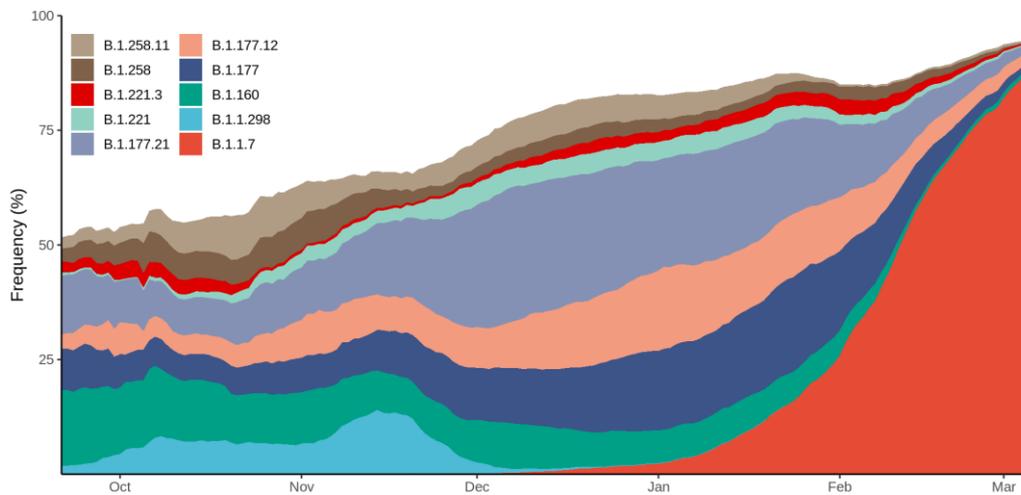


Figura 2. Linajes dominantes en Dinamarca entre octubre de 2020 y marzo de 2021. Extraído de: <https://www.covid19genomics.dk/statistics>

2.2 Variante 501Y.V2 (Sudáfrica)

Esta variante (linaje B.1.351) emergió en Sudáfrica después de la primera ola epidémica en julio-agosto de 2020 en la bahía Nelson Mandela, un área metropolitana fuertemente afectada, ubicada en la costa de la provincia de Eastern Cape. Este linaje se extendió rápidamente, convirtiéndose en unas semanas en el linaje dominante en las provincias de Eastern Cape y Western Cape (Figura 3) (Tegalli y col., 2020).

Hasta el momento, esta variante ha sido reportada en 58 países, sin reportes de su introducción a América del Sur (OMS, 2021b).

Se ha sugerido que podría presentar mayor nivel de transmisión y asociarse con mayor severidad que variantes de la primera ola, sin embargo, los estudios no resultaron concluyentes (Pearson y col. 2021; Jassat y col., 2021).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-COV-2

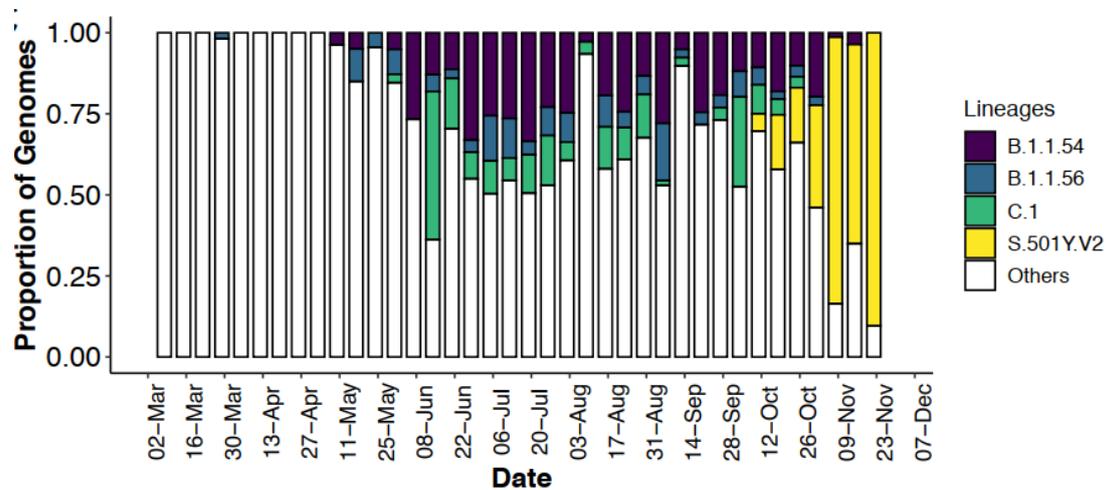


Figura 3. Linajes de SARS-COV-2 en Sudáfrica entre marzo de 2020 y noviembre de 2020. Extraído de Tegally y col. (2021).

2.3 Variante 501Y.V3 o P.1 (Manaos)

Esta variante ha sido asociada a una mayor tasa de transmisión y rápida propagación, respecto de variantes de la primera ola (Faria y col., 2021; Coutinho y col. 2021). Resultados iniciales en base a modelos matemáticos que contemplan distintos factores estimaron que P.1 podría ser 1,4-2,6 veces más transmisible, aunque estos estimadores presentaron amplios intervalos de confianza y dependen de las condiciones incluidas en los modelos (Faria y col., 2021; Coutinho y col. 2021).

Así mismo, resultados preliminares sugieren una correlación entre la infección por esta variante y mayor carga viral en base a niveles de ARN en hisopados nasofaríngeos, estimados a partir de valores de Ct observados en las RT-PCRs (Martins y col. 2021; Naveca y col. 2021).

Existen pocos datos sobre la dinámica inicial de propagación de esta variante dado que al momento de su primera detección ya se encontraba en más del 10% de las infecciones de Manaus, estado de Amazonas, Brasil, para convertirse en mayoritaria durante la última semana de diciembre 2020 y alcanzar el 73-87% de las nuevas infecciones en la primeras semana de enero 2021 (Faria y col, 2021; Naveca y col., 2021).

Si bien hasta el momento al menos 32 países han reportado su ingreso (OMS, 2021b), en base a la información disponible, sólo en Brasil sería la variante predominante. Cabe destacarse que no se dispone de la información epidemiológica-molecular respecto de la circulación de variantes de preocupación de todos los estados de Brasil, sin embargo, el Observatorio COVID-19 del Fiocruz de Brasil reportó recientemente la circulación de P.1 en forma mayoritaria en estados del norte, nordeste, sur y sudeste del país (Figura 4).



Figura 4. Estimación de prevalencia de variantes de preocupación en algunos estados de Brasil a partir de 1000 muestras representativas de distintas regiones de Brasil (Gráfico tomado del reporte del Observatorio COVID-19 del Fiocruz: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-detecta-mutacao-associada-variantes-de-preocupacao-no-pais>). Los autores indican que las prevalencias indicadas corresponderían mayoritariamente a la variante P.1.

Las estimaciones de datación molecular indican que **la emergencia de la variante 501Y.V3 (linaje P.1) se remontaría a la primera semana de noviembre**, a pesar de que la primera detección se realizó en la primera semana de diciembre del 2020. **Durante ese mes, se produjo el traslado de miles de pasajeros desde el estado de Amazonas hacia otros estados de Brasil, entre ellos los estados de San Pablo, Río de Janeiro y Minas Gerais** (Faria y col, 2021).

A su vez, un crecimiento exponencial de casos severos de la COVID-19 se observó en el estado de Rio Grande do Sul, en el sur de Brasil, en febrero de 2021 (Martins y col., 2021). La secuenciación genómica reveló que el linaje P.1 -no detectado previamente- representó el 88,9% de las muestras recolectadas. Estos hallazgos plantean una preocupación sobre una posible asociación entre el linaje P.1 y el rápido crecimiento de casos y hospitalizaciones.

2.4 Mutación E484K en la proteína *Spike*

Se encuentra presente en las variantes P.1 (Manaos) y 501Y.V2 (Sudáfrica) (en combinación con otras mutaciones relevantes en *Spike*) y también en la variante P.2 (Río de Janeiro). Además, resulta una mutación emergente de muy reciente aparición en otras variantes: en la variante 501Y.V1 (Reino Unido) que fue denominada “cluster B.1.1.7 con E484K” (VOC 202102/02), en la variante “A.23.1 con E484K” (VUI 202102/01) y en la variante “B.1.526 con E484K” (una de las variantes de New York, que ha mostrado un aumento de prevalencia en las últimas semanas), entre otras (PHE, 2021; Lasek-Nesselquist y col, 2021; entre otros).

Su descripción es relevante en forma independiente a la variante en la que se encuentre dado que se asoció con resistencia a la neutralización por anticuerpos monoclonales, sueros de convalecientes y de vacunados (Weisblum y col., 2020; Liu y col., 2020, Greaney y col. 2021, Baum y col., 2020; Garcia-Beltran y col, 2021, entre otros).

2.5 Mutación L452R/Q/M en la proteína *Spike* y variante CAL.20C (linajes B.1.427/B.1.429, California)

Las mutaciones en la posición 452 de la proteína *Spike* se asociaron con disminución de neutralización por anticuerpos monoclonales, sueros de convalecientes e individuos vacunados (Liu y col., 2021; Starr y col., 2021; Deng y col., 2021). Particularmente la mutación L452R se encuentra presente en los linajes B.1.427 y B.1.429 (variantes inicialmente detectadas en California), como así también en otros linajes de reciente expansión a nivel mundial.

Los linajes B.1.427 y B.1.429 emergieron en mayo del 2020, pero aumentaron su frecuencia de 0% a >50% entre septiembre de 2020 y fines de enero de 2021, con una transmisibilidad levemente aumentada (18,6-24,0 %) respecto de otros SARS-CoV-2 circulantes (Deng y col., 2021). Estos resultados de un aparente mayor nivel de transmisión, sumado a un impacto significativo en la neutralización de anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de la COVID-19, y una moderada reducción de la neutralización mediada por sueros de convalecientes o de inmunizados por vacunas impulsó al CDC de los Estados Unidos a clasificar estas variantes como de preocupación (VOC) (CDC, 2021).

3. Variantes y mutaciones: impacto sobre capacidad neutralizante y eficacia vacunal

La variante 501Y.V1 (Reino Unido) mostró reducciones leves o no significativas en la capacidad de neutralización de sueros de individuos convalecientes de la primera ola o de sueros de individuos inoculados con las vacunas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) y ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) (Emary y col, 2021; Wu y col, 2021; Xie y col, 2021).

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

La eficacia vacunal contra esta variante se ha estimado para las vacunas NVX-CoV2373 (Novavax) y ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Se observó en ambos casos una reducción de la eficacia de ~10% en infecciones sintomáticas respecto a la eficacia frente a infecciones con variantes de la primera ola (86 % vs 96% para NVX-CoV2373 (Novavax) y 75% vs 84% para ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) (Emary y col, 2021; Mahase, 2021). Además, en países con alto número de aplicaciones de vacunas y alta proporción de esta variante se observó que se mantiene la efectividad (Reino Unido e Israel), y en particular en el caso de Israel, se observó además una reducción de la tasa de infecciones del 91,2% [IC 88.8%-93.1%] para todas las infecciones y del 99,3% [CI= 95.3%-99.9%] para las infecciones sintomáticas (Yelin y col., 2021). A su vez se observó una efectividad del 75% para las infecciones totales (sintomáticos y asintomáticas) en personal de salud, a los 15-28 días luego de la primera dosis (Amit y col, 2021).

La variante 501Y.V2 (Sudáfrica) mostró una reducción moderada en la capacidad de neutralización de sueros de individuos convalecientes de la primera ola o de sueros de individuos inoculados con las vacunas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) y ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), y una leve reducción en el caso de sueros de individuos inmunizados con la vacuna BBIBP-CorV (inactivada) (Sinopharm) (Cele y col, 2021; Garcia-Beltran y col., 2021; Huang y col. 2021; Wang y col, 2021a; Wang y col., 2021b; Wu y col, 2021; Wibmer y col, 2021; Zhou y col. 2021). Sin embargo, también se observó que la mayoría de los sueros de convalecientes de individuos infectados y vacunados neutralizan la variante B.1.351, lo que sugiere que se retiene la inmunidad protectora contra la COVID-19 (Edara y col., 2021).

Para esta variante, la eficacia vacunal respecto de la enfermedad leve/moderada se redujo en el caso de la vacuna Novavax, para la que se observó una eficacia del 89% en Reino Unido (predominio de variantes de primera ola o 501Y.V1) vs 60% en Sudáfrica (predominio de variante 501Y.V2) (Shinde y col 2021). Por su parte, para la vacuna Janssen Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson) se observó una eficacia vacunal para la enfermedad moderada/severa de 72 % en Estados Unidos (sin predominio de variantes de preocupación al momento del ensayo clínico), 64 % en Sudáfrica (predominio de variante 501Y.V2) y 68% en Brasil (predominio de variante P.2, Río de Janeiro, al momento del estudio) (FDA, 2021). Por último, la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) no mostró protección frente a la enfermedad leve/moderada en pacientes de Sudáfrica. Sin embargo, este estudio incluyó un grupo reducido de participantes de 18 a <65 años y por la ausencia de eventos en esta cohorte, la eficacia frente a los casos severos de la COVID-19, hospitalizaciones y muertes no se pudo determinar (Madhi y col 2021).

Respecto de la variante 501Y.V3 (P.1, Manaus), se observó una neutralización disminuida con sueros de convalecientes de la primera ola y de vacunados con las vacunas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) y CoronaVac (Sinovac) (De Souza y col., 2021; Garcia-Beltran y col., 2021; Wang y col., 2021c; Dejnirattisai y col., 2021). Además, esta variante se asociaría con evasión a la respuesta inmune y mayor probabilidad de reinfecciones (Faria y col., 2021; Coutinho y col. 2021).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2

La variante P.2 (Río de Janeiro) presenta constitutivamente la mutación E484K, por lo que esta variante se asociaría con disminución de la neutralización de anticuerpos monoclonales y sueros de convalecientes, como se mencionó anteriormente (Weisblum y col., 2020; Liu y col., 2020, Greaney y col. 2021, Baum y col., 2020). En este sentido, también se observó una disminución de la neutralización de sueros de individuos inmunizados con las vacunas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) (García-Beltrán y col., 2021).

No se cuenta con datos publicados sobre la eficacia de las vacunas desarrolladas o en desarrollo frente a las variantes P.1 (Manaos) o P.2 (Río de Janeiro), a excepción de los mencionados para la vacuna Janssen Ad26.COVS (Johnson & Johnson) a partir de sus ensayos en Brasil (eficacia del 68%, con predominio de variante P.2 al momento del estudio) (FDA, 2021). Además, estudios preliminares del Instituto Butantan y la Universidad de San Pablo, Brasil, informados solamente mediante publicaciones de prensa indicaron que la vacuna CoronaVac (Sinovac) sería eficaz frente a las variantes 501Y.V1 (Reino Unido), 501Y.V2 (Sudáfrica), 501Y.V3 (P.1, Manaos) y P.2 (Río de Janeiro) (Agencia Brasil, 2021).

Por otro lado, la respuesta inmune celular (células T CD4 + y CD8 +) en pacientes convalecientes de la COVID-19 o vacunados con las vacunas BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna) no resultó sustancialmente afectada por las mutaciones encontradas en las variantes 501Y.V1 (Reino Unido), 501Y.V2 (Sudáfrica), 501Y.V3 (Manaos) y CAL.20C (California) (Tarke y col., 2021).

Relativo a la vacuna Gam-COVID-Vac (Sputnik V, del Centro Gamaleya), no hay datos publicados hasta la fecha sobre impacto de las variantes de preocupación sobre su eficacia o efectividad, sin embargo, de acuerdo con un comunicado de prensa, un estudio reciente realizado por el Centro Gamaleya sugirió que la revacunación con la vacuna Sputnik V sería eficaz frente a las variantes 501Y.V1 (Reino Unido) y 501Y.V2 (Sudáfrica) (Reuters, 2021).

Por último, según los datos disponibles hasta el momento, es importante destacar que todas las vacunas son eficaces frente a las hospitalizaciones y muertes causadas por el SARS-CoV-2, tanto frente a los linajes que han circulado desde los inicios de la pandemia como a las variantes de preocupación, de más reciente aparición.

Referencias

Agencia Brasil. 2021. <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-03/estudos-mostram-eficacia-da-coronavac-contra-tres-variantes-do-virus>

Amit y col 2021. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. The Lancet. February 18, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7).

Bager y col. 2021 Increased Risk of Hospitalisation Associated with Infection with SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in Denmark. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3792894>.

Borges y col. 2021. Tracking SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 dissemination: insights from nationwide spike gene target failure (SGTF) and spike gene late detection (SGTL) data, Portugal, week 49 2020 to week 3 2021. Eurosurveillance, 26(10), 2100131. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100130](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100130)

Calistri y col. 2021. Infection sustained by lineage B. 1.1. 7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. International Journal of Infectious Diseases. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.005)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2021. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Updated Mar. 16, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>

Cele y col. 2021. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. Medrxiv. DOI: [10.1101/2021.01.26.21250224](https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250224).

Challen y col. 2021. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ 2021;372:n579. DOI: [10.1136/bmj.n579](https://doi.org/10.1136/bmj.n579).

Chen y col. 2021 (2021). Quantification of the spread of SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7 in Switzerland. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.03.05.21252520](https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21252520)

Coutinho y col. 2021. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. medRxiv 2021.03.03.21252706. DOI: [10.1101/2021.03.03.21252706](https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252706)

Davies y col. 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science 03 Mar 2021: eabg3055. DOI: [10.1126/science.abg3055](https://doi.org/10.1126/science.abg3055).

Danish Covid-19 Genome Consortium. 2021. Genomic overview of SARS-CoV-2 in Denmark Updated 2021-03-17. <https://covid19genomics.dk/statistics>

de Souza WM y col. 2021. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. DOI: [10.2139/ssrn.3793486](https://doi.org/10.2139/ssrn.3793486).

Deng y col, 2021. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. MedRxiv 2021. DOI: DOI: [10.1101/2021.03.07.21252647](https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647)

Dejnirattisai y col. 2021. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. bioRxiv 2021.03.12.435194. DOI: [10.1101/2021.03.12.435194](https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435194)

Edara y col. 2021. Reduced binding and neutralization of infection-and vaccine-induced antibodies to the B. 1.351 (South African) SARS-CoV-2 variant. bioRxiv. DOI: [10.1101/2021.02.20.432046](https://doi.org/10.1101/2021.02.20.432046)

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

- Emary y col. 2021. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160.
- 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).
- FDA. 2021. FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVID.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
- Fujino y col. 2021. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. Emerg Infect Dis. 2021 Apr. DOI: [10.3201/eid2704.210138](https://doi.org/10.3201/eid2704.210138)
- Garcia-Beltran y col. 2021. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. DOI: [10.1101/2021.02.14.21251704](https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251704).
- Grabowski y col. 2021. SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 has about twofold replicative advantage and acquires concerning mutations. Viruses, 13(3), 392. DOI: [10.3390/v13030392](https://doi.org/10.3390/v13030392)
- Grint y col. 2021. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B. 1.1. 7 in England. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.03.04.21252528>
- Helix test (detección de variantes en los Estados Unidos). Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://public.tableau.com/profile/helix6052#!/vizhome/SGTFDDashboard/SGTFDDashboard>.
- Jassat y col. 2021. Increased mortality among individuals hospitalised with COVID-19 during the second wave in South Africa. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.03.09.21253184](https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253184).
- Kissler y col. 2021. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. <https://dash.harvard.edu/handle/1/37366884>
- Lasek-Nesselquist y col. 2021. The localized rise of a B.1.526 SARS-CoV-2 variant containing an E484K mutation in New York State. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.02.26.21251868](https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21251868).
- Liu y col. 2021. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. bioRxiv. DOI: [10.1101/2020.11.06.372037](https://doi.org/10.1101/2020.11.06.372037)
- Madhi y col. 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. DOI: [10.1101/2021.02.10.21251247](https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247).
- Mahase 2021. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant BMJ 2021; 372:n296. DOI: [doi:10.1136/bmj.n296](https://doi.org/10.1136/bmj.n296)
- Martins y col. 2021. Detection of SARS-CoV-2 lineage P.1 in patients from a region with exponentially increasing hospitalization rates in February 2021, Rio Grande do Sul, Southern Brazil. DOI: [10.1101/2021.03.09.21253204](https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253204)
- Munitz y col. 2021. The rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in Israel intensifies the role of surveillance and vaccination in elderly. Medrxiv. DOI: [10.1101/2021.02.16.21251819](https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251819).
- Naveca y col. 2021. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1. <https://assets.researchsquare.com/files/rs-275494/v1/e3506c53-2490-428b-b65d-2a6e1c3d12fd.pdf>

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

NERVTAG: Update note on B.1.1.7 severity - 11 February 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961042/S1095_NERVTAG_update_note_on_B.1.1.7_severity_20210211.pdf

Observatório Covid-19 Fiocruz. Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas, Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde, Coordenação de Vigilância em Saúde e Laboratórios de Referência, publicado em 4 de março de 2021. <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-detecta-mutacao-associada-variantes-de-preocupacao-no-pais>.

Organización Mundial de la Salud. 2021a. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210225-weekly-epi-update-voc-special-edition.pdf>

Organización Mundial de la Salud. 2021b. Weekly epidemiological update - 9 March 2021. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20210309-weekly-epi-update-30.pdf?sfvrsn=4e7da248_8&download=true.

Pearson y col. 2021. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. Retrieved from: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf

Pietzonka y col. 2021. Bayesian inference across multiple models suggests a strong increase in lethality of COVID-19 in late 2020 in the UK. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.03.10.21253311](https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21253311)

Public Health Englad. 2021. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 7. 11 March 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/968581/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_7_England.pdf.

NERVTAG: Update note on B.1.1.7 severity - 11 February 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961042/S1095_NERVTAG_update_note_on_B.1.1.7_severity_20210211.pdf

Novavax, 2021. <https://ir.novavax.com/node/15656/pdf>.

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>

Reuters. 2021. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-sputnik-mutations-idUSKBN2AR0E7>

Starr y col. 2021. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell. 182(5): 1295–1310.e20. DOI: [10.1016/j.cell.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012).

Shinde y col. 2021. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. Medrxiv. DOI: [10.1101/2021.02.25.21252477](https://doi.org/10.1101/2021.02.25.21252477).

Tarke y col. 2021. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. bioRxiv. DOI: [10.1101/2021.02.27.433180](https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180)

Tegally y col. 2021. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. Nature 2021 Mar 9. DOI: [10.1038/s41586-021-03402-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9).

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2**

- 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: [10.1128/JVI.00119-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00119-21).
- Volz y col. 2020. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv. DOI: [10.1101/2020.12.30.20249034](https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034).
- Wang y col. 2021a. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* (2021). DOI: [10.1038/s41586-021-03398-2](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2).
- Wang y col. 2021b. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. bioRxiv 2021.01.15.426911. DOI: [10.1101/2021.01.15.426911](https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911).
- Wang y col. 2021b. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. DOI: [10.1101/2021.03.01.433466](https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466).
- Washington y col, 2021. Genomic epidemiology identifies emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. medRxiv. DOI: [10.1101/2021.02.06.21251159](https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21251159).
- Wibmer y col. 2021. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med* (2021). DOI: [10.1038/s41591-021-01285-x](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01285-x).
- Wu K y col, 2021. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021. DOI: [10.1056/NEJMc2102179](https://doi.org/10.1056/NEJMc2102179).
- Xie X y col. 2021. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nature Medicine*. 2021:1-2. DOI: [10.1038/s41591-021-01270-4](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01270-4).
- Yelin y col. 2021. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. medRxiv 2021.03.16.21253686. DOI: [10.1101/2021.03.16.21253686](https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686).
- 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).
- Zhou y col. 2021. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. S0092-8674(21)00226-9. DOI: [10.1016/j.cell.2021.02.037](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037).