

Anexo complementario al Informe Epidemiológico Circulación de variantes SARS-CoV-2 en Chile al 25 de junio de 2021

Anexo 1: Estrategia de Vigilancia epidemiológica de SARS-COV-2 y variantes

En Chile, se realiza vigilancia de virus respiratorios, integrando el SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia a las estrategias de vigilancia, responsabilidad de Instituto de Salud Pública (ISP). Desde diciembre de 2020 se amplía el monitoreo a viajeros positivos a SARS-CoV-2 que provienen de la Búsqueda Activa de Casos (BAC) que se realiza en el aeropuerto Internacional Arturo Merino Benítez (AMB). En marzo de 2021, el ISP aumenta sus capacidades secuenciando una mayor cantidad de muestras provenientes de la vigilancia de laboratorio, además de muestras de pacientes o grupos con relevancia epidemiológica.

La vigilancia de viajeros comenzó desde la apertura de la frontera el 23 de noviembre de 2020, y consistió en un sistema de monitoreo y testeo con RT-PCR, para aislar oportunamente a los casos confirmados de COVID-19 y minimizar el riesgo de propagación del virus. Posteriormente, se añadió la secuenciación genómica, por parte del ISP, en toda muestra positiva de PCR proveniente de viajeros.

La fuente de información principal para el análisis de variantes de SARS-CoV-2 la constituye la red de hospitales centinela de la vigilancia de influenza y virus respiratorios del Instituto de Salud Pública. Esta estrategia de vigilancia consiste en el envío semanal al ISP de muestras aleatorias representativas a nivel regional de pacientes confirmados por SARS-CoV-2, de casos hospitalizados, ambulatorios y de relevancia epidemiológica que cumplen con criterios técnicos establecidos por el ISP para asegurar la calidad de la muestra enviada (ISP, octubre 2020).

Anexo 2: Metodología del Informe

Este informe incluye un reporte de las variantes VOC y VOI, además de los linajes principales de SARS-CoV-2 detectados en Chile desde el 22 de diciembre (fecha del primer caso asociado a variantes) considerando el monitoreo realizado en el aeropuerto AMB denominada “vigilancia de viajeros” y la vigilancia de la circulación nacional o poblacional a través de laboratorios y hospitales centinela (públicos y privados), casos de relevancia epidemiológica y clínica denominada “vigilancia comunitaria”.

El Instituto de Salud Pública, realiza la secuenciación completa mediante la extracción de RNA total a partir de hisopados nasofaríngeos, utilizando el sistema automatizado ZymBio EXM 6000 (Chongqing, China). La transcripción reversa del RNA eluido se realiza con la enzima SuperScript III One-step RT-PCR System with Platinum Taq Kit y RNase OUT (Invitrogen) con 2uM de random primers y 4.5uM de DTT a 45°C por 60 min. Posteriormente el producto cDNA se amplifica basado en la estrategia de COVID-19 ARTIC Illumina library construction and sequencing protocol V.3, produciendo productos de 400 pares de bases en dos pools de fragmentos, que cubren por completo el genoma viral.

Los fragmentos obtenidos de cada pool se juntan y las librerías son preparadas con Nextera Flex Library Prep Kit (Illumina, San Diego, CA, USA), purificadas con perlas Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) y cuantificadas por fluorímetro Victor Nivo (PerkinElmer) utilizando Quant-it dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen). Las librerías de DNA resultantes fueron secuenciadas en el equipo MiSeq (Illumina) utilizando un kit de 300 ciclos. Alrededor de 0.3 GB de datos se obtienen por cada muestra.

La calidad de las secuencias se analiza con FastQC software v0.11.8. Las lecturas son filtradas y recortadas usando el software BBDuk, considerando un mínimo de largo de lecturas de 36 bases y una calidad ≥ 20 . El ensamble del genoma se realiza con IRMA software v0.9.3 utilizando como referencia la secuencia NCBI NC_045512.2. Los alineamientos se hacen usando MAFFT v7.458 y los genomas ensamblados se ingresan a Pangolin v.2.3.8 para la determinación de su linaje. Los genomas finales junto con los metadatos epidemiológicos son subidos a la plataforma GISAID para la confirmación final de la calidad y linaje correspondiente.

El laboratorio de la Red de Salud UC CRISTUS, realiza búsqueda inicial de mutaciones asociadas a variantes para SARS-CoV-2 con el Kit Novaplex (SARS-CoV-2 Variants I Assay (RUO)). Aquellas muestras que indican señal positiva para la detección de posibles variantes son sometidas a un segundo RT-PCR con el Kit de TibMolBiol (VirSNIp SARS-CoV-2 Spike), para detectar la mutación P681H. Además, se envía un set de muestras con mutaciones detectadas por PCR para la confirmación por secuenciación en el ISP.

Se presenta el análisis de la información disponible al 25 de junio, para cada tipo de variante y linaje en vigilancia epidemiológica desde las fuentes descritas anteriormente. La información corresponde a data provisoria en proceso de validación, sujeta a cambios en la medida que se realizan ajustes y análisis retrospectivos. Los datos de junio incluyen información según fecha de toma de muestra al 19 de junio, sin embargo, esta información es preliminar y se actualizará retrospectivamente en los informes sucesivos.

Se utiliza la información proveniente de las bases de datos de los casos de SARS-CoV-2 secuenciados por el Departamento Biomédico Nacional y de Referencia del ISP y de los casos analizados por el laboratorio de la Red de Salud UC CHRISTUS.

Anexo 3. Resumen de los impactos fenotípicos de las variantes de interés VOC

Tabla 1. Resumen de los impactos fenotípicos de las variantes de interés (VOC)

Etiqueta de la OMS	Alfa	Beta	Gama	Delta
Transmisibilidad	Mayor transmisibilidad y tasa de ataque secundario. ¹	Mayor transmisibilidad ²	Mayor transmisibilidad ³	Mayor transmisibilidad y tasa de ataque secundario ^{4,5} ,
Gravedad de la enfermedad	Mayor riesgo de hospitalización ⁶ , posible mayor riesgo de gravedad y mortalidad ⁷	No confirmado, posible aumento del riesgo de infección. mortalidad hospitalaria ^{8,9}	No confirmado, posible aumento del riesgo de hospitalización ¹⁰	No confirmado, posible aumento riesgo de hospitalización ¹¹
Riesgo de reinfección	Actividad neutralizante retenida, ¹² riesgo de reinfección sigue siendo similar ^{13,14}	Reducción de la actividad neutralizante reportada; La respuesta de las células T provocada por el virus D614G permanece efectivo ¹⁵⁻¹⁸	Reducción moderada en la actividad neutralizante reportada ^{19,20}	Reducción de la actividad neutralizante reportada ²¹
Impactos en el diagnóstico	Impacto limitado: fallo de la diana del gen S (SGTF); ningún impacto en el resultado general de múltiples objetivos RT-PCR, No se observó impacto en Ag RDTs ²²	No se observó impacto en RT-PCR o Ag RDTs ¹⁶	Ninguno reportado hasta la fecha	Ninguno reportado hasta la fecha
Impactos en la eficacia / efectividad de la vacuna	Protección retenida contra enfermedades Enfermedad grave: pérdida mínima o nula: Pfizer BioNTech-Comirnaty ²³⁻²⁸ Enfermedad sintomática: Sin pérdida/mínima: AstraZeneca- Vaxzevria, Novavax- Covavax, PfizerBioNTech- Comirnaty ^{24,25,28-31} Infección: No/pérdida mínima: Pfizer BioNTech- Comirnaty ³² Infección asintomática: No/pérdida mínima : Pfizer BioNTech-Comirnaty ^{24,33} , Pérdida no concluyente/ moderada-sustancial, tamaño de muestra limitado: AstraZeneca- Vaxzevria ³⁰	Protección reducida contra enfermedades; evidencia limitada Enfermedad grave: No/pérdida mínima: Janssen Ad26.COV 2.5, Pfizer BioNTech-Comirnaty ^{25,34} Enfermedad leve -moderada: No/pérdida mínima: Janssen-Ad26. COV 2,5 ³⁴ ; Pérdida moderada: Novavax-Covavax ³⁵ ; Pérdida no concluyente/sustancial, tamaño de muestra limitado: AstraZeneca-Vaxzevria ³⁶ Infección: Pérdida moderada : Pfizer BioNTech-Comirnaty ²⁵ Infección asintomática: sin evidencia	Protección probable contra enfermedades; evidencia muy limitada sobre tres vacunas Enfermedad sintomática: No/pérdida mínima: Sinovac CoronaVac, ^{37,38} ; ninguna/mínima a modesta pérdida: <i>dosis única</i> de Moderna- mRNA-1273 o Pfizer BioNTech-Comirnaty ³⁹ Infección: No/pérdida mínima: Sinovac-CoronaVac ³⁸	Protección retenida contra enfermedades graves; posible protección reducida contra enfermedades e infecciones; evidencia limitada en solo dos vacunas Enfermedad grave: No/pérdida mínima: Pfizer BioNTech-Comirnaty, AstraZeneca-Vaxzevria ^{31,40} Enfermedad sintomática: No/pérdida mínima a modesta: Pfizer BioNTech-Comirnaty ^{41,42} ; ninguna/pérdida mínima a moderada: AstraZeneca- Vaxzevria ^{41,42} Infección: No/pérdida mínima a moderada: AstraZeneca- Vaxzevria, Pfizer BioNTech-Comirnaty ⁴² ;
Impactos en la neutralización (vacunación completa) por vacuna	Pérdida nula/mínima: Bharat-Covaxin, Gamaleya-Sputnik V, Moderna- mRNA- 1273, Novavax-Covavax, Pfizer BioNTech-Comirnaty, BeijingCNBG- BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac ^{18,41,43-67} Pérdida mínima/moderada: AstraZeneca-Vaxzevria ^{30,57}	Pérdida mínima/modesta: Bharat-Covaxin, Beijing CNBG-BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac, Anhui ZL - Recombinant ⁶⁸⁻⁷¹ Pérdida mínima a sustancial: Moderna- mRNA-1273, Pfizer BioNTech- Comirnaty ^{18,44,48,50-52,54,56-58,64,66,67,72-78} Pérdida de moderada a sustancial: AstraZeneca- Vaxzevria, Gamaleya- Sputnik V, Janssen- Ad26.COV 2.5, Novavax Covavax ^{50,59,75,75,79-81}	No/pérdida mínima: AstraZeneca Vaxzevria, Sinovac-CoronaVac ^{57,82} Pérdida mínima a moderada: Moderna- mRNA-1273, Pfizer BioNTech- Comirnaty ^{18,44,45,54,56,57,63,66,83,84} Pérdida modesta: Janssen-Ad26.COV 2.5 ⁸¹	Sin pérdida/mínima: Bharat- Covaxin ⁷ No/Pérdida mínima a moderada: Pfizer BioNTech Comirnaty, Bharat- Covaxin ^{64,85,86} Pérdida sustancial: <i>dosis única</i> de AstraZeneca- Vaxzevria ⁸⁵

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualización epidemiológica semanal sobre COVID-19, OMS, Edición 45, 22 de junio de 2021.

Anexo 4: Tablas resumen

Tabla 2. Resumen de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por tipo de variante y linajes principales. Chile, diciembre de 2021 al 25 de junio de 2021.

<i>Categoría</i>	<i>Variantes</i>	<i>N° Casos</i>	<i>(%)</i>	<i>Sub Total</i>	<i>(%)</i>
Variantes de preocupación para la Salud Pública (VOC)	Alfa (B.1.1.7)	273	7,9%	1.756	51,0%
	Beta (B.1.351)	3	0,1%		
	Gamma (P.1)	1479	43,0%		
	Delta (B.1.617.2)	1	0,0%		
Variantes de interés para la Salud Pública (VOI)	Eta (B.1.525)	2	0,1%	911	26,5%
	Épsilon (B.1.427/429)	27	0,8%		
	Zeta (P.2)	41	1,2%		
	Theta (P.3)	-	-		
	Iota (B.1.526)	4	0,1%		
	Kappa (B.1.617.1)	-	-		
	Lambda (C.37)	837	24,3%		
Linajes y otras variantes	B.1.1.348	242	7,0%	774	22,5%
	B.1.621	18	0,5%		
	C.36.3	4	0,1%		
	Otros linajes	293	8,5%		
	Otras variantes	217	6,3%		
Total		3.441			100%

Datos provisorios al 25 de junio de 2021.

Fuente: Instituto de Salud Pública. Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA, Ministerio de Salud. Declaración Jurada de viajeros C19.cl. Red de Salud UC CHRISTUS.

Tabla 3. Resumen de características de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por variantes de preocupación (VOC). Chile, diciembre de 2021 al 25 de junio 2021.

Variante VOC	Casos secuenciados (n)	Viajero (n)	Comunitario (n)	Sintomáticos n (%)	Hospitalizados n (%)	Fallecidos (n)	Fecha primera secuenciación	Distribución por región
Alfa							28 de	
B.1.1.1.7	273	98	175	158 (58)	22 (8)	3	diciembre de 2020	Distribución a nivel nacional.
Beta							14 de abril de 2021	Región Metropolitana de Santiago.
B.1.351	3	3	-	-	-	-		
Gamma							30 de	
P.1	1479	121	1358	1138 (77)	261 (18)	52	enero de 2021	Distribución a nivel nacional.
Delta							24 de	
B.1.617.2	1	1	-	1 (100)	-	-	junio de 2021	Región del Maule.

Datos provisorios al 25 de junio de 2021.

Fuente: Instituto de Salud Pública, Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA, Ministerio de Salud. Declaración Jurada de viajeros C19.cl. Red de Salud UC CHRISTUS.

Tabla 4. Resumen de características de los casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por otras variantes de interés para la salud pública (VOI). Chile, diciembre 2021 al 25 de junio 2021.

Variante VOI	Casos secuenciados (n)	Viajero (n)	Comunitario (n)	Sintomáticos n (%)	Hospitalizados n (%)	Fallecidos (n)	Fecha primera secuenciación	Distribución por región
Epsilon B.1.427/ B.1.429	27	3	24	23 (85)	2 (7)	-	3 de marzo de 2021	Arica y Parinacota, Antofagasta, Valparaíso, Metropolitana de Santiago, Libertador Bernardo O'Higgins, Maule, Ñuble, Biobío, Araucanía, Los Lagos y Aysén.
Zeta P.2	41	25	16	19 (46)	6 (15)	-	18 de enero de 2021	Antofagasta, Atacama, Coquimbo, Valparaíso, Metropolitana de Santiago, Libertador Bernardo O'Higgins, Maule, Ñuble, Biobío y Los Ríos.
Eta B.1.525	2	2	-	-	-	-	9 de marzo de 2021	Metropolitana de Santiago y Biobío.
Theta P.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Iota B.1.526	4	1	3	3 (75)	-	-	22 de marzo de 2021	Arica y Parinacota, Valparaíso y Metropolitana de Santiago.
Kappa B.1.617.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Lambda C.37	837	46	791	668 (80)	128 (15)	17	25 de enero de 2021	Distribución a nivel nacional.

Datos provisorios al 25 de junio de 2021.

Fuente: Instituto de Salud Pública, Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA, Ministerio de Salud. Declaración Jurada de viajeros C19.cl.

Tabla 5. Resumen de características de los casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por Linajes principales. Chile, diciembre 2021 al 25 de junio 2021.

Linaje	Casos secuenciados (n)	Viajero (n)	Comunitario (n)	Sintomáticos n (%)	Hospitalizados n (%)	Fallecidos (n)	Fecha primera secuenciación	Distribución por región
B.1.1.348	242	-	242	177 (73)	32 (13)	6	01 de marzo de 2021	Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Atacama, Valparaíso, Metropolitana de Santiago, Libertador Bernardo O'Higgins, Maule, Ñuble, Biobío, Araucanía, Los Lagos, Aysén y Magallanes.
B.1.621	18	4	14	13 (72)	1 (6)	-	25 de mayo de 2021	Arica y Parinacota, Antofagasta, Coquimbo, Metropolitana de Santiago, O'Higgins, Maule y Biobío.
C.36.3	4	4	-	-	-	-	22 de junio de 2021	Valparaíso y Metropolitana de Santiago.
Otros linajes*	510	226	284	207 (41)	60 (12)	10	08 de enero de 2021	Distribución a nivel nacional.

Datos provisorios al 25 de junio de 2021.

Fuente: Instituto de Salud Pública, Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA, Ministerio de Salud. Declaración Jurada de viajeros C19.cl.

(*) Incluye otras variantes no especificadas

Tabla 6: Número de casos SARS-CoV-2 confirmados secuenciados por región, mes de toma de muestra de PCR y variantes de preocupación, procedente de vigilancia comunitaria. Chile al 25 de junio de 2021.

	enero 2021 – 31 marzo			Últimos 3 meses									enero-junio 2021**		
	SE1-SE22			abril			mayo			junio**			total		
	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*
Arica y P.	1 (14,3)	0 (0)	7	1 (1)	41 (41,4)	99	1 (0,7)	89 (60,1)	148	0 (0)	26 (96,3)	27	3 (1,1)	156 (55,5)	281
Tarapacá	0 (0)	12 (50)	24	5 (9,8)	27 (52,9)	51	2 (5,9)	23 (67,6)	34	0 (0)	3 (100)	3	7 (6,3)	65 (58)	112
Antofagasta	0 (0)	0 (0)	7	4 (12,1)	14 (42,4)	33	1 (3,1)	22 (68,8)	32	0 (0)	12 (63,2)	19	5 (5,5)	48 (52,7)	91
Atacama	0 (0)	0 (0)	0	1 (5,9)	5 (29,4)	17	3 (3,7)	29 (35,4)	82	3 (15,8)	5 (26,3)	19	7 (5,9)	39 (33,1)	118
Coquimbo	1 (50)	0 (0)	2	0 (0)	1 (50)	2	1 (5,3)	9 (47,4)	19	0 (0)	4 (50)	8	2 (6,5)	14 (45,2)	31
Valparaíso	0 (0)	5 (55,6)	9	0 (0)	13 (59,1)	22	0 (0)	48 (85,7)	56	0 (0)	16 (76,2)	21	0 (0)	82 (75,9)	108
Metropolitana	49 (13)	57 (15,1)	377	34 (12,8)	127 (47,9)	265	14 (4,4)	230 (72,8)	316	2 (1)	173 (90,6)	191	99 (8,6)	587 (51,1)	1149
O'Higgins	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)	3 (50)	6	2 (2,6)	32 (41)	78	1 (1,2)	44 (51,8)	85	3 (1,7)	79 (45,4)	174
Maule	0 (0)	6 (15,4)	39	1 (1,7)	12 (20,7)	58	2 (2,8)	15 (21,1)	71	0 (0)	17 (68)	25	3 (1,6)	50 (25,9)	193
Ñuble	2 (15,4)	0 (0)	13	2 (10)	3 (15)	20	0 (0)	13 (56,5)	23	0 (0)	4 (66,7)	6	4 (6,5)	20 (32,3)	62
Biobío	0 (0)	0 (0)	18	2 (4,1)	14 (28,6)	49	4 (5,3)	24 (31,6)	76	0 (0)	1 (100)	1	6 (4,2)	39 (27,1)	144
Araucanía	0 (0)	2 (10,5)	19	0 (0)	15 (51,7)	29	3 (6,1)	19 (38,8)	49	0 (0)	1 (12,5)	8	3 (2,9)	37 (35,2)	105
Los Ríos	3 (37,5)	1 (12,5)	8	14 (41,2)	3 (8,8)	34	5 (11,4)	10 (22,7)	44	0 (0)	5 (83,3)	6	22 (23,9)	19 (20,7)	92
Los Lagos	0 (0)	3 (12)	25	4 (7,1)	30 (53,6)	56	1 (1,8)	42 (73,7)	57	0 (0)	11 (84,6)	13	5 (3,3)	86 (57)	151
Aysén	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)	6 (30)	20	1 (2,6)	17 (44,7)	38	0 (0)	4 (100)	4	1 (1,5)	27 (40,3)	67
Magallanes	1 (16,7)	1 (16,7)	6	0 (0)	3 (50)	6	0 (0)	3 (100)	3	0 (0)	0 (0)	0	1 (6,7)	7 (46,7)	15
Desconocido	0 (0)	1 (100)	1	4 (30,8)	2 (15,4)	13	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0	4 (28,6)	3 (21,4)	14
Total	57 (10,1)	88 (15,6)	565	72 (9,2)	319 (40,9)	780	40 (3,6)	625 (55,5)	1126	6 (1,4)	326 (74,8)	436	175 (6)	1358 (46,7)	2907

Datos provisorios al 25 de junio de 2021. Fuente: Instituto de Salud Pública, Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA Ministerio de Salud de Chile, Red de Salud UC CHRISTUS aporta 231 casos en que se detectaron por PCR mutaciones que se asocian a la variante ALFA (B.1.1.7) y GAMMA (P.1). Enero incluye muestra de primer caso confirmado en diciembre de 2020 * Número total de muestras secuenciadas. ** Información de casos según fecha toma de muestra PCR