

Reporte nº 24 – Provincias de Tierra del Fuego y Mendoza – 2/07/21

Análisis de la PRIMERA OLA en las provincias de Tierra del Fuego y Mendoza: Caracterización genómica de SARS-CoV-2 de pacientes con diagnóstico de la COVID-19 entre junio y noviembre de 2020 y casos de Tierra del Fuego de enero y febrero de 2021.

RESUMEN

Se realizó la secuenciación de genomas completos de SARS-CoV-2 a partir de 59 muestras; 32 correspondientes a la provincia de Tierra del Fuego (período comprendido entre jul/2020 y feb/2021) y 27 pertenecientes a la provincia de Mendoza (período comprendido entre jun/2020 y nov/2020). En Tierra del fuego, las secuencias obtenidas fueron asignadas a 4 linajes: B.1.499 (81,3%); N.3 (12,5%); B.1.1 (3,1%) y C.11 (3,1%). Entre las muestras que se analizaron de la provincia de Mendoza se identificaron dos linajes: C.26 (74,1%) y B.1.499 (25,9%). En ninguno de los dos territorios en el período analizado se detectaron las variantes declaradas de interés o de preocupación global. En TDF, el brote de la Ciudad de Río Grande iniciado en julio de 2020 con pico en agosto de 2020 estaría probablemente asociado mayoritariamente a un única introducción del linaje B.1.499. Por el contrario, el brote de la ciudad de Ushuaia iniciado en septiembre de 2020 con pico en noviembre de 2020 estaría asociado a múltiples introducciones, al menos una de ellas asociada al primer brote registrado en la provincia de TDF entre marzo y mayo de 2020.

Para el caso de Mendoza se detectaron al menos dos introducciones a la provincia. Una del linaje B.1.499 y una del linaje C.26. Ambos linajes han circulado desde comienzos de la primera ola en la provincia y se han detectado hasta el último mes analizado mostrando una circulación viral sostenida en distintas regiones de la provincia. A su vez,

para el linaje mayoritario C.26 se observó una asociación con casos reportados en otros distritos (CABA y Neuquén) e incluso en otro país (Chile), lo que indica cadenas de transmisión comunes por fuera de la provincia y del país.

Análisis de la provincia de Tierra del Fuego

En esta segunda etapa del trabajo se buscó identificar si hubo nuevas introducciones de linajes genéticos a la provincia (posteriores al estudio anterior, Reporte N°2 Proyecto PAIS) y determinar si continuaron circulando linajes correspondientes al primer brote de la COVID-19 (marzo-mayo 2020). Por otro lado, se incluyeron muestras de enero y febrero de 2021 para determinar si en este período hubo circulación de VOC y VOI del SARS-CoV-2 características de la segunda ola en nuestro país. Por lo tanto, el análisis de esta etapa corresponde al periodo comprendido entre el 3 de **Julio 2020 y el 13 de febrero de 2021.**

Contexto Epidemiológico del SARS-CoV-2 en Tierra del Fuego

La situación epidemiológica del virus SARS-CoV-2 en Tierra del Fuego entre marzo y julio del 2020 (primer brote) correspondió mayoritariamente a una circulación viral en clusters bien definidos con identificación de los nexos epidemiológicos de cada grupo. Sobre un total de 136 casos, se lograron identificar 12 clusters epidemiológicos y un grupo de 14 personas para las cuales no fue posible establecer un nexo epidemiológico claro. El registro epidemiológico muestra que durante las dos primeras semanas de junio de 2020 no se registraron nuevos casos confirmados, sugiriendo que se había controlado la transmisión dentro de los cluster determinados en la ciudad de Ushuaia y de Río Grande. Los resultados de la secuenciación genómica de las muestras correspondientes a este periodo se informan en el Reporte N° 2 del Proyecto PAIS.

Circulación del SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio 07/2020-02/2021

En el periodo comprendido entre 07/2020 y 02/2021, se registraron 13.154 casos de SARS-CoV-2 en la ciudad de Río Grande, un total de 9.016 casos en la ciudad de Ushuaia y 410 casos en la ciudad de Tolhuin, confirmados por técnicas de PCR-real time y pruebas rápidas de detección de antígenos realizadas sobre muestras nasofaríngeas.

En la semana epidemiológica 29 (SE-29; 07/2020), la ciudad de Río Grande registró un aumento de casos de SARS-CoV-2, identificándose un potencial caso índice el 17/07/2020 con nexo de viaje a la CABA. Esa semana se identificaron casos relacionados con un evento deportivo y desde entonces se estableció la circulación comunitaria del virus en dicha ciudad. En la SE-42 (10/2020), se registró el pico de casos con 1.434 casos confirmados, luego comenzó un descenso de estos hasta la SE-51 con un registro de 125 casos (12/2020). Entre las SE-52 de 2020 y la SE-8 del 2021 se observó un aumento de casos con un pico secundario en la SE-1 de 2021 con tendencia al descenso en la cantidad de casos confirmados hasta la SE-10/2021 (Figura 1).

En la ciudad de Ushuaia, a partir de la SE-27/2020 (junio/julio) se registraron 3 casos provenientes de la CABA que fueron aparentemente contenidos. En la SE-29/2020 se notificaron 57 casos detectados en la tripulación de un buque pesquero. Algunos miembros de la tripulación habían compartido vuelo con un caso confirmado el 26/05 (que había sido secuenciado e informado en el Reporte N°2, hCoV/Argentina/PAIS-D0028/2020). Entre las SE-30/2020 y SE-36/2020, se registraron casos aislados con nexo de viaje a Río Grande (donde había circulación viral comunitaria) y otros sin nexo. A partir de la SE-38/2020 se registró un aumento de casos en forma exponencial estableciéndose la circulación comunitaria del virus también en la ciudad de Ushuaia. En la SE-43/2020 se registró el pico de casos con 788 confirmados. Luego comenzó un descenso hasta la SE-50 (12/2020) con un registro de 251 casos confirmados.

Entre las SE-51 de 2020 y la SE-8 de 2021, se registró un aumento de casos con un pico en la SE-1/2021 al igual que en la ciudad de Río Grande (Figura 1). En ambas ciudades se detectaron introducciones de casos con nexo de viaje aéreo a la CABA.

La curva epidemiológica de la Figura 1 muestra que en la ciudad de Tolhuin se registró un caso (con nexo epidemiológico por viaje a Río Grande) en la SE-31/2020, permaneciendo sin circulación de SARS-CoV-2 hasta la SE-39/2020, cuando se inicia una cadena de contagios que llega a un pico en la SE-52/2020, para luego descender presentando una baja cantidad de casos hasta la finalización del período estudiado .

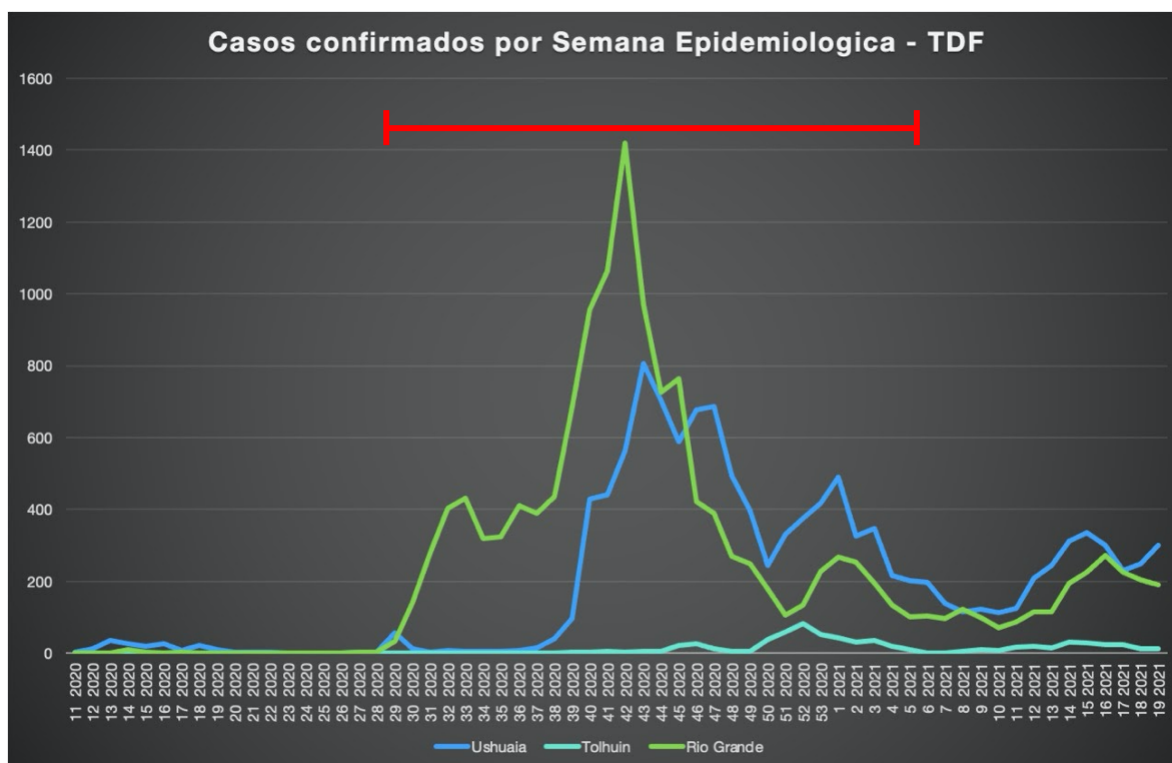


Figura 1. Casos confirmados por semana epidemiológica en las distintas localidades de TDF. La barra roja indica el periodo comprendido por el muestreo que se analiza en este reporte.

Contexto Epidemiológico del SARS-CoV-2 en Mendoza:

El Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza reportó que desde que se detectaron los primeros casos de la COVID-19 en marzo de 2020 hasta el 5 de noviembre del mismo año, se confirmaron un total de 48.208 casos, con 28.557 recuperados y 849 fallecidos en toda la provincia. Hasta el 8 de agosto del 2020 sólo se habían confirmado en toda la provincia un total de 2.230 casos, siendo la región Metropolitana la más afectada con 2.018 casos confirmados. Durante ese periodo hubo un pequeño número de casos positivos entre el 21/3 y el 11/4 (N=69) que luego disminuyó hasta el 27/6 aproximadamente donde los casos comenzaron a aumentar nuevamente. En el mes de octubre de 2020 se registra el pico de casos, cuando se reportaron un total de 23.087 casos (1/10 al 05/11), para luego comenzar un descenso progresivo hacia el final del año.

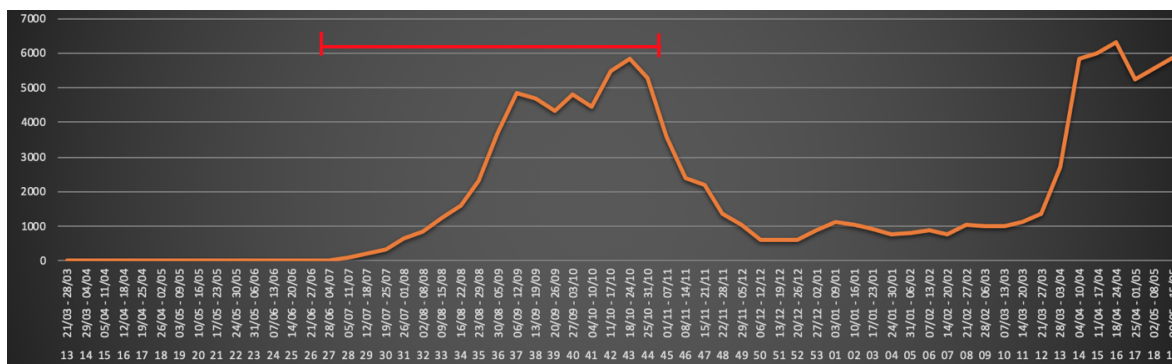


Figura 2. Casos confirmados por fecha y semana epidemiológica en la provincia de Mendoza. La barra indica el periodo de muestreo que se analiza en este reporte. Datos del Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza.

Descripción del muestreo en Tierra del Fuego:

A fin de realizar un muestreo representativo a lo largo del período de estudio (07/2020-02/2021), se seleccionaron casos confirmados de SARS-CoV-2 por mes y por ciudad (Río Grande, Ushuaia y Tolhuin) de acuerdo con la situación epidemiológica en cada una de éstas (Tabla 1). Entre los casos seleccionados se incluyeron los primeros casos de julio indicados como probables casos índices. También se incluyó un caso de re-infección que se registró en Ushuaia.

Todas las muestras que se analizaron corresponden a extractos de ARN obtenidos de hisopados nasofaríngeos confirmados para Covid-19 por la técnica de referencia de RT-PCR en tiempo real y que cumplían con el requisito de tener una carga viral medida en valores de Ct por debajo de 30.

	Ushuaia	Río Grande	Tolhuin	
jul-20	4	4	0	
ago-20	1	3	0	
sep-20	3	0	1	
oct-20	3	3	1	
nov-20	0	0	1	
ene-21	1	2	0	
feb-21	3	2	0	
Total	15	14	3	32

Tabla 1. Número de casos seleccionados por Localidad, durante el período bajo estudio.

Descripción del muestreo en Mendoza:

El periodo de análisis comprendió entre el 29 de junio y el 2 de noviembre del 2020 (Tabla 2). Se estudiaron dos momentos de la primera ola de COVID-19 en la provincia. El primero abarca el comienzo del brote en la provincia con el objeto de estudiar las introducciones a la misma y el segundo el mes de mayor número de casos positivos del 2020.

	San Martín	Luján de Cuyo	Maipú	Godoy Cruz	Guaymallén	Rivadavia	
jun-20	-	1	-	-	-	-	
jul-20	-	5	-	2	1	-	
oct-20	3	1	4	3	-	6	
nov-20	1	-	-	-	-	-	
Total	4	7	4	5	1	6	27

Tabla 2. Número de casos seleccionados por localidad durante el período bajo estudio.

Resultados obtenidos

Se obtuvieron un total **de 59** secuencias de genomas completos de SARS-CoV-2 (profundidad promedio ~685 X) provenientes de muestras clínicas de pacientes con la Covid-19, pertenecientes a las provincias de Tierra del Fuego (32) y Mendoza (27). Estas secuencias fueron subidas a la base de datos internacional GISAID.

Distribución de linajes y análisis filogenético general de las secuencias de SARS-CoV-2

Para la asignación rápida de linajes se utilizaron los programas Pangolin COVID-19 Lineage Assigner (<https://pangolin.cog-uk.io/>) y Covidex (<https://sourceforge.net/projects/covidex/>), desarrollada por el Dr. Marco Cacciabue integrante del Nodo Bioinformático del Consorcio. Ambas herramientas permiten determinar el linaje a través de la identificación de patrones complejos mediante *machine learning*. En Tierra del fuego, las secuencias obtenidas fueron asignadas a 4 linajes: B.1.499 (81,3%); N.3 (12,5%); B.1.1 (3,1%) y C.11 (3,1%). Entre las muestras que se analizaron de la provincia de Mendoza se identificaron dos linajes: C.26 (74,1%) y B.1.499 (25,9%) (Figura 3). Las secuencias obtenidas fueron analizadas filogenéticamente junto con todas las secuencias de Argentina y secuencias de referencia de distintos linajes de otras partes del mundo (Figura 4).

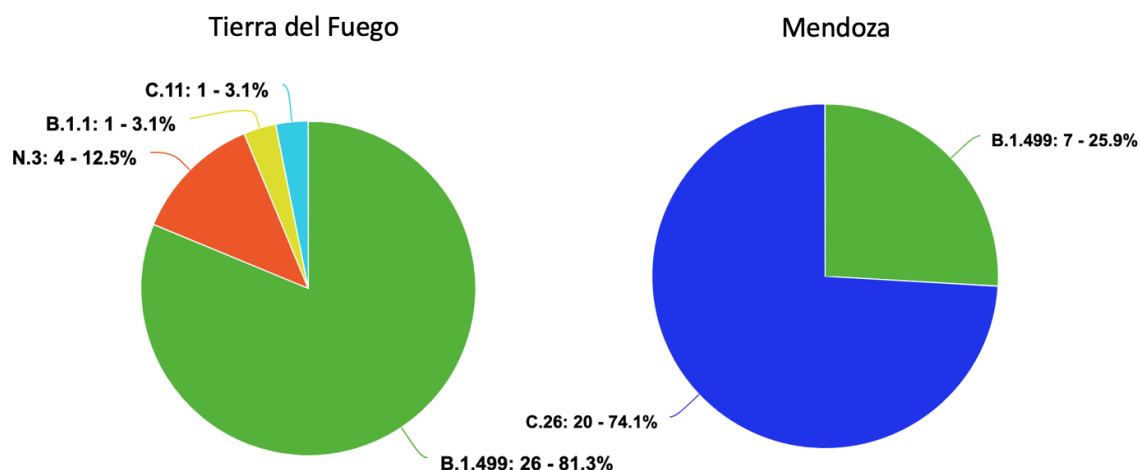


Figura 3. Distribución de Linajes de SARS-CoV-2 hallados en las provincias de Tierra del Fuego y Mendoza. Se indica número de secuencias y porcentaje del total para cada linaje.

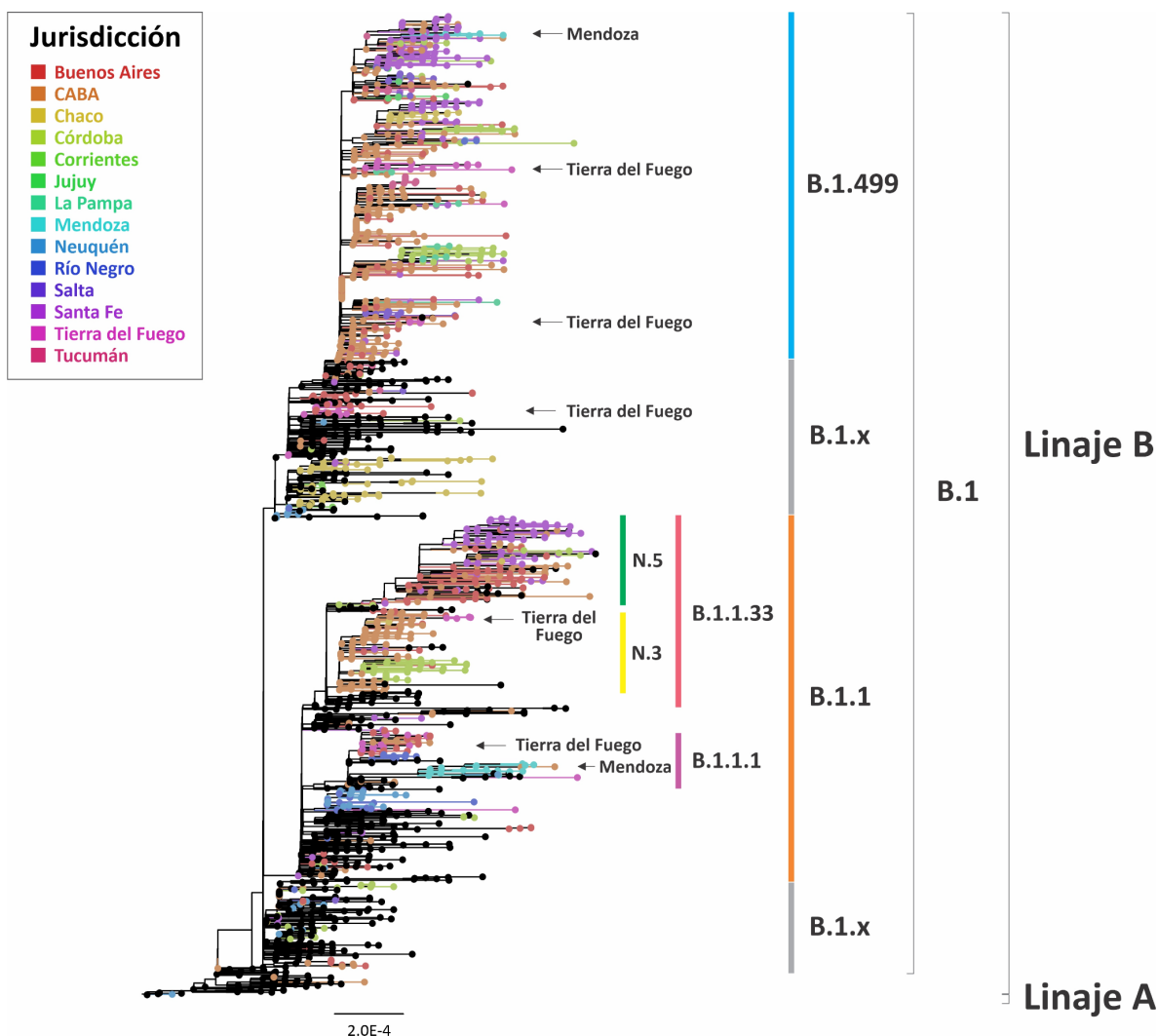


Figura 4. Árbol filogenético de secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 provenientes de distintas jurisdicciones de Argentina. Se indican con flechas los principales grupos de secuencias de Tierra del fuego y Mendoza. Se agradece a todos los autores y administradores de la base de datos GISAID, cuya información permitió realizar este análisis en forma integral.

Análisis filogenético de linajes individuales en TDF

Linaje B.1.499

La mayoría de las secuencias de TDF pertenecieron a este linaje (81,25%; 26 casos), para el que se observaron al menos cuatro introducciones independientes en la provincia (Figura 5, a-d). Dos corresponden a casos aislados y dos a grupos monofiléticos que se describen a continuación:

- a) Una secuencia de Ushuaia (PAIS-D0063) del 03/07/20 con antecedente de viaje a la CABA. La misma se asocia filogenéticamente a secuencias de CABA y PBA, lo que podría dar indicios de su origen.
- b) Grupo monofilético conformado por 19 secuencias. Este grupo se asoció con secuencias del AMBA. En la provincia se distribuyen de la siguiente manera:
 - Río Grande: 12 secuencias del 17/07/20 al 02/02/2021. Incluye potencial primer caso de Río Grande asociado a un viaje a Buenos Aires (PAIS-D0065). Las restantes 11 secuencias no tienen nexo epidemiológico conocido (PAIS-D0066, 67, 71, 72, 74, 79, 80, 81, 91, 92, 94).
 - Ushuaia: 6 secuencias del 24/07/2020 al 13/02/2021. Incluye 3 secuencias de julio/agosto provenientes de individuos con antecedente de viaje a Río Grande (PAIS-D0068, 69, 73), entre las cuales uno es personal de salud de Ushuaia, que viajó a Río Grande como refuerzo para brindar atención sanitaria; una en el inicio del segundo brote de Ushuaia (16/09/20, PAIS-D0077); y dos muestras de transmisión comunitaria de febrero de 2021 (PAIS-D0088, 90).
 - Tolhuin: 1 secuencia (PAIS-D0078) del 02/09/2020, de un individuo con antecedente de viaje e internación en Río Grande.

- c) Una secuencia de Ushuaia (PAIS-D0089) del 13/02/20 de un individuo sin antecedente de viaje. La misma se asocia filogenéticamente con secuencias provenientes de Santa Rosa, La Pampa.
- d) Grupo monofilético conformado por 5 secuencias. Filogenéticamente aparecen como derivadas de un caso del primer brote ocurrido en la ciudad de Ushuaia con antecedente de viaje a Bs As (PAIS-D0028 del 26/05/20). A continuación, se describen los 5 casos según orden cronológico:
 - Una secuencia correspondiente a un tripulante de buque pesquero del 11/07/2020 (PAIS-D0064).
 - Dos secuencias de Ushuaia, una de inicio de brote del 16/09/2020 (PAIS-D0076), otra sin nexo epidemiológico del 16/10/2020 (PAIS-D0083).
 - Dos secuencias sin nexo epidemiológico de Tolhuin, del 31/10/2020 y del 02/11/2020 (PAIS-D0085 y PAIS-D0086).

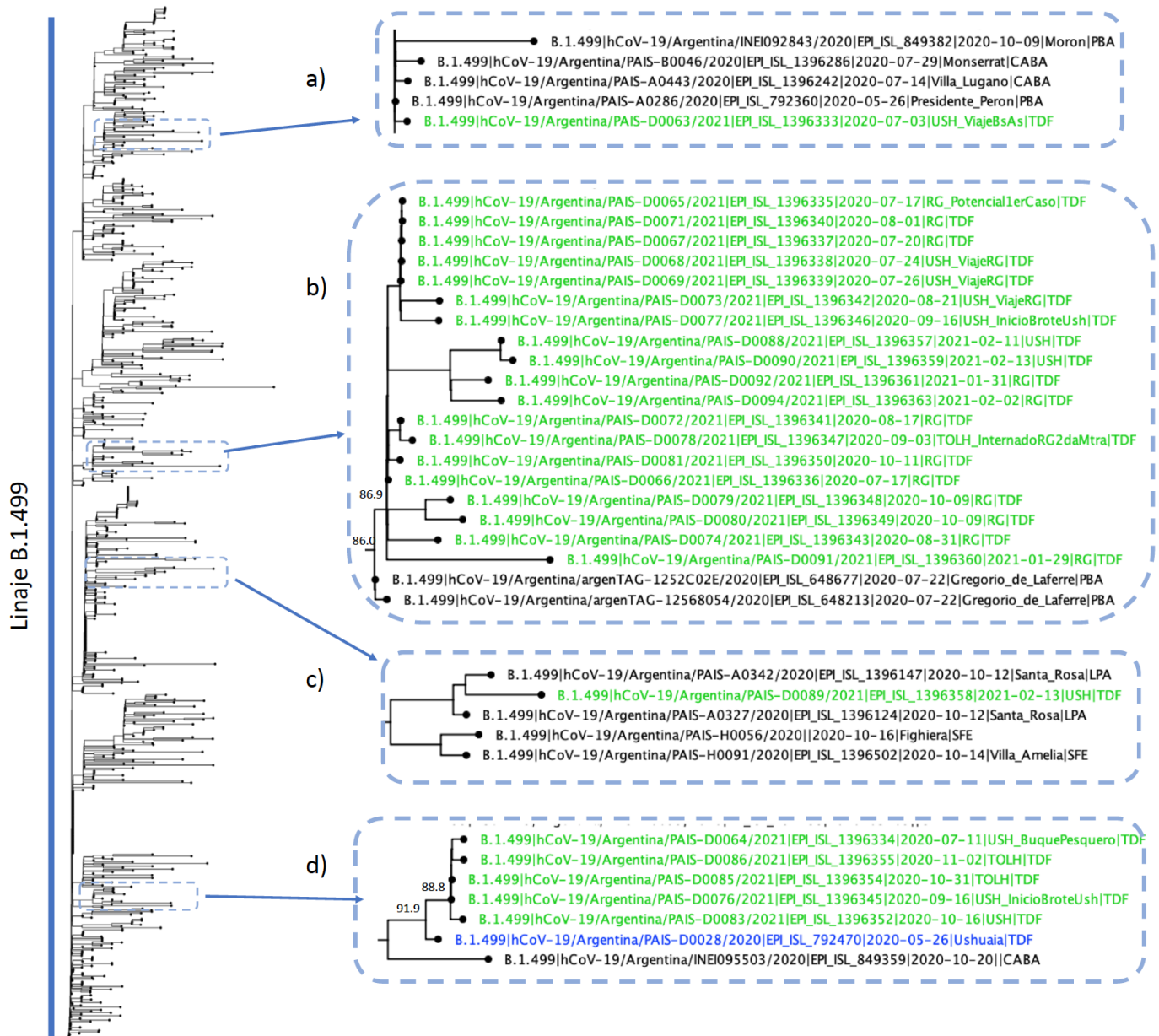


Figura 5. Análisis filogenético del linaje B.1.499. Se amplían los cuatro clados (a-d) que incluyen secuencias de Tierra del Fuego. En verde se indican los aislamientos correspondientes al segundo brote de Tierra del Fuego; en azul una secuencia del primer brote de Tierra del fuego; en negro el resto del país.

Linaje B.1.1

Este linaje se encontró en una secuencia (PAIS-D0062) perteneciente a un caso de Río Grande del 03/07/20 con antecedente de viaje al Gral. Roca, provincia de Río Negro. La misma se asocia filogenéticamente a secuencias de Neuquén y Río Negro por lo que posiblemente tengan un origen común.



Figura 6. Segmento del árbol filogenético del linaje B.1.1 que contiene la secuencia PAIS-D0062 (en verde) correspondiente a un paciente de Río Grande con antecedentes de viaje a General Roca, provincia de Río Negro.

Linaje N.3

Este linaje se encontró en 4 secuencias de la ciudad de Ushuaia. Filogenéticamente se asocian a secuencias que circularon en CABA.

- 14/09/2020, inicio de brote en Ushuaia, PAIS-D0075
- 16/10/2020, sin nexa epidemiológico/reinfección, PAIS-D0082
- 17/10/2020, sin nexa epidemiológico, PAIS-D0084
- 26/01/2021, sin nexa epidemiológico, PAIS-D0086

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA
DE SARS-CoV-2



Figura 7. Clado del linaje N.3 que contiene secuencias de Tierra del Fuego (en verde).

Linaje C.11

Este linaje incluye una única secuencia de Río Grande (PAIS-D0093) del 02/02/21 con antecedente de viaje a Chile. Su asociación filogenética, con alto soporte estadístico a secuencias de Chile, permite corroborar el origen de la infección. El linaje C.11 es característico del país trasandino.



Figura 8. Clado del linaje C.11 que contiene la secuencia PAIS-D0093 (en verde) correspondiente a un paciente de Río Grande con antecedente de viaje a Chile.

Análisis filogenético de linajes individuales en Mendoza

B.1.499

En este linaje se encuentran 7 secuencias que forman un grupo monofilético, mostrando una única introducción de este linaje a la provincia. La secuencia más antigua es del 11 de julio de Guaymallén. El resto de las muestras son de octubre y provienen de Rivadavia, Palmira, Maipú y Godoy Cruz. En base a estos datos, podríamos sugerir una única introducción del linaje B.1.499 de Mendoza, que permaneció circulando hasta al menos el mes de octubre del 2020. Este grupo además presentó grupos internos de moderado soporte que sugieren procesos de diversificación dentro de la provincia.

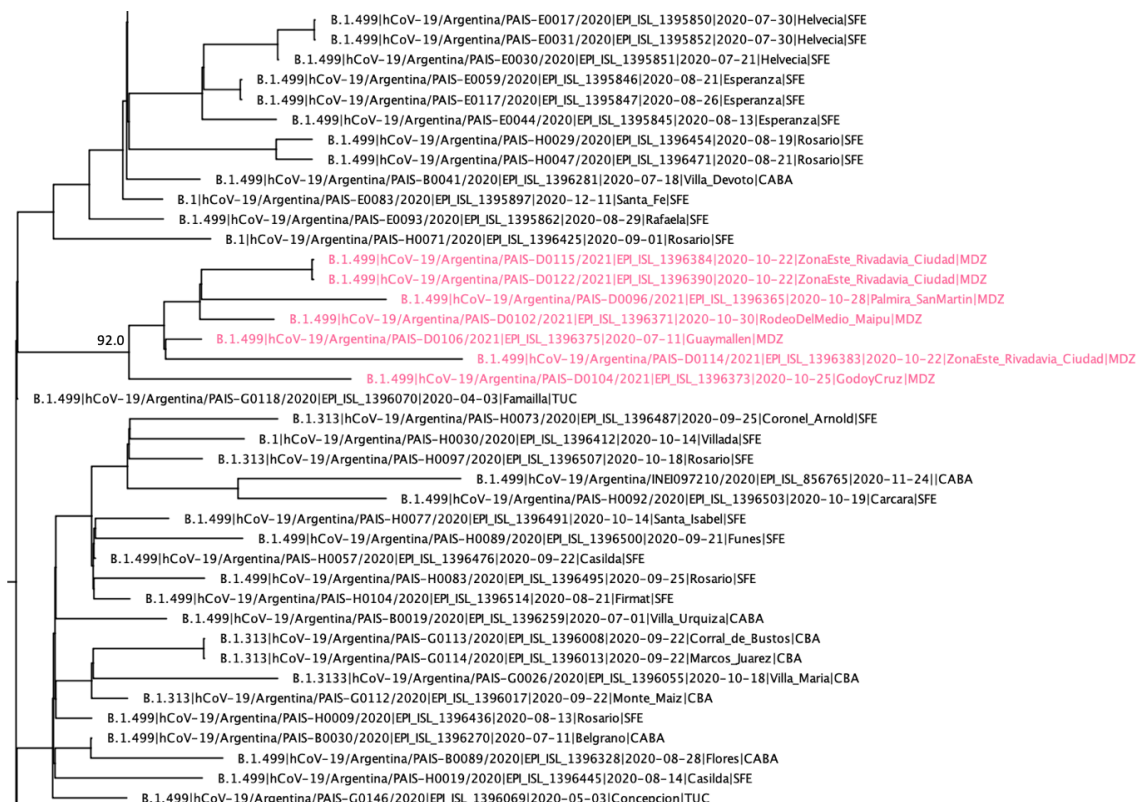


Figura 9. Segmento del árbol filogenético del linaje B.1.499 que contiene secuencias de la provincia de Mendoza (en color).

C.26

Las secuencias de Mendoza de este linaje (20 secuencias) forman un grupo parafilético (Figura 10). La más antigua es del 29 de junio de Luján de Cuyo. El resto de las secuencias son de julio y octubre principalmente y provienen de Luján de Cuyo, Godoy Cruz, Maipú, Rivadavia y San Martín. Dentro de este grupo se observan varios subgrupos monofiléticos con alto soporte que reflejan tanto la dispersión del virus en una misma localidad, como la propagación del mismo entre diferentes localidades de la provincia. Por ejemplo, se encuentra uno formado por tres secuencias de Luján de Cuyo y Godoy Cruz, que tienen, a su vez, un ancestro común con otro clado de alto soporte con secuencias de Chile y Las Ovejas (norte de Neuquén). Las secuencias de la base de datos que aparecen asociadas a este grupo son de CABA (diciembre), Chile (septiembre) y Neuquén (agosto).



Figura 10. Segmento del árbol filogenético del linaje C.26 que contiene secuencias de Mendoza (en color).

Detalle de las sustituciones no sinónimas en los genomas obtenidos de muestras de Tierra del Fuego y Mendoza

Los análisis se focalizaron en el gen de la proteína de superficie *Spike* (S) del SARS-CoV-2 por su importancia biológica en la infección, transmisión, tratamiento e impacto en la vacunación (Tabla 3). Las sustituciones no sinónimas respecto de la secuencia de referencia hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 se determinaron mediante inspección visual utilizando el programa UGENE. La más llamativa es la mutación S477N, ya que se encuentra en el dominio RBM (*receptor binding motif*) de la proteína *Spike* y por lo tanto podría alterar la interacción con el receptor celular. Esta mutación está presente en cuatro secuencias de TDF del linaje B.1.499, las cuales forman un clado monofilético con alto soporte de bootstrap que se encuentra anidado en el clado b de la Figura 3 (ver también Figura 11). Las cuatro muestras son de enero/febrero de 2021 y tomadas a partir de casos de transmisión comunitaria, dos de Ushuaia y dos de Río Grande. A nivel mundial esta mutación se encontró en el 3,9% de todas las muestras con secuencia del gen de la proteína *Spike* en 83 países. Esta mutación puede o no estar asociada a VOC y VOI y por lo tanto es importante monitorear su evolución y propagación en el futuro. La mutación C1248F es también compartida por varias secuencias correspondientes casos del inicio del brote en Río Grande y Ushuaia, pero no se encuentra en secuencias más actuales (Figura 11).

Tabla 3. Los casilleros azules indican las mutaciones en el gen de la proteína *Spike* que se encontraron en las distintas secuencias.

Sample	Lineage	Provincia	H49Y	T95I	K202R	T307I	S477N	D614G	A626S	M740I	A924V	I934V	T941I	C1248F
PAIS-D0062	B.1	TDF												
PAIS-D0063	B.1.499	TDF												
PAIS-D0064	B.1.499	TDF												
PAIS-D0065	B.1.499	TDF												
PAIS-D0066	B.1.499	TDF												
PAIS-D0067	B.1.499	TDF												
PAIS-D0068	B.1.499	TDF												
PAIS-D0069	B.1.499	TDF												
PAIS-D0071	B.1.499	TDF												
PAIS-D0072	B.1.499	TDF												
PAIS-D0073	B.1.499	TDF												
PAIS-D0074	B.1.499	TDF												
PAIS-D0076	B.1.499	TDF												
PAIS-D0077	B.1.499	TDF												
PAIS-D0078	B.1.499	TDF												
PAIS-D0079	B.1.499	TDF												
PAIS-D0080	B.1.499	TDF												
PAIS-D0081	B.1.499	TDF												
PAIS-D0083	B.1.499	TDF												
PAIS-D0085	B.1.499	TDF												
PAIS-D0086	B.1.499	TDF												
PAIS-D0088	B.1.499	TDF												
PAIS-D0089	B.1.499	TDF												
PAIS-D0090	B.1.499	TDF												
PAIS-D0091	B.1.499	TDF												
PAIS-D0092	B.1.499	TDF												
PAIS-D0094	B.1.499	TDF												
PAIS-D0093	C.11	TDF												
PAIS-D0075	N.3	TDF												
PAIS-D0082	N.3	TDF												
PAIS-D0084	N.3	TDF												
PAIS-D0087	N.3	TDF												
PAIS-D0103	B.1	MDZ												
PAIS-D0096	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0102	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0104	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0106	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0114	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0115	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0122	B.1.499	MDZ												
PAIS-D0095	C.26	MDZ												
PAIS-D0097	C.26	MDZ												
PAIS-D0098	C.26	MDZ												
PAIS-D0099	C.26	MDZ												
PAIS-D0100	C.26	MDZ												
PAIS-D0101	C.26	MDZ												
PAIS-D0105	C.26	MDZ												
PAIS-D0107	C.26	MDZ												
PAIS-D0108	C.26	MDZ												
PAIS-D0109	C.26	MDZ												
PAIS-D0110	C.26	MDZ												
PAIS-D0111	C.26	MDZ												
PAIS-D0112	C.26	MDZ												
PAIS-D0113	C.26	MDZ												
PAIS-D0116	C.26	MDZ												
PAIS-D0118	C.26	MDZ												
PAIS-D0119	C.26	MDZ												
PAIS-D0120	C.26	MDZ												
PAIS-D0121	C.26	MDZ												



Figura 11. Clado del árbol filogenético del linaje B.1.499 (corresponde al clado “b” de la figura 3) donde se indica el posible origen de dos mutaciones encontradas en el gen de la proteína Spike. La barra azul indica el posible origen de la mutación C1248F. La barra roja indica el posible origen de la mutación S477N.

Análisis de mutaciones que podrían afectar la detección de los métodos diagnósticos moleculares disponibles en el mercado.

Dado que existe gran diversidad de métodos moleculares disponibles en el país para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, cada uno con sondas y cebadores específicos localizados en diferentes regiones del genoma, se analizó la presencia de mutaciones en dichas regiones en los genomas de SARS-CoV-2 obtenidos en las provincias de Tierra del fuego y Mendoza reportados en este informe. Este análisis se pudo realizar sólo para aquellos ensayos que tienen la información disponible. Cabe aclarar que la presencia de

estas mutaciones no implica necesariamente una disminución en la sensibilidad de dichos ensayos.

Se analizaron los cebadores y sondas de los siguientes ensayos (ver referencias en Anexo 1):

- Protocolo de Charité, Berlín. Genes reconocidos: E, N y RdRp.
- Protocolo de The University of Hong Kong. Genes reconocidos: N y RdRp.
- Protocolo de CDC Estados Unidos. Gen reconocido: N (regiones N1 y N2).
- Protocolo de CDC China. Genes conocidos: ORF1ab y N
- Protocolo de Ministry of Public Health, Tailandia. Gen reconocido: N
- Protocolo de National Institute of Infectious Diseases, Tokio, Japón. Gen reconocido: N
- Protocolo de Institut Pasteur, Paris. Genes reconocidos: E y RdRp.
- Protocolo de KiCqStart de Sigma-Aldrich. Gen reconocido: S

Se reconocieron las secuencias nucleotídicas de los cebadores y sondas utilizando el algoritmo BLASTn a través de la aplicación de un script desarrollado en el nodo bioinformático del Consorcio. Se registraron las mutaciones encontradas en los genomas de Tierra del Fuego y Mendoza, cuya ubicación es reportada en este informe con respecto a la secuencia de referencia hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019:

- Gen RdRp:
 - Se detectaron dos genomas correspondientes a muestras de Tierra del Fuego con la mutación g14118a, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen RdRp IP4 del protocolo del Instituto Pasteur.
 - Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Tierra del Fuego con la mutación c14120t, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen RdRp IP4 del protocolo del Instituto Pasteur.

- Se detectaron cuatro genomas correspondientes a muestras de Tierra del Fuego con la mutación c18788t, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen RdRp del protocolo de la Universidad de Hong Kong.

- Gen N:

- Se detectaron 20 genomas correspondientes a muestras de Mendoza con la mutación c28310t, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen N del protocolo de CDC de Estados Unidos.

- Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Mendoza con la mutación c28344t, donde se ubica la región de detección del cebador antisentido del gen N del protocolo de CDC Estados Unidos y de la sonda del gen N del protocolo de Tailandia.

- Se detectaron cuatro genomas correspondientes a muestras de Tierra del Fuego con la mutación c28355a, donde se ubica la región de detección del cebador antisentido del gen N del protocolo de CDC Estados Unidos y de la sonda del gen N del protocolo de Tailandia.

- Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Tierra del Fuego con la mutación g28368a donde se ubica la región de detección del cebador antisentido del gen N del protocolo de Tailandia.

- Se detectaron 5 genomas correspondientes a muestras de Tierra del Fuego y 20 genomas correspondientes a muestras de Mendoza con la mutación ggg28881aac, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen N del protocolo de CDC de China.

- Se detectaron 4 genomas correspondientes a muestras de Tierra del Fuego con la mutación t29148c, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen N del protocolo de la Universidad de Hong Kong.

- Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Tierra del Fuego con la mutación c29153t, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen N del protocolo de la Universidad de Hong Kong.

- Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Tierra del Fuego con la mutación a29182g, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen N del protocolo de la Universidad de Hong Kong y del cebador sentido del gen N del protocolo CDC de Estados Unidos.
- Se detectó un genoma correspondiente a una muestra de Mendoza con la mutación c29200t, donde se ubica la región de detección del cebador antisentido del gen N del protocolo CDC de Estados Unidos.

Conclusiones:

- Para el caso de la provincia de Tierra del Fuego, las 32 secuencias analizadas pertenecen a cuatro linajes (B.1.499 (81,3%); N.3 (12,5%); B.1.1 (3,1%) y C.11 (3,1%), derivadas de al menos siete introducciones independientes a la provincia.
- Inicio del brote en Río Grande: En la ciudad de Río Grande se analizaron un total de 14 aislamientos del virus SARS-CoV-2. De estos 14, 12 corresponden a secuencias que se ubican en el mismo clado filogenético del linaje B.1.499 (Figura 5, b). Este clado incluye un potencial primer caso de Río Grande asociado a un viaje a Buenos Aires y 11 secuencias que no tienen nexo epidemiológico conocido, abarcando un rango temporal que va desde el 12/07/20 hasta el 02/02/21. Las restantes dos secuencias de Río Grande corresponden a los linajes B.1.1 y C.11, ambos casos con antecedente de viaje. Por lo tanto, dado que todos los aislamientos realizados a partir de pacientes sin nexo epidemiológico conocido corresponden a secuencias del mismo clado del linaje B.1.499, es posible que el brote detectado en la ciudad Río Grande que se desarrolló mayoritariamente durante el segundo semestre del año 2020 haya estado relacionado principalmente con la propagación local de una única introducción del virus.

- Inicio del brote en Ushuaia: El inicio del segundo brote en Ushuaia en el mes de septiembre de 2020, estaría asociado a múltiples introducciones ya que las tres muestras de ese mes corresponden a distintos grupos filogenéticos. Estas son: una secuencia del 14 de septiembre (PAIS-D0075), linaje N.3, filogenéticamente asociada a cepas que circulan en CABA; una muestra del 16 de septiembre (PAIS-D0077) ubicada filogenéticamente en el clado asociado al brote de Río Grande; otra muestra de la misma fecha (PAIS-D0076) asociada filogenéticamente al primer brote de la ciudad de Ushuaia y al caso del buque pesquero. Al menos una cuarta introducción en la ciudad de Ushuaia se considera adquirida en la comunidad, la cual corresponde a una muestra del 13 de febrero de 2021 (PAIS-D0089). Por su ubicación filogenética esta secuencia se asocia con otras que circularon en la ciudad de Santa Rosa, La Pampa.
- Inicio del brote en Tolhuin: Como se describió previamente, la ciudad de Tolhuin atravesó un brote de casos con un pico en la SE-52. En base a los resultados obtenidos en las secuencias pertenecientes a ese brote se encontró únicamente el linaje B.1.499, aunque de dos grupos diferentes, ambos relacionados con casos de Ushuaia. Esto implicaría que dicho brote estaría relacionado con al menos dos introducciones desde esta ciudad.
- Se pudo confirmar un caso de reinfección en la ciudad de Ushuaia, con un primer aislamiento de SARS-CoV-2 el 17/04/20 donde se determinó el linaje B.1.1.1 (PAIS-D0023) y un evento de reinfección el 15/10/20 donde se confirmó el linaje N.3 (PAIS-D0082).
- Los resultados obtenidos en el presente análisis muestran que se registró un cambio en los linajes en circulación, con respecto a lo previamente informado para esta región del País (Reporte N°2).

Mendoza:

Para el caso de la provincia de Mendoza, las 27 secuencias analizadas pertenecen a sólo dos linajes, B.1.499 (25,9%) y C.26 (74.1%). En ambos casos, forman un único grupo con un antecesor común, lo que indica que al menos se produjeron 2 introducciones independientes a la provincia, una de cada linaje. Ambos linajes han co-circulado durante el período estudiado (finales de junio a principios de noviembre 2020), mostrando una circulación viral sostenida en la provincia.

Es también destacable que ninguno de los dos quedó circunscripto a una región o ciudad, sino que circularon a través de distintas regiones de la provincia. A su vez, para los casos del linaje mayoritario C.26 se observó, en al menos dos oportunidades, una asociación con casos reportados en otros distritos (CABA y Neuquén) e incluso en otro país (Chile), lo que indica cadenas de transmisión comunes por fuera de la provincia y del país.

Participantes en este reporte:

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

Laboratorio de Salud Pública de Tierra del Fuego y Laboratorio de Hospital Regional (Ushuaia; provincia de Tierra del Fuego): Ivan Gramundi; Manuel M Boutureira; Gabriel A. Castro; Carina De Roccis.

Laboratorio del HOSPITAL CENTRAL (Ciudad de Mendoza, provincia de Mendoza): María Liliana Videla, Luciano Lima, Andrea Naser, Pablo Rico, Valeria Fontana, Héctor Horacio Cuello.

Laboratorio del HOSPITAL NOTTI (Ciudad de Mendoza, provincia de Mendoza): Sandra Grucci, Vanina Eibar, Noelia Cuglia, Adriana Recabarren, Daiana Lang, Clara Pott Godoy.

LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA (Ciudad de Mendoza, provincia de Mendoza): Silvia Zerrer, Belén Ortiz, Silvina Denita, Luciana Martinez, Cristian Garay, Fernando Giuliani.

Nodo de secuenciación de HRU, UNTDF y CADIC-CONICET (Provincia de Tierra del Fuego):

Santiago Ceballos; Iván Gramundi; Cristina Nardi; Ezequiel Rojas; Fernando Gallego.

Nodo evolución: Carolina Torres, Mariana Viegas, Guido König, Paula Aulicino, Ezequiel Rojas, Santiago Ceballos, Iván Gramundi.

Nodo epidemiológico:

Dirección de Epidemiología e Información de la salud – Tierra del Fuego.

Dirección de epidemiología Mendoza: Andrea Falaschi, Aguirre Carolina, Alberto Carena, Bosio Lia, Patricia Robledo, Maria Belen Peralta Roca. Coordinador Red de Laboratorios del Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza: Carlos Espul

Financiamiento:

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