

## Reporte N°26: Vigilancia activa de variantes de SARS-CoV-2. Análisis genómico de casos de variante Delta en la provincia de Córdoba y en la CABA. Actualización al 10/08/2021.

### RESUMEN

Se reporta el análisis genómico de cinco casos de la variante Delta en Argentina. Dos casos corresponden a individuos de la CABA, sin nexos conocidos con viajes internacionales, y tres casos corresponden a individuos de la provincia de Córdoba (caso importado de Perú y dos contactos estrechos). Todos los casos correspondieron al linaje B.1.617.2 y ninguno se asoció a sus linajes derivados AY.1, AY.2 o AY.3.

El análisis filogenético de los casos de la CABA no mostró evidencia de que pertenezcan a una cadena de transmisión común. Ambos presentaron asociación genética con diferentes secuencias de los Estados Unidos, lo cual es compatible con ingresos independientes al país.

En cambio, las secuencias correspondientes a los casos de Córdoba formaron un grupo monofilético de alto soporte, indicativo de una única cadena de transmisión y compatible con la información epidemiológica disponible.

### Contexto epidemiológico

Desde el mes de diciembre de 2020, las variantes virales del SARS-CoV-2 han impulsado los nuevos casos de la COVID-19 a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define variantes de preocupación (VOC, *variant of concern*), variantes de interés (VOI, *variant of interest*), y variantes para monitoreo adicional (*Alerts for further monitoring*) [1].

La variante Delta (linaje B.1.617.2) es una de las cuatro VOCs definidas hasta el momento. A fines del 2020 fue detectada en India y desde principios de marzo de 2021 incrementó su circulación asociada a una dramática segunda ola en aquel país, a partir de donde se dispersó principalmente a Reino Unido y luego a otros países.

Dada su extensa circulación, esta variante se está diversificando en linajes derivados. Hasta el momento, se han definido los linajes derivados AY.1, AY.2 y AY.3, con marcadores moleculares característicos. Los linajes derivados AY.1 y AY.2 fueron denominados informalmente como “Delta plus”. Hasta el momento, ninguno de ellos presenta características biológicas diferenciales del linaje ancestral B.1.617.2. Por lo tanto, dentro de lo denominado como variante Delta se incluye al linaje B.1.617.2 y a todos sus linajes derivados [1].

Hasta el momento fue reportada en al menos 135 países [2]. En la región de América del Sur, su ingreso fue detectado en la mayoría de los países, sin embargo, solo en Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú se han reportado casos de transmisión local (sin nexo epidemiológico con viajes internacionales) [3-8]. En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación informó recientemente la detección de dos casos de Delta en la CABA sin nexo epidemiológico conocido con viajes internacionales [9].

Con el **objetivo** de profundizar el estudio de casos asociados con variante Delta en Argentina se realizó la secuenciación y análisis evolutivos del genoma completo de dos muestras provenientes de la CABA (obtenidas el 04/07 y 20/07) sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros, y de tres muestras de individuos de la provincia de Córdoba obtenidas el día 27/07 (uno con antecedente de viaje al exterior y dos de sus contactos estrechos).

## RESULTADOS:

Se realizó la secuenciación del genoma completo de cinco casos de variante Delta detectados en la provincia de Córdoba y la CABA (la descripción de la detección de los casos se encuentra en la sección Materiales y Métodos). La asignación automática preliminar de linajes y el análisis filogenético determinó que todos los casos correspondieron al linaje B.1.617.2 y ninguno se asoció a los linajes derivados AY.1, AY.2 o AY.3.

El análisis filogenético mostró que los casos analizados de la CABA y de la provincia de Córdoba pertenecieron a grupos filogenéticos distintos dentro del linaje B.1.617.2 (Figura 1).

Las secuencias de los dos casos de la CABA se entremezclaron con secuencias provenientes de individuos de distintos estados de los Estados Unidos (obtenidos entre el 14/06 y 22/07) (Figura 1). Este patrón es compatible con ingresos independientes al país ya que no muestran evidencia de que pertenezcan a una cadena de transmisión común con diversificación dentro del territorio nacional.

En cambio, las secuencias de los tres casos de la provincia de Córdoba formaron un grupo monofilético de alto soporte (Figura 1), indicativo de una única cadena de transmisión y compatible con la información epidemiológica disponible [10].

## CONCLUSIONES

**La información disponible hasta el momento indica que los dos casos detectados de la CABA se relacionaron con virus circulante en los Estados Unidos entre junio y julio de 2021, sin evidencia de que pertenezcan a una única cadena de transmisión dentro de nuestro país.**

**En cambio, el análisis de los casos de la provincia de Córdoba mostró una fuerte evidencia de una fuente común de infección, compatible con el registro epidemiológico de los casos.**

**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 y evolución de variantes de interés epidemiológico nacional e internacional.**

País o región

- Argentina
- Aruba
- Australia
- Austria
- Bangladesh
- Barbados
- Belgium
- Bonaire
- Brazil
- Canada
- Chile
- Croatia
- Curacao
- Czech Republic
- DRC
- Denmark
- Ecuador
- England
- France
- French Guiana
- Germany
- Hong Kong
- India
- Ireland
- Israel
- Italy
- Japan
- Mexico
- Nepal
- Netherlands
- Paraguay
- Peru
- Portugal
- Scotland
- Sichuan
- Spain
- Switzerland
- Taiwan
- USA
- Wales
- Wuhan
- Yunnan
- Zambia



Linaje B.1.617.2 (Delta) y derivados

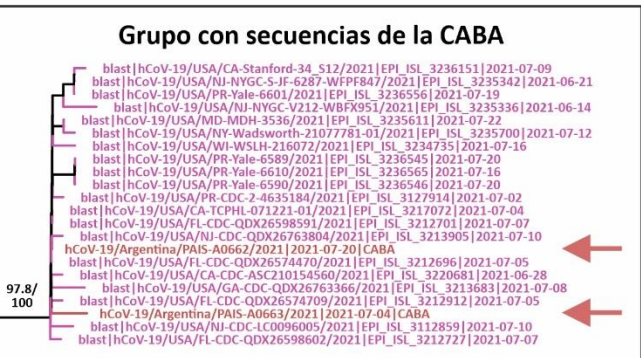
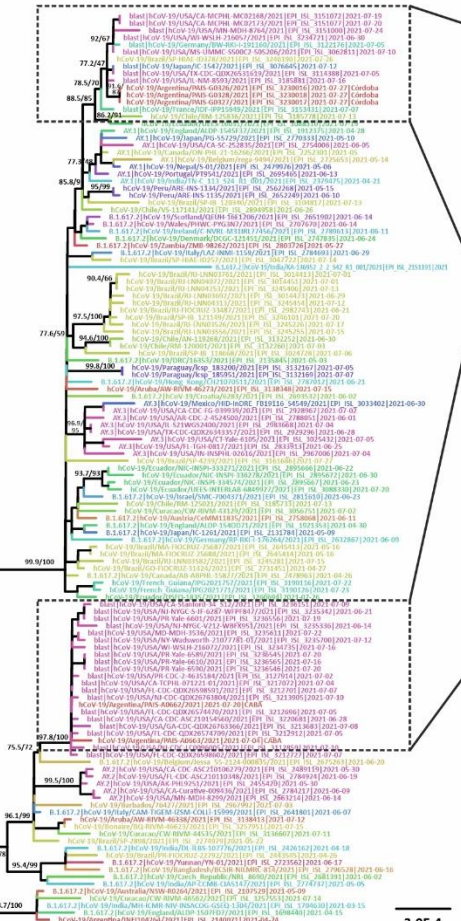


Figura 1. Análisis filogenético de SARS-CoV-2. Se muestra en forma ampliada el linaje B.1.617.2 y sus derivados (variante Delta). Con flechas rojas se muestra la posición de las secuencias de Argentina. El valor de soporte (SH-like/UFB) se muestra sólo para algunos grupos seleccionados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Muestras de este análisis:

Los días 29 y 30 de julio el Hospital Ricardo Gutiérrez de la **Ciudad Autónoma de Buenos Aires** notificó al SNVS dos casos confirmados de variante Delta sin nexo epidemiológico conocido con viajero. El primer caso se trata de una niña de 8 años residente de la CABA. La niña comenzó sus síntomas el 20/7 siendo testeada ese mismo día. El segundo caso se trata de una persona de sexo masculino de 32 años, que no refiere antecedente de viaje ni contacto con alguien que haya viajado. Comenzó sus síntomas el 02/07. Las muestras fueron detectadas en el laboratorio de virología del mencionado hospital en el marco de la vigilancia realizada por el laboratorio a través de la utilización de una técnica de RT-qPCR para variantes de SARS-CoV-2 desarrollada *in house* en el laboratorio y posteriormente confirmadas por secuenciación parcial de la proteína Spike en conjunto con el nodo central del Proyecto PAIS. Las muestras fueron enviadas al Instituto Malbrán. La jurisdicción continúa haciendo la investigación epidemiológica de los casos para determinar la posible fuente, así como los contactos estrechos.

El 27 de julio en la **ciudad de Córdoba** se detectaron por primera vez las mutaciones correspondientes a la variante Delta a través de la utilización de una nueva PCR en tiempo real utilizando el reactivo TaqMan™ SARS-CoV-2 Mutation Panel (Applied Biosystems). El caso corresponde a un viajero proveniente de Perú (masculino 63 años). Se decidió investigar por la misma técnica a sus contactos estrechos de los cuales 11 también dieron positivos y presentaron las mismas mutaciones. Del total de casos detectados se enviaron tres muestras (uno del caso índice y dos de sus contactos estrechos) al nodo de secuenciación de proyecto PAIS: CIAP-INTA – CBA para corroborar por secuenciación completa los casos probables de VOC Delta, los cuales fueron confirmados el día 29 de julio.

### Estrategia de secuenciación empleada:

La secuenciación de los genomas completos se realizó mediante el protocolo de amplificación y secuenciación de ARTIC para Minlon modificado [11] en los Nodos de Secuenciación de Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y IPAVE-INTA-CIAP Córdoba

### Asignación de linajes:

La asignación preliminar de linajes sobre las secuencias obtenidas se realizó mediante la herramienta Pangolin COVID-19 Lineage Assigner (<https://pangolin.cog-uk.io/>).

### 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 linaje B.1.617.2 y sus derivados (variante Delta), las cinco secuencias de Delta de Argentina analizadas en este reporte y las diez secuencias con mejor score de alineamiento por análisis de BLAST de cada una (contra la base de datos GISAID al 6 de agosto de 2021). 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 o agrupamientos se evaluó mediante los métodos de *SH-approximate likelihood ratio test (SH-like)* (1000 réplicas) y *Ultrafast bootstrap Approximation (UFB)* (1000 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):** Sofía Alexay; Dolores Acuña; Mercedes Nabaes; Guillermo Thomas; Laura Valinotto; Stephanie Goya; Mónica Natale; Silvina Lusso; Mariana Viegas; Alicia S. Mistchenko.

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

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

**Carga de datos SNVS:** Camila Luzzardo, Cristian Turchiaro.

### Nodos de toma y procesamiento de muestras clínicas:

**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 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.

**Gerencia Operativa de Epidemiología, Ciudad de Buenos Aires:** Mónica Valenzuela.

### Fondos:

Proyecto IP COVID-19 N°08, Focem (FONDO PARA LA CONVERGENCIA ESTRUCTURAL DE MERCOSUR) COF 03/11 Covid-19.

### REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
2. Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 3 August 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Rede Fluminense de ômicas na COVID-19. [blob:http://www.corona-omica.rj.lncc.br/8230577b-6a5f-42b4-8e70-26b040ba311c](http://www.corona-omica.rj.lncc.br/8230577b-6a5f-42b4-8e70-26b040ba311c)
4. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. <https://www.mspbs.gov.py/portal/23677/variante-delta-con-transmision-comunitaria-en-asuncion-y-central.html>
5. Instituto de Salud Pública de Chile. [https://vigilancia.ispch.gob.cl/app\\_direct/varcovid/](https://vigilancia.ispch.gob.cl/app_direct/varcovid/)
6. Ministerio de Salud de Perú. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/506799-ministerio-de-salud-se-incrementan-a-15-los-casos-de-la-variante-delta-en-el-peru>

7. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. <https://www.salud.gob.ec/nuevos-casos-delta-en-guayas-y-el-oro/>
8. Instituto Nacional de Salud de Colombia. <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/2021/08/04/vigilancia-genomica-confirma-presencia-de-variante-delta-de-covid-19-en-bogota/>
9. Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-ciudad-de-buenos-aires-notifico-dos-casos-de-variante-delta-sin-nexo-epidemiologico>
10. <https://prensa.cba.gov.ar/informacion-general/salud-detecto-el-primer-caso-de-la-variante-delta/>
11. nCoV-2019 sequencing protocol v3 (LoCost) V.3. Disponible en: [https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-v3-locost-bh42j8ye?version\\_warning=no](https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-v3-locost-bh42j8ye?version_warning=no)