



Por un niño
sano en un
mundo mejor

Sociedad Argentina de Pediatría

MIEMBRO de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA y de la ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA

Informe de Actualización: Variantes del virus SARS-CoV-2.

Conceptos básicos y su implicancia en la vigilancia epidemiológica.

1. Introducción

Los virus cambian constantemente a través de la ocurrencia de mutaciones durante su etapa de replicación en un hospedero infectado. Por lo tanto, si bien se espera que se produzca algún grado de variación genética a medida que se propaga el SARS-CoV-2, es importante monitorear los virus que se encuentran en actual circulación para detectar mutaciones clave que ocurren en regiones importantes del genoma. Muchas mutaciones no afectan la capacidad del virus de propagarse o de causar enfermedades porque no alteran las principales proteínas involucradas en la infección. Sin embargo, eventualmente, estos cambios genómicos pueden proporcionar al virus una ventaja selectiva como una mayor transmisibilidad, producir cuadros clínicos más severos o la evasión de la respuesta inmune neutralizante generada tras una infección previa o posterior a la vacunación.

Desde el mes de diciembre de 2020, la detección de variantes virales emergentes del SARS-CoV-2 ha llamado la atención de la comunidad científica y de los gobiernos a nivel nacional e internacional. La secuenciación genómica permite a los científicos identificar el SARS-CoV-2 y monitorear cómo cambia a través del tiempo a nuevas variantes, comprender cómo estos cambios pueden afectar las características del virus y usar esta información para comprender mejor cómo podría afectar la salud.

Estas variantes presentan cambios a lo largo del genoma viral, pero son definidas en función de sus cambios aminoacídicos en la región que codifica para la proteína *spike* (S), o espícula viral, dada la importancia de esta región en la biología viral (ingreso del virus a la célula), los estudios que muestran su asociación con cambios de importancia epidemiológica y su potencial impacto en los tratamientos y los desarrollos vacunales. Particularmente, las mutaciones que más interés despertaron han sido la **N501Y** (reemplazo del aminoácido asparagina -N- en la posición 501 por tirosina -Y-) y la **E484K** (reemplazo del aminoácido glutamato -E- en la posición 484 por lisina -K-) por su posible implicancia en transmisibilidad y

evasión de la respuesta inmune, respectivamente. Asimismo, existe evidencia concreta de que las variantes con la mutación **D614G** (reemplazo del aminoácido aspartato -D- en la posición 614 por glicina -G-) se diseminan más rápidamente que aquellos virus que no la presentan.

2. ¿Por qué es importante la vigilancia de las variantes de SARS-CoV-2?

La monitorización de la evolución del virus en tiempo real es de suma importancia para la adopción de medidas de salud pública. Los esfuerzos deben dirigirse a la identificación temprana y evaluación del impacto de las nuevas variantes de SARS-COV-2 logrando una caracterización de la situación epidemiológica a nivel local, regional y nacional. Algunas de las consecuencias potenciales de las variantes emergentes son:

- **Capacidad de diseminarse con mayor rapidez entre la población;**
- **Mayor capacidad de producir cuadros moderados o severos;**
- **Capacidad de disminuir la eficacia de los métodos moleculares diagnósticos por cambios en la región de detección genómica;**
- **Disminución en la sensibilidad a los anticuerpos monoclonales que se utilizan como agentes terapéuticos;**
- **Capacidad de evadir a la inmunidad natural o a la mediada por vacunación.**

De todas estas posibilidades, la capacidad de evadir la inmunidad por vacunación representa la de mayor preocupación debido a que a medida que aumente la proporción de población vacunada, se producirá una presión inmunológica que pueda favorecer y acelerar la emergencia de variantes por selección de mutantes de escape. Por el momento, no hay evidencia de que esto se haya producido e, inclusive, la mayoría de los expertos no creen que las mutantes de escape emerjan de la naturaleza del virus.

3. Clasificación de variantes de SARS-CoV-2

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda el uso de dos categorías para referirse a tipos especiales de variantes de SARS- CoV-2:

- a) **Variante de interés** (VOI, del inglés: *Variant of Interest*) y
- b) **Variante de preocupación** (VOC, del inglés: *Variant of Concern*)

Un aislamiento de SARS-CoV-2 es una **variante de interés (VOI, *variant of interest*)** si tiene cambios fenotípicos en comparación con un aislamiento de referencia o tiene un genoma con mutaciones que conducen a cambios de aminoácidos asociados con implicancias fenotípicas establecidas o sospechadas y se ha identificado que causa transmisión comunitaria, múltiples casos o *clusters* de casos de la COVID-19, o se ha detectado en varios países. Estas mutaciones están asociadas con cambios en la unión a los receptores celulares, una reducción en la neutralización mediada por anticuerpos, y un aumento en la transmisibilidad o en la severidad de la enfermedad (aumento en las hospitalizaciones y/o muertes).

Por otra parte, una VOI es una **variante de preocupación (VOC, *variant of concern*)** si, a través de una evaluación comparativa, se ha demostrado que está asociada con un aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19; a un aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad y a una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los diagnósticos, vacunas y terapias disponibles.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) agregan también la categoría variante de gran consecuencia como aquella que presenta una clara evidencia de una significativa disminución en la efectividad de las medidas de prevención y fallas en las pruebas diagnósticas y los tratamientos aprobados, en relación con las variantes que circulan previamente. Asimismo, en la actualidad no se han descrito variantes del SARS-CoV-2 que hayan alcanzado el nivel de gran consecuencia.

4. Variantes de interés y de preocupación más relevantes en la actualidad

- ***Variante 501Y.V1 (linaje B.1.1.7o VOC 202012/01), Reino Unido***

Esta variante fue detectada en el Reino Unido en Septiembre del 2020. Esta variante ya ha sido reportada en numerosos países en todo el mundo, incluidos Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Perú y Uruguay, dentro de América del Sur. Esta variante se ha asociado con un aumento en la transmisibilidad (transmisión más eficiente y rápida) y con un aumento en el riesgo de mortalidad en comparación con otras variantes. Algunos estudios sugieren que esta variante se asociaría con una infección más prolongada o con mayor persistencia del ARN del SARS-CoV-2 que la infección causada por las variantes de circulación habitual.

Figura 1 . Distribución mundial de la variante 501Y.V1 (linaje B.1.1.7), Reino Unido.

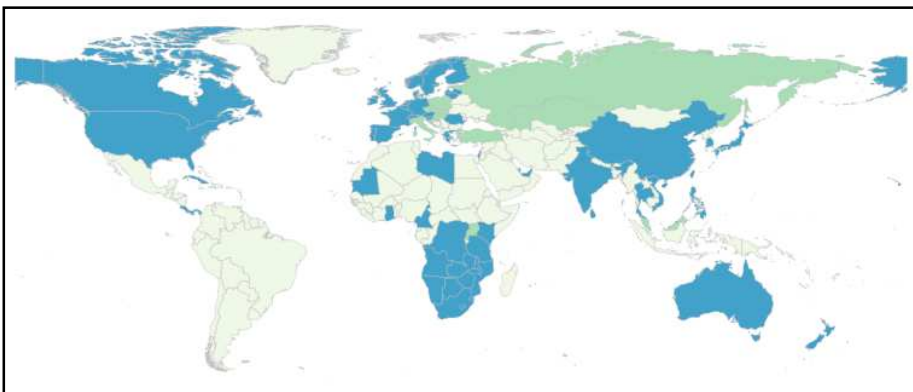


Fuente: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>

- **Variante 501Y.V2 (linaje B.1.351 o VOC 202012/02), Sudáfrica**

Esta variante fue detectada inicialmente en Sudáfrica en octubre 2020 y comparte algunas mutaciones con el linaje B.1.1.7. Ha sido reportada en 58 países, sin reportes de su introducción a América del Sur. Se ha sugerido que podría presentar mayor nivel de transmisión y asociarse con mayor severidad que variantes de la primera ola. Sin embargo, los estudios no resultaron concluyentes. Al presentar la mutación E484K se estima que pueda afectar la neutralización de determinados anticuerpos monoclonales y policlonales.

Figura 2 . Distribución mundial de la variante 501Y.V2 (linaje B.1.351), Sudáfrica.

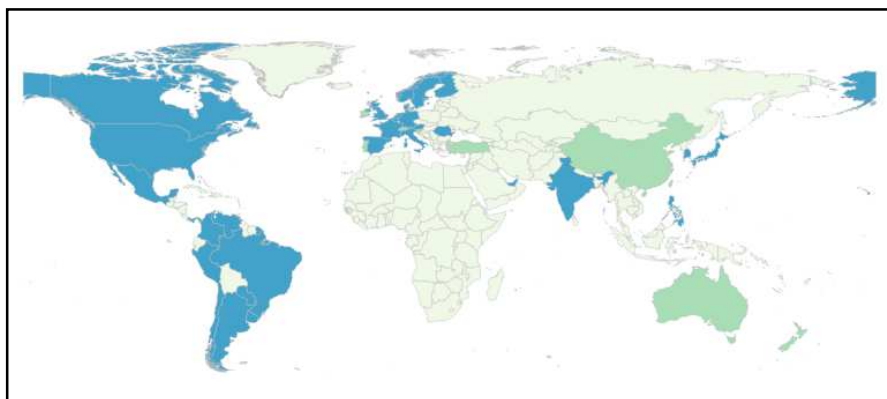


Fuente: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>

- **Variante 501Y.V3 (linaje P.1o VOC 202101/02), Manaus**

Esta variante fue detectada inicialmente en diciembre 2020 en Manaus (Brasil), y en Japón y, si bien ya ha sido identificada al menos en 32 países entre los que se encuentran Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Uruguay, Chile y Argentina, solo en Brasil sería la variante predominante. Existe evidencia que sugiere que algunas de las mutaciones de esta variante se asociaron con una mayor tasa de transmisión y rápida propagación, respecto de variantes observadas en la primera ola. Resultados preliminares sugieren una correlación entre la infección por esta variante y mayor carga viral. Asimismo, los cambios antigénicos podrían afectar la capacidad de los anticuerpos producidos por infección natural previa o mediada por vacunación de reconocer y neutralizar el virus. Por otra parte, si bien hasta el momento al menos 32 países han reportado su ingreso, en base a la información disponible, sólo en Brasil sería la variante predominante.

Figura 3 . Distribución mundial de la variante 501Y.V3 (linaje P.1), Manaus



Fuente: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>

- **Linaje P.2 (derivada del linaje B.1.1.28), Río de Janeiro**

Esta variante ha sido detectada en Brasil desde octubre 2020. Actualmente, esta variante ha sido detectada en 29 países, incluidos Chile, Uruguay y la Argentina, con circulación comunitaria.

- **Variantes CAL.20C (linajes B.1.427 y B.1.429), California**

Estas variantes han sido detectadas inicialmente en California, Estados Unidos y actualmente son consideradas una VOC por el CDC de los Estados Unidos. En América del Sur, el linaje B.1.427 ha sido reportado en Chile y en Argentina, mientras que el linaje B.1.429 sólo ha sido reportado en Chile.

5. Variantes e impacto sobre la capacidad neutralizante y eficacia vacunal

Por el momento, los estudios realizados sugieren que los anticuerpos generados a través de la vacunación reconocen estas variantes. Asimismo, es importante destacar que todas las vacunas son eficaces frente a las hospitalizaciones y muertes causadas por el SARS-CoV-2, tanto frente a los linajes que han circulado desde los inicios de la pandemia como a las variantes de preocupación.

6. Recomendaciones en la vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en Argentina

El Ministerio de Salud de la Nación recomienda realizar la investigación de variantes circulantes en nuestro país en las muestras de casos confirmados en determinados grupos:

- **Vigilancia general** de las variantes circulantes en la comunidad (porción de las muestras positivas para SARS-CoV-2, representando a los diferentes grupos de edad, sexo, unidades territoriales y criterios de severidad);
- **Sospechas de re-infecciones**;
- **Pacientes vacunados** (vacunación completa o a partir de los 14 días de aplicada la primera dosis), principalmente en los casos severos que requieran internación y/o los fallecidos;
- **Escenarios de alta transmisibilidad o virulencia** (brotes epidémicos en un determinado territorio o grupo etario específico, o una proporción de casos graves anormalmente elevada o con comportamiento clínico no esperado en comparación con las observadas hasta ese momento);
- **Casos confirmados de viajeros provenientes del exterior**

En cuanto al registro y la notificación de estas actividades, serán válidas las notificaciones realizadas al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, registradas por usuarios autorizados de establecimientos pertenecientes a la red de vigilancia genómica de SARS-CoV-2.

7. Situación epidemiológica en la Argentina de las variantes de SARS-CoV-2

La vigilancia activa de las variantes de SARS-CoV-2 realizada sobre muestras de la Ciudad de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Neuquén y Santa Fe obtenidas entre el 26/10/2020 al 04/04/2021 permitió determinar la presencia de cuatro variantes de interés epidemiológico mundial en nuestro país: la variante 501Y.V1 (Reino Unido), la variante 501Y.V3 (linaje P.1, Manaus), la variante P.2 (Río de Janeiro) y la variante CAL.20C (linaje

B.1.427, California).Hasta el momento, no se detectó la combinación de mutaciones característica de la variante 501Y.V2 (Sudáfrica).

Hacia fines del mes de marzo 2021 se ha observado que más del 70% de los virus SARS-CoV-2 que circularon en el Área Metropolitana de Buenos Aires poseen mutaciones en la proteína S diferentes a las de los virus que circularon en la primera ola. Las variantes que se han identificado en mayor proporción han sido las variantes 501Y.V1 (Reino Unido) y 501Y.V3 (Manaos). Por otra parte, en las últimas semanas, la mayor parte de las cuatro variantes detectadas en nuestro país se observaron en casos sin nexo epidemiológico con turismo internacional ni contacto estrecho con viajeros, lo cual evidencia la circulación comunitaria de las mismas.

Subcomisión de Epidemiología
Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias bibliográficas:

-Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern. 25 de febrero de 2021. Disponible en:

<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants. 28 de enero de 2021. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html>

- Proyecto Argentino Interinstitucional de Genómica de SARS-CoV-2 (PAIS). Variantes y mutaciones del SARS-CoV-2. 24 de marzo de 2021. Disponible en:

http://pais.qb.fcen.uba.ar/files/reviews/variantes_y_mutaciones_del_sars-cov-2_24-03-2021.pdf

- Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (Ministerio de Salud de la Nación). Integración de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 a la vigilancia de COVID-19 a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Versión 1. Abril de 2021. Disponible en:

https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS_integracion-de-la-vigilancia-genomica-de-SARS-CoV-2.pdf

- Proyecto Argentino Interinstitucional de Genómica de SARS-CoV-2 (PAIS). Reporte N°19: Vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en la CABA, provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y Neuquén. Actualización al 12/04/2021. Disponible en:

<http://pais.qb.fcen.uba.ar/files/reportes/pais-reporte19.pdf>