

Reporte N°23: Vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en la CABA, provincias de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos, Neuquén y Santa Fe. Actualización del 07/06/2021.

RESUMEN

Con el objetivo de estudiar los linajes circulantes del SARS-CoV-2 en el período comprendido entre el 02/04/21 y el 19/05/21, se realizó la secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína *Spike* o de genoma completo en muestras de la CABA (n=115), de las provincias de Buenos Aires (133 del GBA, dos de AMBA sin origen definido y 24 de las Regiones Sanitarias III y X de la PBA), Entre Ríos (n=25), Neuquén (n=36), Santa Fe (n=24) y Córdoba (n=30).

Se identificó la variante Alpha (B.1.1.7, Reino Unido) en 45 casos. De éstos, nueve corresponden a la CABA, 16 a GBA (cuatro de GBA Norte y 12 de GBA Oeste), cuatro al interior de la PBA y dos casos de AMBA sin origen definido. Además, nueve casos correspondieron a la provincia de Entre Ríos, un caso de la provincia de Neuquén y cuatro casos a la provincia de Santa Fe. Con la excepción del caso de Neuquén, los casos corresponden a individuos sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros.

Se identificó la variante Gamma (P.1, Manaos) en un total de 181 casos. Cincuenta y un casos provienen de la CABA, 52 casos de GBA (nueve de GBA Norte, 17 de GBA Oeste y 26 de GBA Sur) y 12 del interior de la PBA). Además, 13 casos correspondieron a la provincia de Entre Ríos, 24 casos a la provincia de Neuquén, 14 casos a la provincia de Santa Fe y 13 casos a la provincia de Córdoba. Todos estos casos corresponderían a infecciones de individuos sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros. En la provincia de Córdoba se detectaron dos casos en individuos con antecedente de viaje a Paraguay y Brasil.

Se identificó la combinación de mutaciones compatibles con el linaje C.37 o “variante Andina” (S_L452Q, S_F490S y el cambio nucleotídico sinónimo c2169t) en un total de 127 casos. Cincuenta casos provienen de la CABA, 56 casos de GBA (cinco de GBA Norte, 19 de GBA Oeste y 32 de GBA Sur), cuatro del interior de la PBA. Además, dos casos correspondieron a la provincia de Entre Ríos, seis casos a la provincia de Neuquén y siete casos a la provincia de Córdoba. Todos estos casos corresponderían a infecciones de individuos sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros, con la excepción de dos casos de la provincia de Córdoba que presentaron antecedente de viaje a Méjico y República Dominicana.

No se detectó la combinación de mutaciones característica de la variante Beta (B.1.351, Sudáfrica) ni de la Delta (B.1.617.2, India).

Es muy importante destacar que se ha observado un aumento en la frecuencia de detección de las variantes Gamma (P.1, Manaos) y del linaje C.37 (Andina) y una estabilización en la frecuencia de la variante Alpha, (B.1.1.7, Reino Unido) en el AMBA durante las últimas semanas epidemiológicas en casos sin nexo epidemiológico con turismo al exterior.

Así, en las SE16-19 la variante Gamma (P.1, Manaos) alcanzó frecuencias superiores al 35% en la CABA y al 27% en el GBA, y el linaje C.37 (Andina) presentó frecuencias superiores al 42% en la CABA y 32% en el GBA. En cuanto a la variante Alpha (B.1.1.7, Reino Unido), disminuyó su frecuencia a menos del 10% en la CABA y del 15% en el GBA. Asimismo, en ese período, menos del 6% (CABA) y del 5% (GBA) de los casos analizados pertenecieron a las otras variantes o presentaron mutaciones de interés.

En conjunto, más del 95% del SARS-CoV-2 que circuló en el AMBA posee mutaciones en la región que codifica para la proteína *Spike* que lo diferencia de los virus que circularon en la primera ola.

Hasta el momento, sobre un total de 2238 muestras analizadas a través de la vigilancia activa por secuenciación de *Spike* o de genoma completo, las variantes más detectadas fueron el linaje C.37 (variante Andina) en 412 casos y la variante Gamma (P.1, Manaos) en 398 casos, especialmente en las últimas SE analizadas.

El proyecto PAIS considera que el linaje C.37 (variante Andina) debería ser considerado al menos, VARIANTE DE INTERÉS REGIONAL, dado el incremento sostenido de su frecuencia de detección en la región del AMBA en las últimas semanas epidemiológicas como se ha observado también en países de la región como Perú y Chile.

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 Alpha (linaje B.1.1.7)**, 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 142 países (OMS, 2021), incluyendo a los países de América del Sur: Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Perú y Uruguay.
- **La variante Beta (linaje B.1.351)**, detectada inicialmente en Sudáfrica desde el 08/10/2020 (Tegally y col., 2021). Esta variante ha sido reportada en 97 países y dentro América del Sur hasta el momento ha sido reportada en Brasil, Chile y en Argentina, donde fue identificada en un viajero proveniente de España <https://www.argentina.gob.ar/noticias/detectan-casos-de-variantes-prioritarias-en-viajeros>.
- **La variante Gamma (linaje P.1**, derivado del linaje B.1.1.28), 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 56 países, incluyendo Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Paraguay y Argentina.
- **La variante Delta (linaje B.1.617.2)**, detectada inicialmente en diciembre 2020 en India (OMS, 2021). Actualmente, la variante Delta ha sido detectada en 59 países incluyendo en Latinoamérica a Brasil y Argentina, donde fue identificada en un viajero menor de edad proveniente de París, Francia el 24 de abril (Organización Mundial de la Salud. 2021. Weekly epidemiological update - 27 April 2021) <https://www.argentina.gob.ar/noticias/detectan-casos-de-variantes-prioritarias-en-viajeros>
- **La variante Kappa (linaje B.1.617.1)**, detectada inicialmente en octubre 2020 en India (OMS, 2021). Actualmente, la variante Kappa ha sido detectada en 40 países incluyendo la Argentina, donde fue identificada en un viajero menor de edad proveniente de París, Francia el 24 de abril (Organización Mundial de la Salud. 2021. Weekly epidemiological update - 27 April 2021) <https://www.argentina.gob.ar/noticias/detectan-casos-de-variantes-prioritarias-en-viajeros>
- **La variante Epsilon, CAL.20C (linajes B.1.427 y B.1.429)**, variante de interés detectada inicialmente en California, Estados Unidos (Zhang y col., 2021). Actualmente, la variante de linaje B.1.427 ha sido detectada en 26 países y la de linaje B.1.429 en 31 países.
- **La variante Zeta (Linaje P.2**, derivado del linaje B.1.1.28), variante de interés detectada en Río de Janeiro, Brasil, principalmente desde octubre de 2020 (Voloch y col., 2021). Actualmente, esta variante ha sido detectada en 38 países, incluidas la Argentina, Perú y Chile.
- **Linaje C.37** (derivado del linaje B.1.1.1), informalmente denominado “variante Andina”, detectado inicialmente en Lima, Perú a fines de diciembre de 2020 (Romero y col., 2021). Actualmente ha sido detectada en 23 países, incluyendo Argentina, Perú, Chile, Brasil, Colombia, Uruguay y Ecuador dentro de América del Sur.

Los principales aspectos descriptos sobre la biología, dinámica de transmisión, impacto en la neutralización y eficacia vacunal para las principales variantes de preocupación y/o interés se detallan en el documento “VARIANTES Y MUTACIONES DEL SARS-CoV-2” disponible en pais.qb.fcen.uba.ar/reports.php.

Con el **objetivo** de continuar con la vigilancia activa de estas variantes, el Consorcio Argentino de Genómica de SARS-CoV-2, a través de los nodos de secuenciación del Laboratorio de Virología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) (CABA), del Laboratorio UGB-INTA (Castelar, PBA), del Laboratorio Central de la ciudad de Córdoba, del Laboratorio Central de Neuquén, del

Laboratorio del IDICaL del INTA-CONICET (Rafaela, Pcia. de Santa Fe) y del Laboratorio del IPAVER-
CIAP-INTA (Pcia. de Córdoba) realizó la **secuenciación parcial del gen que codifica para la proteína Spike de SARS-CoV-2 en 341 muestras y la secuenciación del genoma completo en 48 muestras obtenidas entre el 02/04/2021 y el 19/05/2021 de individuos residentes en la CABA, PBA, Neuquén, Entre Ríos, Córdoba y Santa Fe.** Éstos corresponden a personas sin antecedente de viaje al exterior, con la excepción de cuatro casos relacionados con el reingreso desde exterior de turistas argentinos residentes en Córdoba o viajeros temporarios de la provincia.

RESULTADOS:

Se identificaron variantes y mutaciones de relevancia epidemiológica en muestras provenientes de la CABA y cinco provincias de Argentina mediante el análisis de la región de SARS-CoV-2 que codifica para la proteína *Spike* (codones 428 a 750) en 341 muestras y del genoma completo de SARS-CoV-2 en 48 muestras (Tabla 1). En todos los casos asociados a variantes de preocupación se informó a las autoridades sanitarias pertinentes, quienes llevaron adelante las investigaciones epidemiológicas para determinar su origen y/o posible nexo epidemiológico.

Detalle de los análisis por región y período:

- **CABA:** Se analizaron 115 muestras obtenidas en el período entre 15/04/2021 y 17/05/2021 de individuos sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros.
- **Provincia de Buenos Aires (PBA):** Se analizaron 159 muestras obtenidas en el período entre 09/04/2021 y 19/05/2021 de individuos sin antecedente de viaje al exterior o contacto estrecho con viajeros (133 del GBA, dos de AMBA sin origen definido y 24 de las Regiones Sanitarias III y X de la PBA).
- **Provincia de Neuquén:** Se analizaron 36 muestras obtenidas en el período entre 26/04/2021 y 13/05/2021 de individuos sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros excepto en un caso con antecedente de viaje a Méjico. Las muestras correspondieron a las localidades de: Neuquén (9), San Martín de los Andes (5), Plottier (4), Aluminé (2), Centenario (2), Cutral Có (2), Chos Malal (2), Zapala (2), Villa la Angostura (1), Loncopué (1), El Chañar (1), Las Ovejas (1), Buta Ranquil (1), Tricao Malal (1), Senillosa (1) y Junín de los Andes (1).
- **Provincia de Entre Ríos:** Se analizaron 25 muestras obtenidas en el período entre el 10/05/2021 y el 14/05/2021 de individuos sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros (15 de Concepción del Uruguay y 10 de Basavilbaso).
- **Provincia de Santa Fe:** Se analizaron 24 secuencias de genomas completos provenientes de muestras del centro-norte de la provincia de Santa Fe (5 muestras de la ciudad de Santa Fe, 9 de Rafaela, 1 de Carlos Pellegrini, 1 de Esperanza, 1 de San Guillermo, 1 de Arrufó, 1 de Gobernador Crespo, 1 de San Cristóbal, 1 de Sastre, 1 de Santo Domingo, 1 de Santo Tomé y 1 de Laguna Paiva) obtenidas en el período entre 02/04 y 17/04. Todas de individuos sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros.
- **Provincia de Córdoba:** Se obtuvieron 24 secuencias de genoma completo de muestras entre el 18/04 y el 12/05. Las muestras correspondieron a las siguientes localidades: Córdoba Capital (9), Villa Carlos Paz (5), Río Tercero (7), Oliva (1) y Villa del Rosario (1). Además, se analizaron seis

muestras a través de la secuenciación parcial de *Spike*, obtenidas en el periodo entre 12/04 y 06/05: dos correspondientes a casos de interés epidemiológico, y cuatro con antecedente de viaje a Brasil, Punta Cana, México y Paraguay.

Detección de la variante Alpha (linaje B.1.1.7, Reino Unido)

A través de la detección conjunta de las mutaciones N501Y, A570D, D614G, P681H y T716I, se identificó la **variante Alpha** en un total de **45 muestras**:

- **CABA: nueve casos**, de los cuales ninguno tiene antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros.
- **GBA: 16 casos, cuatro de GBA Norte y 12 de GBA Oeste**, todos sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros.
- **Dos casos** del AMBA, en los que no se pudo establecer con certeza el lugar de residencia (CABA o GBA).

Es importante destacar que **se ha observado una estabilización en la frecuencia de detección de la variante Alpha** en valores inferiores al 10% tanto en CABA como en GBA en las últimas semanas epidemiológicas (Tablas 2 y 3; Figuras 1-5)

- **Interior de la PBA (4 casos)**, sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros:

- **Mercedes: un caso** sobre un total de seis casos analizados (1/6).
- **Junín: un caso** sobre un total de 8 casos analizados (1/8).
- **Chacabuco: un caso** sobre un total de 4 casos analizados (1/4).
- **Arenales: un caso** analizado.

- **Entre Ríos: nueve casos** de **Concepción del Uruguay**, detectados sobre un total de 15 muestras analizadas de esa ciudad (9/15; 60%) sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

- **Santa Fe: cuatro casos**, correspondientes a muestras con sospecha de presencia de esta variante por presentar falla en la amplificación del gen S con el kit de diagnóstico TaqPath de Thermofisher. Las mismas corresponden a las localidades de Santo Tome, Santa Fe, Carlos Pellegrini y San Guillermo, sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

- **Neuquén: un caso** de la localidad de San Martín de los Andes sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

Detección de la variante Gamma (Linaje P.1, Manaos)

A través de la detección conjunta de las mutaciones E484K, N501Y, D614G y H655Y, se identificó la variante Gamma (P.1, Manaos) en un total de **181 muestras**.

- **CABA: 51 casos** sin antecedente de viaje al exterior ni contacto con viajeros.

- **GBA: 52 casos, nueve de GBA Norte, 17 de GBA Oeste y 26 de GBA Sur** sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

Es importante destacar que se **ha observado un aumento en la frecuencia de detección de la variante Gamma (P.1, Manaos)** en casos sin nexo epidemiológico con turismo en la CABA y el GBA en las últimas semanas epidemiológicas (Tablas 2 y 3; Figuras 1-5). En particular, se observan valores de frecuencia sostenidos superiores al 30 % en la CABA y el GBA.

- **Interior de la PBA (12 casos)**, provenientes de individuos sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros:

- **Mercedes: dos casos** sobre un total de seis casos analizados.
- **Suipacha: un caso.**
- **Saladillo: un caso.**
- **Junín: siete casos** detectados sobre un total de 8 muestras analizadas.
- **Chacabuco: un caso.**

- **Entre Ríos: 13 casos**, tres de Concepción del Uruguay (3/15 de esta ciudad; 20%) y 10 de Basavilbaso (100% de los casos de esta ciudad), todos casos sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros.

- **Santa Fe: 14 casos** detectados sobre un total de 20 muestras analizadas (14/20; 70%) en casos seleccionados al azar sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros. Por localidad, siete de Rafaela, uno de Santa Fe capital, uno de Sastre, uno de Santo Domingo, uno de Arrufó, uno de Esperanza, uno de Laguna Paiva y uno de Gobernador Crespo.

- **Neuquén: 24 casos** detectados sobre un total de 36 muestras analizadas (24/36; 66,7%) en casos seleccionados al azar sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros. Estos casos se distribuyeron en dos periodos, el primero entre el 26/04 y el 30/04 (SE 16), en el que se detectaron seis casos sobre un total de 13 analizados (6/13; 46,1%). En el segundo período, entre el 07/05 y el 13/05 (SE 18-19), se detectaron 18 casos sobre un total de 23 casos analizados (18/23; 78%), donde se observó un aumento de la frecuencia de esta variante entre ambos periodos de estudio. Cuando se analiza la distribución de la variante por localidad, se detectaron seis de Neuquén capital, dos de Centenario, dos de Plottier, dos de San Martín de los Andes, dos de Zapala, uno de Cutral Có, uno de Junín de los Andes, uno de Aluminé, uno de Loncopué, uno de Buta Ranquil, uno de las Ovejas, uno de Tricao Malal, uno de Senillosa, uno de Villa La Angostura y uno de Chos Malal.

- **Córdoba: 13 casos** en individuos sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros. Por localidad, cuatro de Carlos Paz, cuatro de Córdoba capital, tres de Río Tercero, uno de Río Cuarto y uno de Formosa diagnosticado en Córdoba. A su vez se detectaron **dos casos** en individuos con antecedente de viaje a de viaje a Paraguay y Brasil.

Análisis filogenético variante Gamma:

Además, se realizó el análisis filogenético de secuencias de genoma completo de la variante Gamma (P.1, Manaos) obtenidas en Argentina por el Consorcio PAIS y por el Instituto ANLIS

Malbrán, junto con las secuencias más similares a éstas, provenientes de otros países, todas disponibles en la base de datos GISAID.

Tal como se había descripto previamente al analizar los datos disponibles hasta el mes de marzo (Reporte PAIS N° 19), se observaron múltiples introducciones de la variante Gamma en nuestro país. En el árbol filogenético (Figura 6), se evidencia la formación de *clusters* o grupos conformados exclusivamente por secuencias de Argentina como así también grupos con secuencias de Argentina asociados a casos de múltiples países. Este patrón de *clusters* es compatible con la introducción, el establecimiento y circulación local de esta variante. En particular, **en este análisis se observaron grupos que sugieren cadenas de transmisión regionales o entre provincias distantes, como así también grupos más circunscritos a una o pocas jurisdicciones**, con detección continua durante los meses de abril y mayo.

Detección del linaje C.37 (variante Andina).

A través de la detección de las mutaciones L452Q, F490S, D614G y el cambio nucleotídico sinónimo c2169t se identificó el **linaje C.37 (variante Andina)** en un total de **127 muestras**:

- **CABA: 50 casos**, de los cuales ninguno tiene antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros.
- **GBA: 56 casos, siendo cinco de GBA Norte, 19 de GBA Oeste y 32 de GBA Sur**, todos sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros.

Es importante destacar que **se ha observado un aumento de la frecuencia de detección del linaje C.37** en casos sin nexo epidemiológico con turismo en la CABA y el GBA en las últimas semanas epidemiológicas (Tablas 2 y 3; Figuras 1-5). En particular, las últimas cuatro semanas epidemiológicas analizadas presentaron frecuencias sostenidas superiores al 35%-40%, incluso con valores puntuales superiores en algunas regiones (Tablas 2 y 3, Figura 5).

- **Interior de la PBA (4 casos)**, sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros:

- **Mercedes: dos casos** sobre un total de seis casos analizados (2/6).
- **Lobos: dos casos.**

- **Entre Ríos: dos casos** de Concepción del Uruguay, detectados sobre un total de 15 muestras analizadas de esa ciudad (2/15; 13,3%) sin antecedente de viaje ni nexo epidemiológico con viajeros.

- **Córdoba: siete casos** detectados sobre un total de 20 muestras analizadas (7/20; 35%) en casos seleccionados al azar sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con viajeros. Por localidad, dos de Carlos Paz, dos de Córdoba capital, dos de Río Tercero, uno de Villa del Rosario y uno de Oliva. Además, se detectaron **dos casos** en individuos con antecedente de viaje a de viaje a Méjico y República Dominicana.

- **Neuquén: seis casos** detectados sobre un total de 36 muestras analizadas (6/36; 16,6%) en casos seleccionados al azar sin antecedente de viaje al exterior ni nexo epidemiológico con

viajeros. Por localidad, dos de Neuquén capital, uno de San Martín de los Andes, uno de Plottier, uno del Chañar y uno de Chos Malal.

Es de destacar que hasta la fecha la combinación de mutaciones L452Q, F490S, D614G y el cambio nucleotídico sinónimo c2169t no se ha encontrado en otro linaje a nivel mundial. Además, en una selección al azar de 80 muestras, que presentaron este patrón de mutaciones durante la secuenciación parcial de la proteína *Spike*, la secuenciación y análisis filogenético del genoma completo ha corroborado que la totalidad corresponden al linaje C.37 (Reporte PAIS N° 20). Por lo tanto, esta combinación de cuatro mutaciones se asume como propia del linaje C.37.

Detección de la mutación S_E484K y de la variante Zeta (P.2, Río de Janeiro)

La **mutación S_E484K** en combinación únicamente con D614G se detectó en **seis muestras: dos** provenientes de la **CABA**, **dos** de **GBA Oeste**, **una** de **Chacabuco** y **una** de **Córdoba Capital**. En este último caso fue confirmado como variante P.2 (Variante de Río de Janeiro) por secuenciación de genoma completo.

Esta mutación ha mostrado una disminución constante en su frecuencia en la CABA y el GBA y en las últimas semanas epidemiológicas estudiadas al punto de encontrarse solo esporádicamente (Tablas 2 y 3, Figuras 1-5).

Detección de las mutaciones S_L452R/Q y la variante Epsilon (linajes B.1.427 y B.1.429, California)

Las mutaciones **S_L452Q o L_452R** como único marcador **se detectaron** en dos casos de la provincia de Neuquén. A su vez, mediante secuenciación del genoma completo se detectó la variante **Epsilon** en **seis casos: cuatro de la provincia de Córdoba (tres de Río Tercero y uno de Córdoba capital) y uno de Santa Fe capital**. Según la información disponible, ninguno tiene historia de viaje, ni contacto estrecho con viajeros.

Hasta el momento, sobre un total de 2238 muestras analizadas a través de la vigilancia activa, la variante Alpha (B.1.1.7, Reino Unido) se identificó en 197 casos, con 43 de ellas confirmadas por análisis del genoma completo. La variante Gamma (P.1, Manaus) se detectó en 398 casos y se ha obtenido el genoma completo en 50 de ellas. El linaje C.37 o “variante Andina” se detectó en 412 casos, 86 de ellos confirmados por secuenciación del genoma completo.

La mutación **S_E484K** en forma aislada se detectó en **135 casos -46 de ellos confirmados como linaje P.2-** y las mutaciones **S_L452R/M** en **45 casos -13 de ellos con la mutación L452R** fueron confirmados como variante Epsilon (California, 12 del linaje B.1.427 y una del linaje B.1.429).

Hasta el momento, no se detectaron las combinaciones de mutaciones características de las variantes Beta (linaje B.1.351, Sudáfrica), Delta (B.1.617.2, India) o Kappa (B.1.617.1, India).

CONCLUSIONES:

La vigilancia activa de las variantes de SARS-CoV-2 realizada sobre un total de 2238 muestras de la CABA, provincia de Buenos Aires, Córdoba, Neuquén, Santa Fe, Río Negro, Mendoza, San Luis y Entre Ríos (Reportes N°9 al 23) obtenidas entre el 26/10/2020 al 19/05/2021 permitió determinar la presencia de cuatro variantes de interés epidemiológico internacional en nuestro país: la variante Alpha (linaje B.1.1.7, Reino Unido), la variante Gamma (linaje P.1, Manaos), la variante Zeta (linaje P.2, Río de Janeiro) y la variante Epsilon (linajes B.1.427 y B.1.429, California).

Hasta el momento, la variante Alpha fue identificada en un total de 197 casos, 45 correspondientes al presente reporte. Esta variante fue detectada en la CABA y en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y Neuquén.

La variante Gamma (P.1, Manaos) fue identificada en un total de 399 casos, de los cuales 181 corresponden a muestras analizadas en el presente reporte. Esta variante fue detectada en la CABA y en las provincias de Buenos Aires, Mendoza, San Luis, Santa Fe, Entre Ríos, Córdoba y Neuquén. En el análisis filogenético realizado se observó la formación de grupos que sugieren múltiples introducciones al país y el establecimiento de cadenas de transmisión locales, regionales y de amplia dispersión en el país.

El linaje C.37 (variante Andina) fue identificado en un total de 412 casos, de los cuales 127 pertenecen a muestras analizadas en este reporte. Esta variante fue detectada por proyecto PAIS en la CABA y en las provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Córdoba y Neuquén, siendo en el AMBA una de las dos variantes mayoritarias del SARS-CoV-2.

Por otro lado, la distribución de variantes y mutaciones de interés epidemiológico en las distintas zonas del GBA en el período comprendido entre las SE 16 a 19 resultó heterogénea, sin embargo, se puede destacar que todas las regiones del GBA presentaron a la variante Gamma y al linaje C.37 como predominantes.

Asimismo, en las últimas semanas epidemiológicas más del 95% de los virus SARS-CoV-2 que circularon en el AMBA correspondieron a variantes de preocupación (VOC) o al linaje C.37, con mutaciones de interés en la región que codifica para la proteína *Spike* que no estaban presentes en la primera ola en nuestro país en el año 2020.

Por otro lado, los análisis de muestreos en zonas específicas del país en períodos acotados mostraron también una distribución heterogénea, con puntos de alta proporción de casos asociados con variantes de preocupación. En todas las provincias y localidades estudiadas en el período del presente reporte, la variante predominante es la Gamma (P.1, Manaos), a excepción de Concepción del Uruguay, provincia de Entre Ríos, donde prevaleció la variante Alpha (B.1.1.7, Reino Unido).

Por último, debido a la alta frecuencia de detección del linaje C.37 en la región del AMBA en las últimas siete semanas epidemiológicas, con un incremento sostenido incluso a expensas de la disminución de la detección de la variante Alpha en esta región, como así también al incremento reportado recientemente en otros países como Perú (donde alcanza el 80% de las detecciones) y en Chile (donde se reporta como la segunda variante

más prevalente), el proyecto PAIS considera que este linaje debe ser considerado, al menos, como VARIANTE de INTERÉS REGIONAL para su estudio más detallado.

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.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

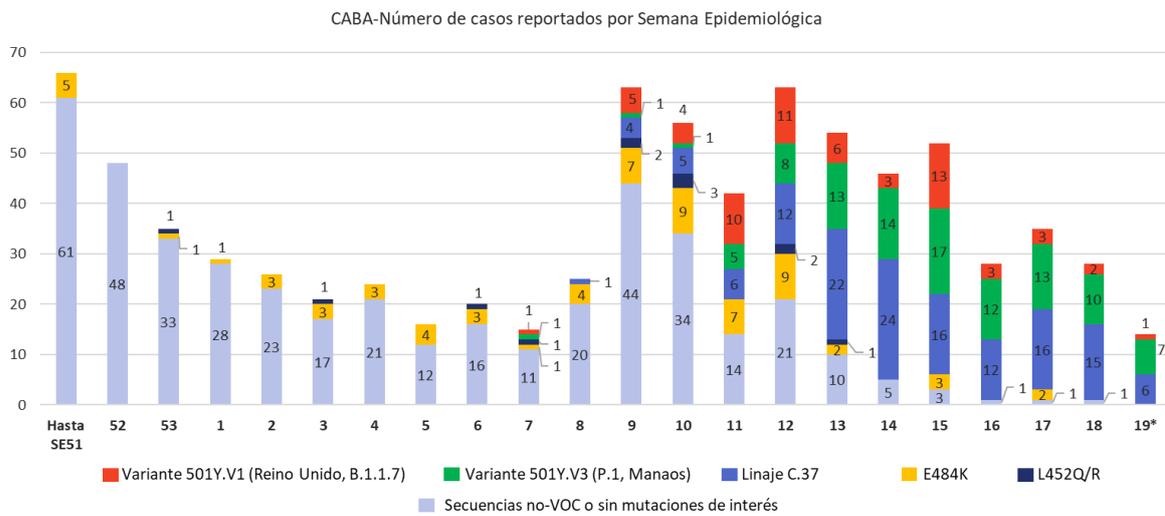


Figura 1: Número de casos reportados por semana epidemiológica 2020-2021 desde el inicio de la vigilancia molecular de variantes de SARS-CoV-2. Se incluyen solamente casos provenientes de la **CABA** que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. Sobre las barras se muestra el número de muestras correspondiente a cada variante, mutación o secuencias no VOC. *En la semana 19 se incluyen dos secuencias de la SE 20.

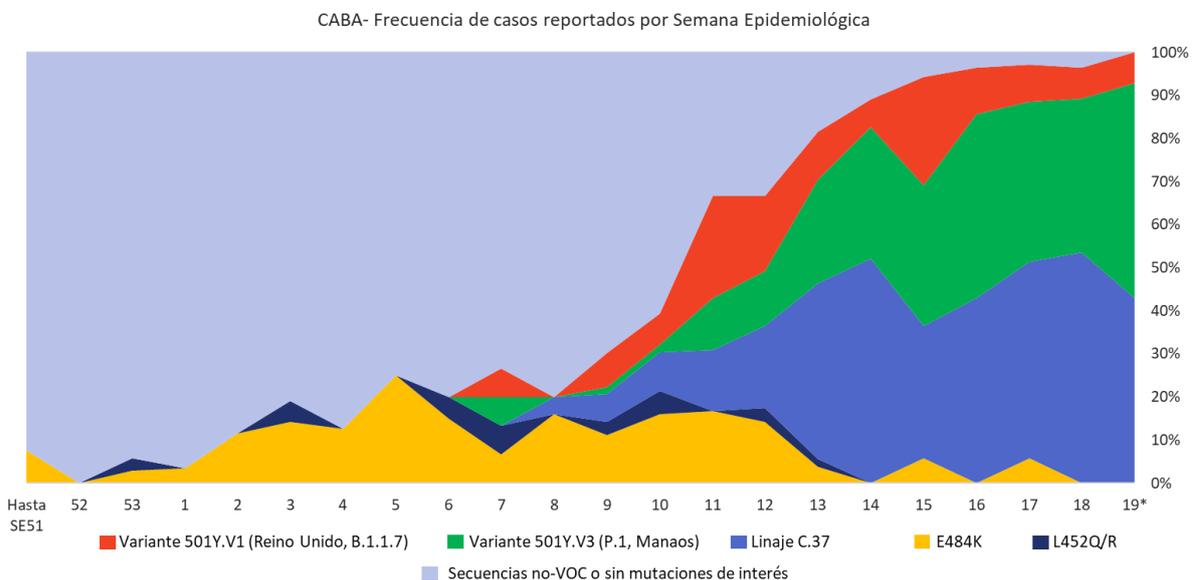


Figura 2: Frecuencia de variantes de SARS-CoV-2 y secuencias con o sin mutaciones de interés por semana epidemiológica. Se incluyen solamente casos provenientes de la **CABA** que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. *En la semana 19 se incluyen dos secuencias de la SE 20.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

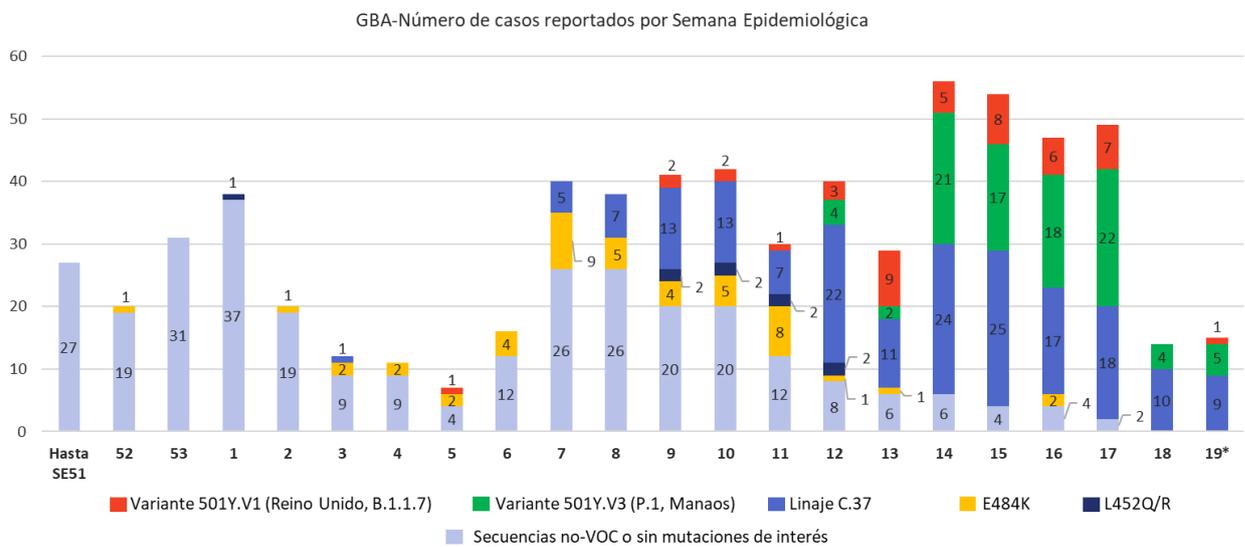


Figura 3: Número de casos reportados por semana epidemiológica 2020-2021 desde el inicio de la vigilancia molecular de variantes de SARS-CoV-2. Se incluyen solamente casos provenientes del GBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. Sobre las barras se muestra el número de muestras correspondiente a cada variante, mutación o secuencias no VOC. *En la semana 19 se incluyen cinco secuencias correspondientes a SE 20

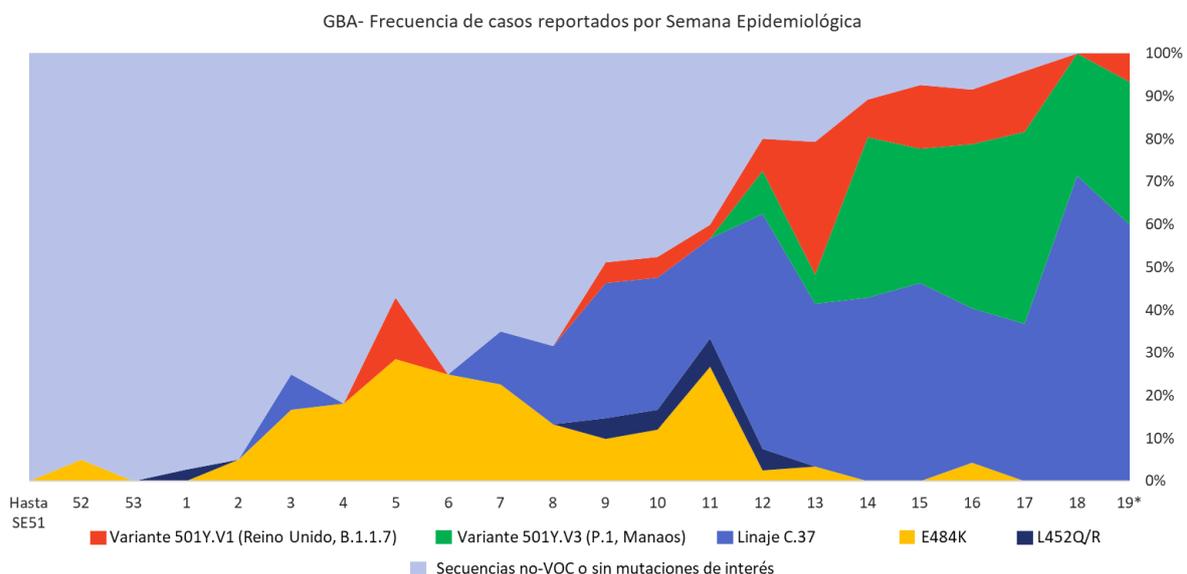


Figura 4: Frecuencia de variantes de SARS-CoV-2 y secuencias con o sin mutaciones de interés por semana epidemiológica. Se incluyen solamente casos provenientes del GBA que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. *En la semana 19 se incluyen cinco secuencias correspondientes a SE 20.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

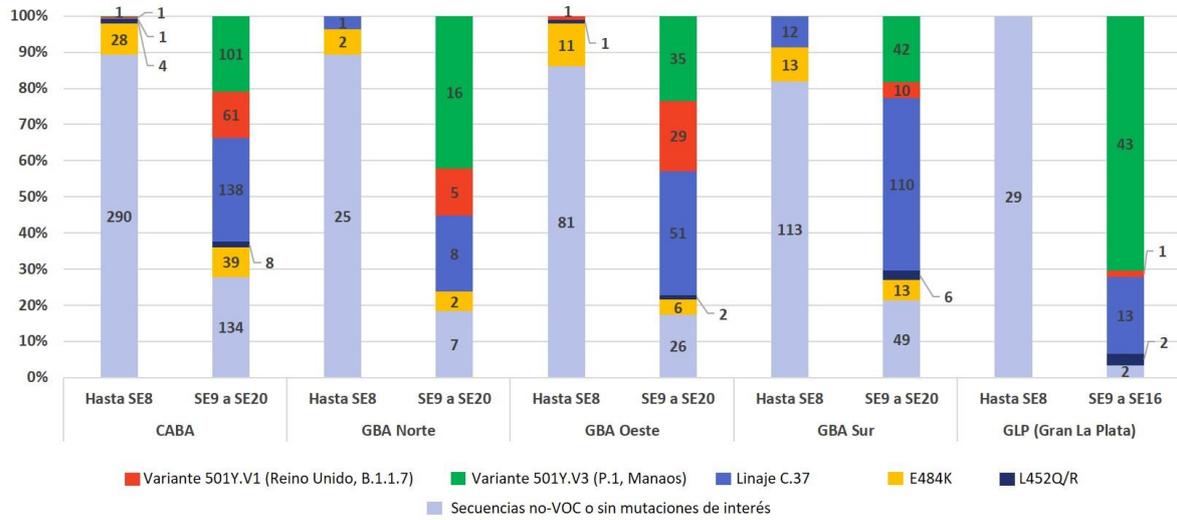


Figura 5: Número acumulado de variantes de SARS-CoV-2 y secuencias con o sin mutaciones de interés por región del AMBA, detectadas desde el inicio de la vigilancia activa de variantes. Los casos han sido desglosados en dos períodos: hasta SE 8 y de SE 9 a SE 20, momento en que se observa una tendencia de incremento en la frecuencia de las variantes y/o mutaciones de interés en las distintas regiones. Se incluyen solamente casos que no presentaron antecedentes de viaje o contacto estrecho con viajeros; en casos con nexo epidemiológico entre sí, solo se consideró uno como representativo. Sobre las barras se muestra el número de muestras correspondiente a cada variante, mutación o secuencias no-VOC ni mutaciones de interés.

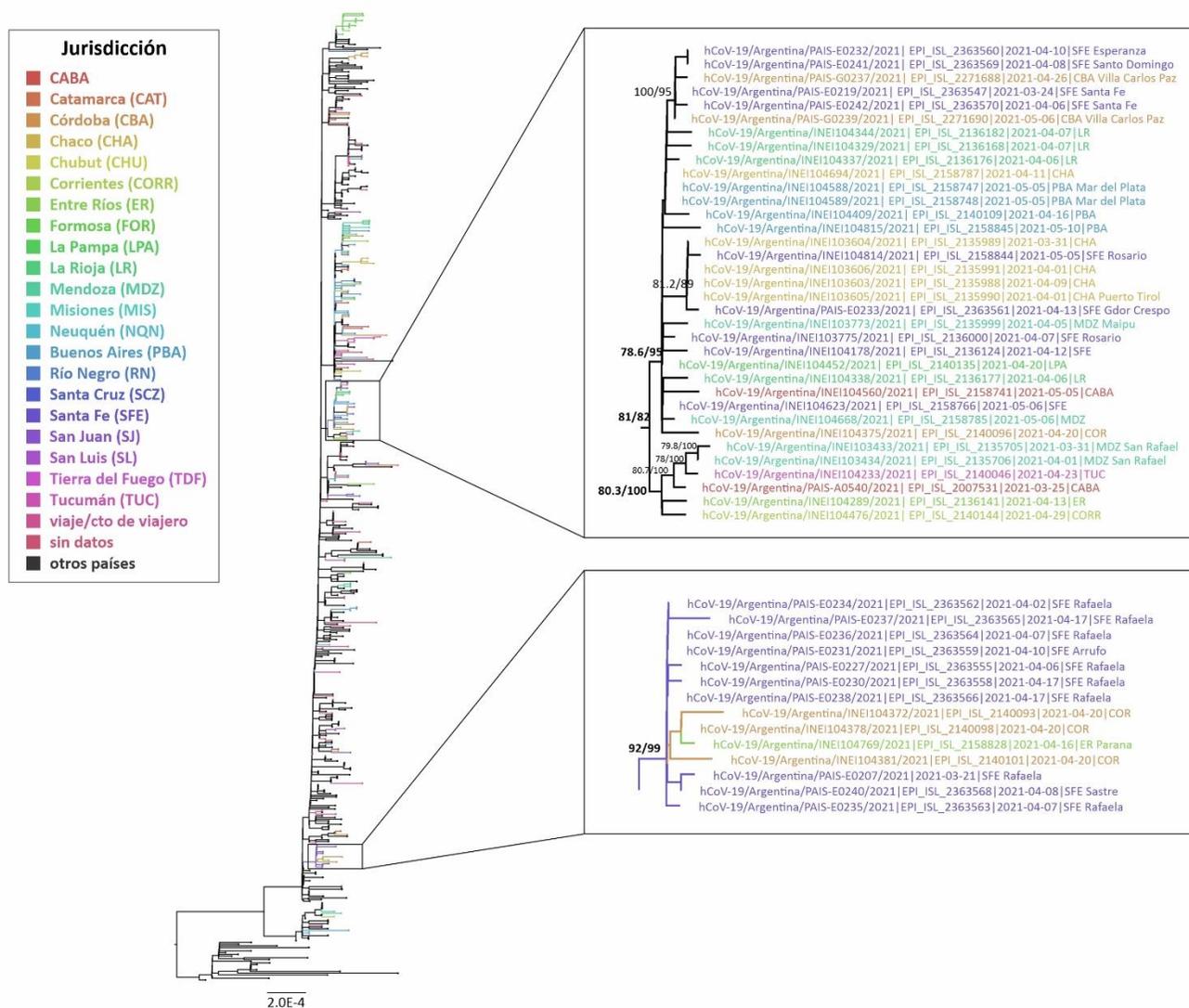


Figura 6: Árbol filogenético de secuencias de genoma completo de SARS-CoV-2 de la variante Gamma (linaje P.1, Manaos). Sólo se muestran en detalle dos grupos con secuencias de Argentina que ejemplifican grupos filogenéticos exclusivamente locales de amplia distribución en el país o de circulación más circunscrita. En ellos se indican los valores de soporte (SH-like/*Ultrafast Bootstrap approximation*) para los grupos relevantes.

Se agradece a todos los autores y administradores de la base de datos GISAID, cuya información permitió realizar este análisis en forma integral, y en particular al Instituto ANLIS Malbrán por la disposición de secuencias de Argentina analizadas junto con las secuencias obtenidas por el Proyecto PAIS.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-COV-2

Tabla 1. Resumen del número total de casos de variantes VOC y de mutaciones de interés analizadas e informadas en este reporte, discriminados por región y periodo analizado.

Región	Región	Periodo	P.1	UK	C.37	484K	452Q/R	no VOC/VOI	TOTAL
CABA		15-04 al 17-05	51	9	50	2	-	3	115
GBA	Norte	23-04 al 12-05	9	4	5	-	-	2	20
	Oeste	17-04 al 19-05	17	12	19	2	-	3	53
	Sur	09-04 al 17-05	26	-	32	-	-	2	60
total			52	16	56	2	-	7	133
AMBA	<i>no definida</i>	20-04 al 23-04	-	2	-	-	-	-	2
PBA (interior)	Mercedes	18-04 al 24-04	2	1	2	-	-	1	6
	Lobos	19-04	-	-	2	-	-	-	2
	Saladillo	24-04	1	-	-	-	-	-	1
	Suipacha	23-04	1	-	-	-	-	-	1
	Junín	20-04 al 23-04	7	1	-	-	-	-	8
	Chacabuco	16-03 al 21-04	1	1	-	1	-	1	4
	Los Toldos	21-04	-	-	-	-	-	1	1
	Arenales	17-04	-	1	-	-	-	-	1
total			12	4	4	1	-	3	24
TOTAL PBA	GBA + interior		64	20	60	3	-	10	157
Córdoba		12-04 al 06-05	4*	-	2**	-	-	-	6
		18-04 al 12-05	11	-	7	1	4	1	24
Entre Ríos	Concepción de Uruguay	10-05 al 14-05	3	9	2	-	-	1	15
	Basavilbaso	10-05 al 14-05	10	-	-	-	-	-	10
total			13	9	2	-	-	1	25
Neuquén		26-04 al 30-04	6	1	3	-	1Q/ 1R	1	13
		07-05 al 13-05	18	-	3	-	-	2	23
Santa Fe		02-04 al 17-04	14	4 [#]	-	-	1	5	24
TOTAL			181	45	127	6	7	23	389

* Dos con antecedente de viaje; ** Dos con antecedente de viaje; [#] preseleccionadas por falla en el S con kit TaqMan

Tabla 2. CABA: Frecuencia de las variantes Alpha y Gamma, y las mutaciones E484K y L452R/Q por semana epidemiológica (SE) 2020-2021.

SE	Variante Gamma (P.1, Manaus)		Variante Alpha (Reino Unido)		Linaje C.37 (variante Andina)		Mutación E484K ³		Mutación L452Q/R ⁴		Total ¹
	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	
Hasta SE 5	-	-	-	-	-	-	7,5	4,9-11,4	0,8	4,9-11,4	265
6	-	-	-	-	-	-	15,0	4,4-36,9	5,0	<0,01-25,4	20
7	6,7	<0,01-31,8	6,7	<0,01-31,8	-	<0,01-31,8	6,7	<0,01-31,8	6,7	<0,01-31,8	15
8	-	-	-	-	4,0	<0,01-21,1	16,0	5,8-35,3	-	-	25
9	1,6	<0,01-9,3	7,9	3,1-17,6	6,3	2,1-15,7	11,1	5,2-21,5	3,2	0,2-11,5	63
10	1,8	<0,01-10,3	7,1	2,3-17,5	8,9	3,5-19,7	16,1	8,5-28,0	5,4	1,3-15,2	56
11	11,9	4,7-25,5	23,8	13,3-38,7	14,3	6,3-28,2	16,7	8,0-30,9	-	-	42
12	12,7	6,3-23,4	17,5	9,9-28,8	19,0	11,1-30,6	14,3	7,5-25,2	3,2	0,2-11,5	63
13	24,1	14,5-37,1	11,1	4,8-22,6	40,7	28,6-54,1	3,7	0,3-13,3	1,9	<0,01-10,7	54
14	30,4	19,0-44,9	6,5	1,6-18,2	52,2	38,1-65,9	-	-	-	-	46
15	32,7	21,5-46,3	25,0	15,1-38,3	30,8	19,9-44,3	5,8	1,4-16,3	-	-	52
16	42,9	26,5-60,9	10,7	2,9-28,0	42,9	26,5-60,9	-	-	-	-	28
17	37,1	23,1-53,7	8,6	2,2-23,1	45,7	30,5-61,8	5,7	0,6-19,6	-	-	35
18	35,7	20,6-54,3	7,1	0,9-23,7	53,6	35,8-70,5	-	-	-	-	28
19*	50,0	26,8-73,2	7,1	<0,01-33,5	42,9	21,3-67,5	-	-	-	-	14

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

² El intervalo de confianza ajustado de la frecuencia se estimó mediante el método de Wald modificado (Agresti y Coull. *Am. Stat.* 1998. doi: 10.2307/2685469).

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

⁴ Se Incluyen sólo las detecciones de las mutación L452Q en forma aislada, no compatible con el linaje C.37.

* Se incluyen dos secuencias correspondientes a SE20

Tabla 3. GBA: Frecuencia de las variantes 501Y.V1 y 501Y.V3, y las mutaciones E484K y L452R/Q por semana epidemiológica (SE) 2020-2021.

SE	Variante Gamma (P.1, Manaos)		Variante Alpha (Reino Unido)		Linaje C.37 (variante Andina)		Mutación E484K ³		Mutación L452Q/R ⁴		Total ¹
	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	Frecuencia (%)	IC 95% ²	
Hasta SE 5	-	-	0,6	<0,01-3,67	0,6	<0,01-3,7	4,8	2,3-9,4	0,6	<0,01-3,7	166
6	-	-	-	-	-	-	25,0	9,7-49,9	-	-	16
7	-	-	-	-	12,5	4,9-26,6	22,5	12,1-37,7	-	-	40
8	-	-	-	-	18,4	8,9-33,7	13,2	5,3-27,8	-	-	38
9	-	-	4,9	0,5-17,0	31,7	19,5-47,1	9,8	3,3-23,1	4,9	0,5-17,0	41
10	-	-	4,8	0,5-16,7	31,0	18,9-46,1	11,9	4,7-25,5	4,8	0,5-16,7	42
11	-	-	3,3	<0,01-18,1	23,3	11,5-41,2	26,7	13,9-44,7	6,7	0,8-22,4	30
12	10,0	3,4-23,6	7,5	1,9-20,6	55,0	39,8-69,3	2,5	<0,01-14,	5,0	0,5-17,4	40
13	6,9	0,9-23,0	31,0	17,1-49,4	37,9	22,6-56,1	3,4	<0,01-18,6	-	-	29
14	37,5	25,9-50,6	8,9	3,5-19,7	42,9	30,8-55,9	-	-	-	-	56
15	31,5	20,6-44,8	14,8	7,4-26,9	46,3	33,7-59,4	-	-	-	-	54
16	38,3	25,8-52,6	12,8	5,6-25,6	36,2	23,9-50,5	4,3	0,4-15,0	-	-	47
17	44,9	31,9-58,7	14,3	6,8-26,9	36,7	24,6-50,8	-	-	-	-	49
18	28,6	11,3-55,0	-	-	71,4	44,9-88,7	-	-	-	-	14
19*	33,3	14,9-58,5	6,7	<0,01-31,8	60,0	35,67-80,3	-	-	-	-	15

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

² El intervalo de confianza ajustado de la frecuencia se estimó mediante el método de Wald modificado (Agresti y Coull. *Am. Stat.* 1998. doi: 10.2307/2685469).

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

⁴ Se Incluyen sólo las detecciones de las mutación L452Q en forma aislada, no compatible con el linaje C.37.

* Se incluyen cinco secuencias correspondientes a SE 20.

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 3-10% 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 18/04 y el 15/05 se procesaron 15226 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, 2432 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y RdRP. Se seleccionaron un total de **128 muestras** positivas (5,3% de los positivos) 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 19/04 y el 16/05 se procesaron 2962 muestras de hisopados nasofaríngeos (HNF) provenientes de personas con sospecha de la COVID-19, de los cuales 409 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N2 y RdRp/S/Orf. Se seleccionaron un total de **34 muestras** positivas (8,3% de los positivos) 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 el GBA**.

Se estudiaron **15 casos** correspondientes a personal de salud vacunado de los **Hospitales Elizalde y Vélez en la CABA**.

En el caso de las muestras provenientes del **laboratorio del H.I.G.A Evita Lanús**, sobre un total de 1461 muestras de HNF analizadas entre el 16/4 y el 30/4 con sospecha de la COVID-19, 850 resultaron positivas, y de ellas se **seleccionaron 23** (2,7% de los positivos) al azar para ser enviadas al nodo central del Proyecto PAIS, de las cuales 18 pudieron ser secuenciadas exitosamente. Las muestras corresponden a localidades del GBA-Sur.

En el caso de las muestras provenientes del **Laboratorio del Hospital El Cruce (HEC) y el CEMET**, Sobre un total de 512 muestras de HNF analizadas entre el 19/4 y el 07/5 (SE 16-18) en los **Laboratorios del CEMET y el Hospital El Cruce (HEC)** con sospecha de la COVID-19 de las localidades de Berazategui y Hudson, 250 resultaron positivas (48.8%), se **seleccionaron al azar 15** (6 % de los positivos) para ser enviadas al nodo central del Proyecto PAIS para ser secuenciadas, de las cuales 11 pudieron ser secuenciadas exitosamente.

Se estudio un caso particular de la zona norte del GBA. Se **analizaron 14** muestras positivas obtenidas el día 27/04/2021 para SARS-CoV-2 determinadas por RT-qPCR (total de muestras enviadas 18), provenientes de pacientes atendidos en el **Municipio de Vicente López** y diagnosticados en el **Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS), CONICET-UBA (CABA)**.

En el **Laboratorio de Virología Molecular del Hospital de Blas L. Dubarry (Mercedes, PBA)**, durante el periodo comprendido entre 18/04/2021 y el 24/04/2021 se procesaron 827 muestras

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

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, Hospital Municipal Esteban Iribarne de Suipacha (PBA), Hospital Municipal de Chivilcoy, CAPS San Martín y Hospital Municipal Posadas de Saladillo. Del total de las muestras, 315 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y ORF1ab. **Se seleccionaron**, aproximadamente un 5% de dichas **muestras (15)** 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, Suipacha, Chivilcoy y Saladillo, Región Sanitaria X, PBA. **Del total de las 15 seleccionadas, 11 muestras** fueron amplificadas satisfactoriamente.

En la Unidad COVID del **Laboratorio de Diagnóstico de la Universidad Nacional de Hurlingham** (Municipio de Hurlingham, PBA), durante el período comprendido entre 17/04/2021 y el 28/04/2021 se procesaron 1455 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. Del total de las muestras, 985 resultaron positivas para SARS-CoV-2 a través de qRT-PCR para los genes N y ORF1ab. **Se seleccionaron** aproximadamente un 4% de dichas **muestras (44)** en base a sus cargas virales traducidas en valores de Ct menores a 20 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, Merlo, Pablo Podestá, Villa León y Moreno, Región Sanitaria VII, PBA. **Las 44 muestras seleccionadas** fueron amplificadas satisfactoriamente.

Para el caso de las muestras provenientes de **Junín, provincia de Buenos Aires**. Sobre un total de 874 muestras de HNF analizadas entre el 16/4 y el 23/4 en el LABORATORIO CIBA de la localidad de Junín con sospecha de la COVID-19, 212 resultaron positivas (24,2% de positividad), y de ellas se **seleccionaron 14** (6,6%) al azar para ser enviadas al nodo central del Proyecto PAIS y pudieron ser secuenciadas exitosamente.

Para el caso de las muestras provenientes de la provincia de **Entre Ríos**, se analizaron muestras procedentes de la localidad de Concepción del **Uruguay y de Basavilbaso**. Sobre Un Total De 343 Muestras De HNF Analizadas Entre El 10/5 Y El 15/5 En El **Laboratorio de Campaña del INTA de Concepción del Uruguay** en conjunto con el laboratorio de Virología del HOSPITAL JJ URQUIZA- Concepción del Uruguay-ENTRE RIOS con sospecha de la COVID-19 de las localidades de Concepción del Uruguay (N=258) y Basavilbaso (N=85), 143 resultaron positivas (55%) en la ciudad de Concepción del Uruguay y 67 (79%) en la localidad de Basavilbaso, y de ellas **se seleccionaron** al azar **15** (10.5% de los positivos) para la primera localidad y **10** (14.9% de los positivos) de Basavilbaso para ser enviadas al nodo central del Proyecto PAIS donde pudieron ser secuenciadas exitosamente.

Para el caso de las muestras provenientes de la provincia de **Córdoba** en el caso puntual del análisis de los genomas completos: se procesaron un total de **24 muestras** correspondientes a un muestreo aleatorio de casos positivos para SARS-CoV-2, determinados por RT-qPCR en el **Laboratorio Central, Ministerio de Salud la provincia de Córdoba**, en el periodo comprendido entre el 18/04 y el 12/05. Las muestras correspondieron a las siguientes localidades, Córdoba Capital (n=9), Villa Carlos Paz (n=5), Río Tercero (n=7), Oliva (n=1) y Villa del Rosario (n=1).

Para el caso de las muestras provenientes de la secuenciación parcial de *Spike* de la provincia de **Córdoba**: se analizaron **6 muestras** positivas para SARS-CoV-2, determinados por RT-qPCR en el **Laboratorio Central, Ministerio de Salud la provincia de Córdoba**, obtenidas en el periodo entre 12/04 y 06/05, dos correspondientes a casos de interés epidemiológico, y cuatro con antecedente de viaje a Brasil, Punta Cana, México y Paraguay.

Para el caso de las muestras provenientes de **Neuquén**: se analizaron dos períodos. El primero corresponde al período entre 26/04 y 30/04, el **Laboratorio Central de Neuquén, Ministerio de Salud de la provincia de Neuquén** recibió 2173 muestras para diagnóstico de SARS-CoV-2, de ellas 273 (12,6% positividad) se diagnosticaron como positivas por RT-qPCR. De las mismas se seleccionaron **13 muestras** (4,8%) al azar sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros para ser secuenciadas (3 de Neuquén, 3 de San Martín de los Andes, 2 de Plottier, 2 de Aluminé, 1 de Centenario, 1 de Cutral Có y 1 de Chos Malal). El segundo periodo analizado comprende entre el 9/05 y el 13/04, el **Laboratorio Central de Neuquén, Ministerio de Salud de la provincia de Neuquén** recibió 3068 muestras para diagnóstico de SARS-CoV-2, de ellas 567 (18,5% positividad) se diagnosticaron como positivas por RT-qPCR. De las mismas se seleccionaron **23 muestras** (4,0%) al azar sin antecedente de viaje o contacto estrecho con viajeros para ser secuenciadas (6 de Neuquén, 2 de San Martín de los Andes, 2 de Plottier, 2 de Zapala, 1 de Villa la Angostura, 1 de Loncopué, 1 de El Chañar, 1 de Las Ovejas, 1 de Buta Ranquil, 1 de Tricao Malal, 1 de Centenario, 1 de Senillosa, 1 de Cutral Có, 1 de Junín de los Andes y 1 de Chos Malal).

En el caso de las muestras provenientes de la provincia de **Santa Fe**: se analizaron **24 casos** de muestras positivas para SARS-CoV-2, determinados por RT-qPCR en el **Laboratorio Central de Santa Fe y el Hospital Jaime Ferre-Rafaela** provenientes de localidades de la región centro y Norte de Santa Fe (5 muestras de la ciudad de Santa Fe, 9 de Rafaela, 1 de Carlos Pellegrini, 1 de Esperanza, 1 de San Guillermo, 1 de Arrufó, 1 de Gobernador Crespo, 1 de San Cristóbal, 1 de Sastre, 1 de Santo Domingo, 1 de Santo Tomé y 1 de Laguna Paiva) obtenidas en el periodo entre 02/04 y 17/04. De estas muestras, 4 corresponden a muestras de la ciudad de Santa Fe en las cuales no se detectó amplificación del gen S al realizar la detección con el kit TaqPath® de Applied Biosystems (siendo un indicio de que corresponde al linaje B.1.1.7).

Estrategia de secuenciación empleada:

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

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

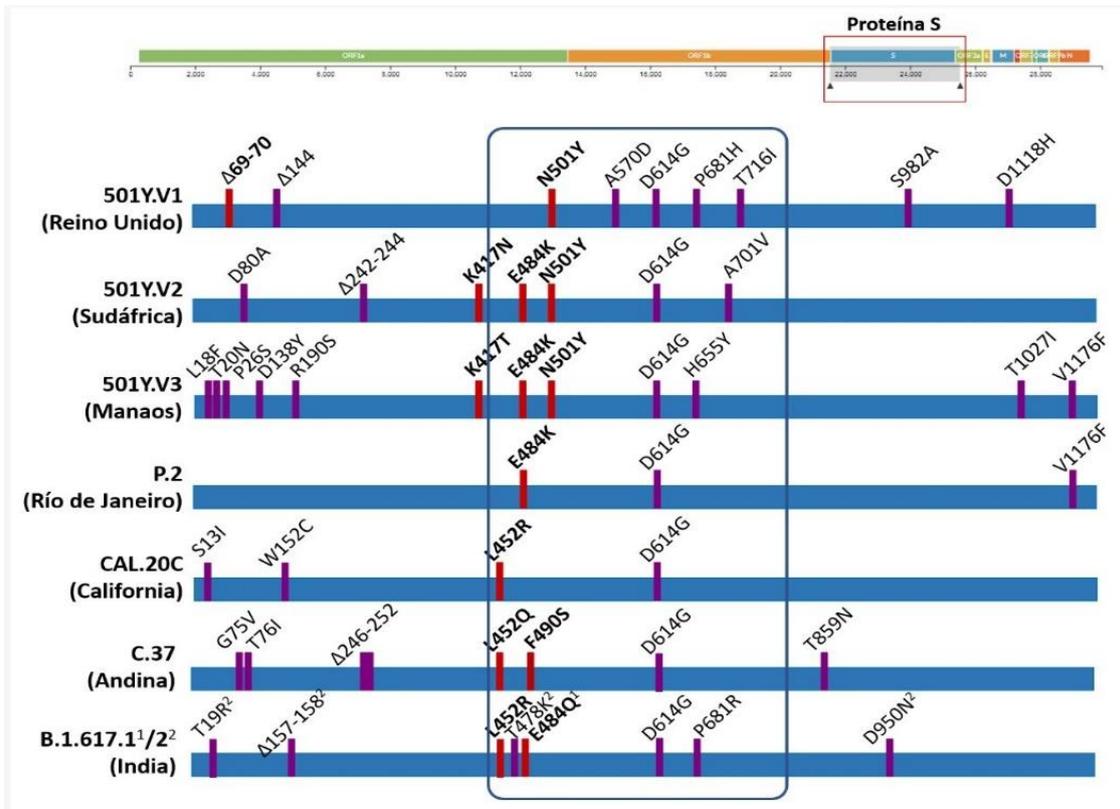


Figura 6. Representación de los cambios aminoacídicos en el gen S de SARS-CoV-2 característicos de algunas de las variantes de interés epidemiológico. Los cambios indicados en rojo corresponden a los de mayor impacto potencial sobre la biología viral o la neutralización por anticuerpos. Las mutaciones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

Análisis filogenético:

Las secuencias de Argentina de la variante Gamma (linaje P.1, Manaos) (fueron analizadas junto con las secuencias de mayor similitud -medidas desde el mejor score de alineamiento por BLAST contra la base GISAID al 02/06/2021, 5 hits por secuencia incógnita-. Además, se incluyeron secuencias de referencia del linaje bajo análisis y del linaje basal B.1.1.28. El alineamiento se realizó con el programa MAFFT (<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>) con parámetros por default. El modelo evolutivo apropiado se seleccionó con ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017, <https://doi.org/10.1038/nmeth.4285>) de acuerdo con criterio de Información Bayesiano y el análisis filogenético se realizó por Máxima Verosimilitud con el programa IQ-TREE v. 2.1.2 COVID-edition (Minh y col., 2020, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>). Se utilizaron los métodos de SH-like approximate likelihood ratio test (1000 réplicas) (Guindon et al., 2010, <https://doi.org/10.1093/sysbio/syq010>) y Ultrafast bootstrap Approximation (1000 réplicas) (Hoang y col., 2018, <https://doi.org/10.1093/molbev/msx281>) para evaluar la confiabilidad de los agrupamientos.

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 Castelar (Hurlingham, PBA): María Inés Gismondi, María José Dus Santos, Paula del Carmen Fernandez, Marianne Muñoz, Andrea Puebla, Guido König, Sofía Bengoa Luoni y Marco Cacciabue.

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

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

Nodo de secuenciación Neuquén: Laboratorio Central de Neuquén (Ministerio de Salud) (Provincia de Neuquén): Melina Leonor Mazzeo; Luis Alfredo Pianciola; Ailen Fernández.

Nodo de secuenciación Laboratorio Central de Córdoba (Ministerio de Salud, provincia de Córdoba): Gabriela Barbas; Gonzalo Castro. **Instituto de Virología “Dr.J.M.Vanella” Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (provincia de Córdoba):** Viviana Ré, María Belen Pisano

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, Jéscica Galeano, Florencia Rodríguez, Florencia Funez, Andrea Fernández, Karina Polanski.

Laboratorio de Hospital El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner y Centro de Medicina Traslacional CEMET (Florencio Varela, provincia de Buenos Aires): Marilina Rahhal, Martin Zubieta.

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

Laboratorio de Diagnóstico-UNIDAD COVID- Universidad Nacional de Hurlingham (Hurlingham, BA): María José Dus Santos, Marina Mozgovej, Marcela Pilloff, Adriana Fernández Souto, Natalia Calienni, Marisa Lorenzo, Angélica M Ramirez, David Ybarra, Pablo Raies, Juan Manuel Velazquez, Blanc Daiana Sofia, Cristina Belén Serrano, Daniela Vega, Sabrina Amalfi,

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

Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas, UNNOBA (Junín, provincia de Buenos Aires): Carolina Cristina; Laura Alaniz; Virginia Pasquinelli; Laura Palumbo; InaSevic; Rodrigo Hernández del Pin; Fiorella Spinelli; Gianina Demarchi; Daiana Vitale; Antonella Icardi; Chiara Cassarini; Paolo Rosales; Sofia Perrone; Nadia Bonadeo; Sofia Valla; Agustina Chimento; Alejandro Moroni; Micaela Castro; Alejandra Fernández; Angela Barbero; Laureano Español; Lorenzo Morro; atalia Menite; Gastón Villafañe; Lucía Romano; María Gracia Balbi; Alejandra Brandone y Natalí Bagnis.

Laboratorio de Virología del Hospital JJ Urquiza (Concepción del Uruguay, Entre Ríos): Manuel Arca, Agustina Bonnet, Florencia Rojas, Marlene Giraldes, Alejandra Lezica, Florencia Rojas, Jessica Carrocino, Luis Fick, Magalí Rolleri, Betiana Paucar, Florencia Garelli, Sabrina Cerutti, Fernando Gadea, Facundo Punzi, Francisco Arca, Anabella Gimenez, Florencia Rodríguez.

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

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

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

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

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

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, Maria Laura Sueiro, Aldana Claps, Laura Bressan, Federico José Torres, Julián Chamorro, Julieta Gondolessi, Marisa Lorena Gómez, Belen Carolina Diaz, Daiana Rosales, Florencia Alegre, Natalia Zamora, Emilce osaba, Eugenia Paez

Fondos:

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

REFERENCIAS:

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

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

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

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

Romero y col., 2021. Novel sublineage within B.1.1.1 currently expanding in Peru and Chile, with a convergent deletion in the ORF1a gene (Δ 3675-3677) and a novel deletion in the *Spike* gene (Δ 246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, T859N). <https://virological.org/t/novel-sublineage-within-b-1-1-1-currently-expanding-in-peru-and-chile-with-a-convergent-deletion-in-the-orf1a-gene-3675-3677-and-a-novel-deletion-in-the-Spike-gene-246-252-g75v-t76i-l452q-f490s-t859n/685>

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

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

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