

Anexos (Complementario Reporte al 11 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 a viajeros, donde uno de los objetivos es 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 Reporte

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 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 Zymobio EXM 6000 (Chongqing, China). La transcripción reversa del RNA eluído se realizó 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 fue amplificado 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 juntaron y las librerías fueron 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 fueron obtenidos por cada muestra.

La calidad de las secuencias fue analizada con FastQC software v0.11.8. Las lecturas fueron 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 realizó con IRMA software v0.9.3 utilizando como referencia la secuencia NCBI NC_045512.2. Los alineamientos fueron realizados usando MAFFT v7.458 y los genomas ensamblados fueron ingresados a Pangolin v.2.3.8 para la determinación de su linaje. Los genomas finales junto con los metadatos epidemiológicos fueron 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 indicaron 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 envió 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 11 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 mayo incluyen información según fecha de toma de muestra al 17 de mayo.

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

Etiqueta de la OMS	Alfa	Beta	Gama	Delta
Transmisibilidad	Mayor transmisibilidad y tasa de ataque secundario ¹	Mayor transmisibilidad ²	Mayor transmisibilidad ¹	Mayor transmisibilidad y tasa de ataque secundario ^{3,4,5}
Gravedad de la enfermedad	No confirmado, posible aumento del riesgo de hospitalización ⁶ , gravedad y mortalidad ⁷	No confirmado, posible aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria ^{8,9}	No confirmado, posible aumento del riesgo de hospitalización ¹⁰	No confirmado, posible aumento del riesgo de hospitalización ⁵
Riesgo de reinfección	Actividad neutralizante retenida, riesgo de reinfección sigue siendo similar ^{11,12,13}	Reducción de la actividad neutralizante reportada; La respuesta de las células T provocada por el virus D614G permanece efectivo ^{14,17}	Reducción moderada de la actividad neutralizante reportado ^{18,19}	Reducción de la actividad neutralizante reportada ²⁰
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, ningún impacto en Ag RDTs observado ²¹	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	<p>Protección retenida contra enfermedades</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad grave : Sin pérdida / pérdida mínima : Pfizer BioNTech-Comirnaty ^{22,27} Enfermedad sintomática: No / pérdida mínima: AstraZeneca-Vaxzevria, Novavax-Covavax, PfizerBioNTech-Comirnaty ^{23,24,27-30} Infección: No / pérdida mínima : Pfizer BioNTech-Comirnaty ³¹ Infección asintomática : No / pérdida mínima : Pfizer BioNTech-Comirnaty. ^{23,32} Pérdida no concluyente / moderada-sustancial, tamaño de muestra limitado : AstraZeneca- ²⁹ Vaxzevria 	<p>Protección reducida contra enfermedades; evidencia limitada</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad grave : No / pérdida mínima : Janssen Ad26.COV 2.5, PfizerBioNTech-Comirnaty ^{24,33} Enfermedad leve-moderada : No / pérdida mínima : Janssen-Ad26. COV 2.5. ³³ Pérdida moderada: Novavax-Covavax. ³⁴ Pérdida no concluyente / sustancial, tamaño de muestra limitado: AstraZeneca-Vaxzevria ³⁵ Infección: Pérdida moderada: PfizerBioNTech- Comirnaty ²⁴ Infección asintomática : sin evidencia 	<p>Protección probable contra enfermedades; evidencia muy limitada, en una sola vacuna</p> <ul style="list-style-type: none"> La enfermedad sintomática: n / pérdida mínima: Sinovac- ^{36,37} CoronaVac Infección: No / pérdida mínima : Sinovac- ³⁷ CoronaVac 	<p>Protección probable contra enfermedades; evidencia muy limitada sobre solo dos vacunas</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad sintomática: No / pérdida mínima: Pfizer BioNTech-Comirnaty, ³⁸ AstraZeneca- Vaxzevria. ³⁸ Pérdida mínima / modesta: dosis única de PfizerBioNTech- Comirnaty, ³⁸ AstraZeneca- Vaxzevria ³⁸
Impactos en la neutralización por vacuna	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida nula / mínima: Bharat-Covaxin, Gamaleya-Sputnik V, Moderna-mRNA-1273, Novavax-Covavax, Pfizer BioNTech-Comirnaty, BeijingCNBG-BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac ^{17,38-63} Pérdida mínima / moderada : AstraZeneca- Vaxzevria ^{29,53} 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida mínima / modesta : Beijing CNBG-BBIBP- CorV, Sinovac-CoronaVac, Anhui ZL - Recombinant ⁶⁴⁻⁶⁶ Pérdida mínima a sustancial: Moderna- mRNA-1273, Pfizer BioNTech- Comirnaty ^{17,40,44,46-48,50,52-54,60,62,63,67-73} Pérdida de moderada a sustancial : AstraZeneca- Vaxzevria, Gamaleya-Sputnik V, Janssen- Ad26.COV 2.5, Novavax-Covavax ^{46,55,70,70,74} 	<ul style="list-style-type: none"> Sin pérdida / mínima : AstraZeneca- Vaxzevria, ^{53,75} Sinovac- CoronaVac Pérdida mínima / moderada: Moderna-mRNA-1273, Pfizer BioNTech- Comirnaty ^{17,40,41,50,52,53,59,62,76,77} 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida moderada / moderada: Pfizer BioNTech Comirnaty, Bharat-Covaxin ^{60,78,79} (Nota: sublinaje de B.1.617 no especificado en el estudio Bharat-Covaxin) Pérdida sustancial : dosis única de AstraZeneca-Vaxzevria ⁷⁸

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualización epidemiológica semanal sobre COVID-19, OMS, Edición 43, 8 de junio de 2021.

Anexo 4: Tablas resumen

Tabla 1. Resumen de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por tipo de variante y linajes principales. Chile, diciembre de 2021 al 11 de junio de 2021.

<i>Categoría</i>	<i>Variantes</i>	<i>Nº Casos</i>	<i>Sub Total</i>	<i>(%)</i>
Variante de preocupación para la salud pública (VOC)	Alfa (B.1.1.7)	258	1312	46,7%
	Beta (B.1.351)	3		
	Gamma (P.1)	1051		
	Delta (B.1.617.2)	-		
Variantes de interés para la salud pública (VOI)	Eta (B.1.525)	2	61	2,2%
	Épsilon (B.1.427/429)	14		
	Zeta (P.2)	41		
	Theta (P.3)	-		
	Iota (B.1.526)	4		
	Kappa (B.1.617.1)	-		
Linajes y otras variantes	C.37	700	1438	51,1%
	B.1.1.348	240		
	B.1.621	10		
	Otros linajes	271		
	Otras variantes	217		
Total		2811		100%

Datos provisorios al 11 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 2. Resumen de características de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por variantes de preocupación (VOC). Chile, diciembre de 2021 al 11 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 B.1.1.7	258	95	163	151 (59)	21 (8)	3	28 de diciembre de 2020	Distribución a nivel nacional.
Beta B.1.351	3	3	-	-	-	-	14 de abril de 2021	Región Metropolitana de Santiago.
Gamma P.1	1.051	100	951	816 (78)	194 (19)	41	30 de enero de 2021	Distribución a nivel nacional.
Delta B.1.617.2	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos provisorios al 11 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 casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por otras variantes de interés para la salud pública (VOI). Chile, diciembre 2021 al 11 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)	14	3	11	12 (86)	-	-	3 de marzo de 2021	Arica y Parinacota, 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	2 (67)	-	-	22 de marzo de 2021	Arica y Parinacota y Metropolitana de Santiago.
Kappa (B.1.617.1)	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos provisorios al 11 de junio de 2021.

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

Tabla 4. Resumen de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por Linajes principales. Chile, diciembre 2021 al 11 de junio 2021.

Linaje	Casos secuenciados (n)	Viajero (n)	Comunitario (n)	Sintomáticos n (%)	Hospitalizados n (%)	Fallecidos (n)	Fecha primera secuenciación	Distribución por región
C.37	700	42	658	560 (80)	106 (15)	14	25 de enero 2021	Distribuidas en todo el territorio nacional
B.1.1.348	240	-	240	177 (74)	32 (13)	6	01 de marzo de 2021	Antofagasta, Atacama, Coquimbo, Valparaíso, Metropolitana de Santiago, Libertador Bernardo O'Higgins, Maule, Ñuble, Biobío y Los Ríos.
B.1.621	10	4	6	6 (60)	-	-	25 de mayo de 2021	Coquimbo, Metropolitana, O'Higgins, Maule y Biobío.
Otros linajes*	488	222	266	196 (40)	56 (11)	9	08 de enero de 2021	Distribuidas en todo el territorio nacional

Datos provisorios al 11 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 5: Número de casos SARS-CoV-2 confirmados secuenciados por región, mes y semana epidemiológica (SE) de toma de muestra de PCR y variantes de preocupación, procedente de vigilancia comunitaria. Chile al 26 de mayo de 2021.

	enero 2021 - 1 de mayo			mayo									enero-mayo 2021**		
	SE1-SE17			SE18			SE19			SE20**			total		
	ALFA (B.1.1.7) n (%)	GAMMA (P.1) n (%)	Muestras secuenciadas*												
Arica y P.	2 (1,9)	41 (38,7)	106	0 (0)	14 (58,3)	24	1 (2)	17 (34)	50	0 (0)	0 (0)	0	3 (1,7)	72 (40)	180
Tarapacá	5 (6,7)	39 (52)	75	2 (9,1)	16 (72,7)	22	0 (0)	4 (66,7)	6	0 (0)	0 (0)	0	7 (6,8)	59 (57,3)	103
Antofagasta	4 (10)	14 (35)	40	0 (0)	8 (72,7)	11	1 (50)	1 (50)	2	0 (0)	0 (0)	0	5 (9,4)	23 (43,4)	53
Atacama	1 (5,9)	5 (29,4)	17	0 (0)	10 (47,6)	21	1 (12,5)	1 (12,5)	8	0 (0)	0 (0)	0	2 (4,3)	16 (34,8)	46
Coquimbo	1 (25)	1 (25)	4	1 (50)	0 (0)	2	0 (0)	2 (66,7)	3	0 (0)	0 (0)	0	2 (22,2)	3 (33,3)	9
Valparaíso	0 (0)	27 (64,3)	42	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	10 (90,9)	11	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	37 (69,8)	53
Metropolitana	82 (12,8)	185 (28,8)	643	3 (5,1)	37 (62,7)	59	3 (5,6)	35 (64,8)	54	0 (0)	6 (75)	8	88 (11,5)	263 (34,4)	764
O'Higgins	0 (0)	3 (27,3)	11	0 (0)	5 (41,7)	12	1 (4)	9 (36)	25	0 (0)	0 (0)	0	1 (2,1)	17 (35,4)	48
Maule	1 (1)	18 (18,6)	97	1 (6,3)	3 (18,8)	16	0 (0)	3 (17,6)	17	0 (0)	3 (23,1)	13	2 (1,4)	27 (18,9)	143
Ñuble	4 (12,1)	3 (9,1)	33	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	7 (50)	14	0 (0)	0 (0)	0	4 (8,5)	10 (21,3)	47
Biobío	2 (2,7)	15 (20,5)	73	0 (0)	2 (22,2)	9	1 (7,1)	6 (42,9)	14	0 (0)	0 (0)	0	3 (3,1)	23 (24)	96
Araucanía	0 (0)	17 (35,4)	48	0 (0)	4 (57,1)	7	3 (27,3)	2 (18,2)	11	0 (0)	0 (0)	0	3 (4,5)	23 (34,8)	66
Los Ríos	17 (40,5)	4 (9,5)	42	3 (15,8)	5 (26,3)	19	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	0 (0)	0	20 (29,4)	9 (13,2)	68
Los Lagos	4 (4,8)	35 (41,7)	84	0 (0)	10 (90,9)	11	0 (0)	11 (57,9)	19	0 (0)	3 (60)	5	4 (3,4)	59 (49,6)	119
Aysén	0 (0)	6 (24)	25	0 (0)	5 (38,5)	13	1 (11,1)	2 (22,2)	9	0 (0)	0 (0)	0	1 (2,1)	13 (27,7)	47
Magallanes	1 (8,3)	4 (33,3)	12	0 (0)	1 (100)	1	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0	1 (7,7)	5 (38,5)	13
Desconocido	5 (33,3)	3 (20)	15	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0	5 (33,3)	3 (20)	15
Total	129 (9,4)	420 (30,7)	1367	10 (4,4)	120 (52,9)	227	12 (4,8)	110 (44)	250	0 (0)	12 (46,2)	26	151 (8,1)	662 (35,4)	1870

Datos provisorios al 26 de mayo de 2021.

Fuente: Instituto de Salud Pública, Sistema de notificación obligatoria EPIVIGILA Ministerio de Salud de Chile, Red de Salud UC CHRISTUS aporta 46 casos en que se detectaron por PCR mutaciones que se asocian a la variante ALFA (B.1.1.7). Enero incluye muestra de primer caso confirmado en diciembre de 2020 * Número total de muestras secuenciadas. ** Información de casos al 17 de mayo según fecha toma de muestra PCR