

DetECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE SARS-CoV-2 EN EL CONTEXTO DE LA CIRCULACIÓN DE LA VARIANTE DE PREOCUPACIÓN ÓMICRON

30 de noviembre 2021

El 26 de noviembre de 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el linaje B.1.1.529 del virus SARS-CoV-2 como variante de preocupación (VOC, del inglés *Variant of Concern*) para la salud pública, asignando el nombre según el alfabeto griego, Ómicron.¹

La decisión fue basada en el gran número de mutaciones a través del genoma y particularmente en el gen de la proteína de la espícula viral (S, del inglés *Spike protein*), algunas de las cuales ya se habían descrito en otras VOC como responsables de un aumento en la capacidad de transmisión o potencial evasión de la respuesta inmune. Datos preliminares basados en la información genómica indican un potencial riesgo de reinfección por esta variante. Asimismo, el incremento considerable de la detección de casos sospechosos (con base en la falla de detección del gen S en algunos protocolos de RT-PCR) de la variante B.1.1.529 en Sudáfrica, país que ha notificado el primer caso en una muestra tomada el 9 de noviembre de 2021 e identificada el 24 de noviembre, ha llevado a OMS a tomar la decisión de designarla como VOC como una medida de precaución.

En el contexto de la circulación de la VOC Ómicron, el equipo de respuesta de laboratorio de la OPS/OMS recomienda a los Estados Miembros tener presentes las siguientes consideraciones:

Pruebas de Laboratorio para Diagnóstico de SARS-CoV-2

Diagnóstico Molecular (RT-PCR en tiempo real)

Hasta el momento, *las pruebas de RT-PCR en tiempo real recomendadas para detectar el SARS-CoV-2 continúan detectando esta y todas las variantes:*

- El protocolo de referencia para detección molecular desarrollado por el Instituto de Virología Charité – Universitätsmedizin Berlín, Alemania, recomendado por OPS para la vigilancia universal del SARS-CoV-2²
- El protocolo multiplex para influenza y SARS-CoV-2 del Centro Colaborador (CC) de la OMS para la vigilancia, epidemiología y control de influenza en los Centros para el Control y la Prevención y de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América, que debe priorizarse para la vigilancia centinela integrada de enfermedades tipo influenza (ETI) e infecciones respiratorias agudas graves (IRAG).³
- Protocolos (*in-house* o comerciales) que utilizan como blanco la detección de otros genes (N, RdRP, ORF1, etc.) hasta el momento no se han visto afectados. Sin embargo, aquellos basados en la

detección del gen de la proteína S, deben ser revisados y es posible que fallen en la detección debido al alto número de mutaciones.

Por lo tanto, se recomienda mantener los protocolos ya implementados de rutina de detección molecular de SARS-CoV-2.

Diagnóstico por detección de Antígeno (Pruebas rápidas de antígeno, Ag-RDT)

Las mutaciones de la VOC Ómicron se concentran principalmente en el gen de la proteína de la espícula viral (S, del inglés *Spike protein*). Teniendo en cuenta que las pruebas de antígeno recomendadas e incluidas en el Listado de Uso de Emergencia (EUL) de la OMS han sido desarrolladas con base en la detección de la proteína de la nucleocápside (N) que es -en general- más conservada, al momento no existe evidencia para inferir que la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas de antígeno ha cambiado. Sin embargo, se están realizando estudios adicionales para determinar cualquier posible impacto en el desempeño.

Por lo tanto y con base en la información disponible hasta el momento, se recomienda mantener el uso rutinario de las pruebas rápidas de antígeno según los protocolos implementados en cada País.⁴

Detección de la VOC Ómicron

Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2

Considerando que la determinación y confirmación del linaje de una variante circulante de SARS-CoV-2 sólo es posible mediante el análisis filogenético de los datos de secuenciación genómica completa del virus, la Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19 (COVIGEN) de la OPS/OMS sigue trabajando para fortalecer la secuenciación oportuna de las muestras positivas de SARS-CoV-2. Se debe incrementar la secuenciación con envío de muestras a los Laboratorios de Referencia de Secuenciación de COVIGEN y mantener o aumentar las capacidades en aquellos que tienen plataformas de secuenciación ya implementadas.⁵

Información adicional de la Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19 (COVIGEN) puede ser obtenida en la página web: <https://www.paho.org/es/temas/influenza-otros-virus-respiratorios/red-regional-vigilancia-genomica-covid-19>

La OPS/OMS alienta a los laboratorios a secuenciar oportunamente muestras positivas de SARS-CoV-2 seleccionadas de acuerdo con los criterios establecidos⁵, y compartir información genética a través de GISAID.

Criterios generales para la selección de muestras de SARS-CoV-2 para vigilancia genómica⁵:

Representatividad y criterios epidemiológicos:

- Diferentes grupos de edad
- Diferentes ubicaciones geográficas dentro del país
- Diferentes períodos de tiempo
- Grados de severidad: casos leves, graves y fatales
- Casos en áreas con un aumento significativo de incidencia en pocas semanas (no explicado por la relajación de las medidas de salud pública)
- Niños en áreas con aumento de la incidencia de casos pediátricos
- Conglomerados de casos graves en personas <60 años y sin condiciones subyacentes
- Casos en los que se sospecha una reinfección
- Casos en personas con esquema completo de vacunación
- Casos con antecedentes de viaje en áreas donde circulan diferentes VOC (incluyendo Ómicron) en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.

Características virológicas y criterios de laboratorio:

- Muestras con valores de Ct \leq 25
- Muestras transportadas a través de una cadena de frío ininterrumpida y almacenadas a temperatura ultrabaja (o al menos a -20 °C)
- Muestras que no han pasado por múltiples ciclos de congelación-descongelación.

En paralelo, desde ya la OPS/OMS está revisando alternativas para complementar la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 mediante la implementación o adaptación de protocolos de RT-PCR en tiempo real que permitan el **tamizaje** inicial y detección temprana de la variante Ómicron. Estos protocolos permitirían la identificación de mutaciones puntuales presentes en Ómicron y la priorización de las muestras correspondientes para secuenciación del genoma completo (ver algoritmos en anexo). Los resultados de estos protocolos no son confirmatorios y siempre deben de interpretarse en el contexto de la circulación de otros linajes o variantes que puedan presentar la misma mutación.

Principales acciones de un Estado Miembro cuando se sospeche o identifique la variante Ómicron

- Considerar la validación de los resultados de identificación de la variante Ómicron por parte del Laboratorio Nacional de Salud Pública referencia del Ministerio de Salud para la vigilancia de COVID-19 antes de la notificación a través de los canales oficiales del Reglamento Sanitario Internacional (RSI).
- Informar inmediatamente a la OPS/OMS de los casos/conglomerados iniciales asociadas con la infección por la variante Ómicron a través del mecanismo del RSI.
- Enviar secuencias completas o parciales del genoma y metadatos asociados a una base de datos disponible públicamente, como GISAID.

Algoritmos de laboratorio

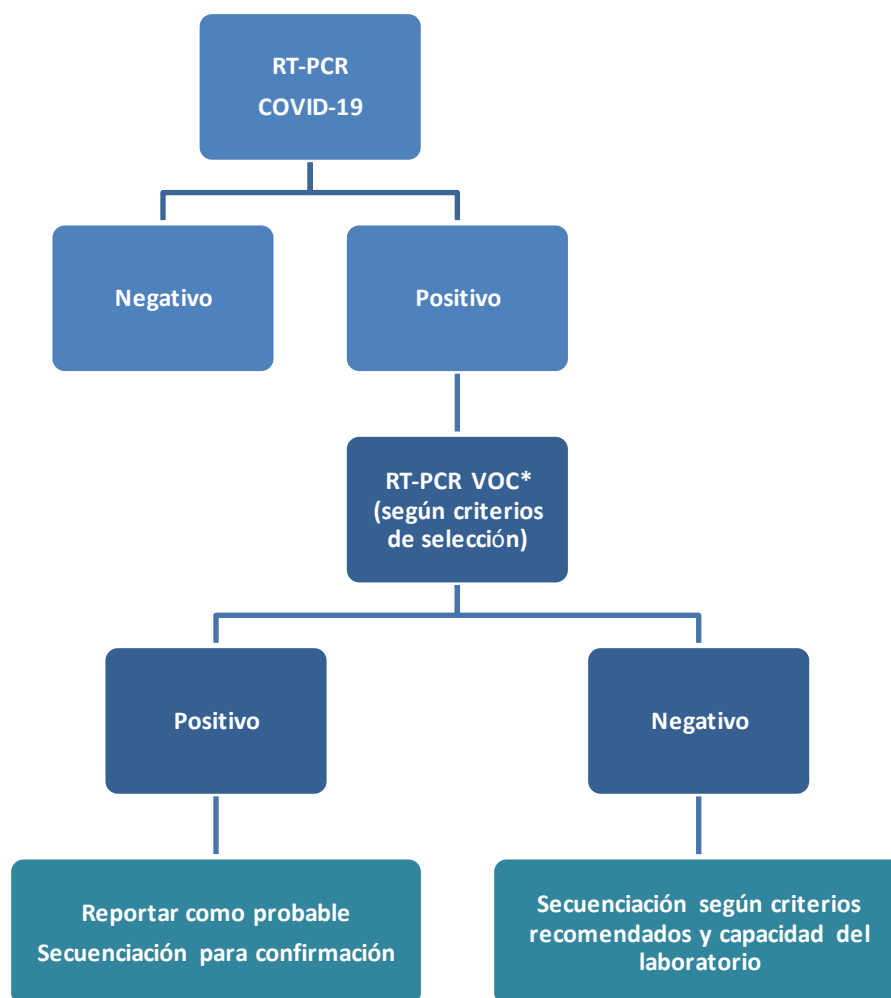
Considerando que los protocolos de diagnóstico y recomendaciones de secuenciación no han cambiado, los algoritmos recomendados de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2^{2A} y para la vigilancia centinela integrada de ETI/IRAG³ deben permanecer sin cambios. Los algoritmos propuestos para el uso de RT-PCR de tamizaje de Ómicron y otras variantes se encuentran en anexo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Clasificación de la variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 como variante preocupante. 26 de noviembre de 2021. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
2. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19. 8 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
3. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la implementación del ensayo RT-PCR multiplex de influenza y SARS-CoV-2 en la vigilancia integrada de influenza y COVID-19. 19 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-implementacion-ensayo-rt-pcr-multiplex-influenza-sars-cov-2>
4. Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la prueba rápida de detección de antígenos para COVID-19- Estudio piloto. 27 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/implementacion-prueba-rapida-deteccion-antigenos-para-covid-19-estudio-piloto>
5. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la selección de muestras de SARS-CoV-2 para caracterización y vigilancia genómica. 9 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-seleccion-muestras-sars-cov-2-para-caracterizacion-vigilancia>

Anexo: Algoritmos para tamizaje molecular

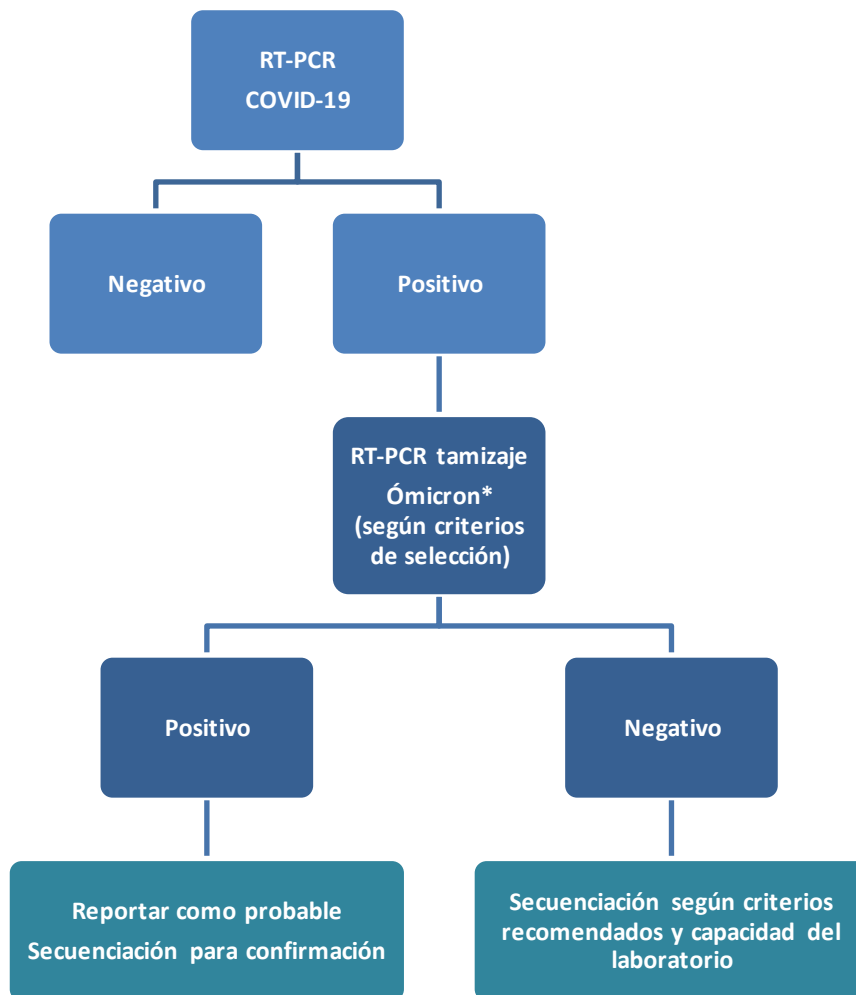
Algoritmo para tamizaje de variantes de preocupación (incluyendo Ómicron) por RT-PCR en tiempo real, utilizando protocolo previamente recomendado por OPS para VOC



*Protocolo Naveca et al.: detecta una delección de 3 aminoácidos (S106/G107/F108) en la proteína NSP6. Esta delección está presente en los VOC Alfa, Beta y Gamma, así como en la variante de interés (VOI) Lambda. En el caso de Ómicron, una delección similar de 3 aminoácidos (L105/S106/G107) genera una secuencia que solo difiere en un nucleótido de la secuencia detectada por la sonda de la RT-PCR en las otras variantes antes mencionadas. Por lo tanto, la secuencia de la sonda del protocolo original se ajustará para garantizar una detección más eficiente. Los resultados deben ser interpretados a la luz de las variantes que circulan en el país y que podrían ser detectadas por esta RT-PCR. Por ejemplo, en el contexto de predominio de Delta y de ausencia/baja circulación de Alfa, Beta, Gamma y Lambda, la presencia de la delección sugiere la detección de Ómicron.

Referencia: Naveca et al., COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence, *Nat Med* 27, 1230–1238 (2021), <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>

Algoritmo genérico para tamizaje de variantes de preocupación (incluyendo Ómicron) por RT-PCR en tiempo real, utilizando otros protocolos



*Nota: Pueden existir diferentes protocolos de tamizaje para Ómicron y otras VOC. En todos los casos, se debe tener en cuenta la mutación detectada y su eventual presencia en otras variantes o linajes (ver Tabla en la página siguiente).

Mutaciones características en la proteína S de variantes de preocupación y de interés

VOC/VOI	Delección 69/70	Posición 417	Posición 484	Posición 501	Posición 681
Secuencia de referencia GISAID	No	K	E	N	P
Alfa	Sí	K	E	Y	H
Beta	No	N	K	Y	P
Gamma	No	T	K	Y	P
Delta	No	K	E	N	R
Lambda	No	K	E	N	P
Mu	No	K	K	Y	H
Ómicron	Sí	N*	A	Y	H

*Nota: Mutación K417N presente en aproximadamente 50% de las secuencias de Ómicron disponibles a la fecha.

Esta tabla no incluye todas las mutaciones presentes en la proteína S. Las mutaciones indicadas son las más comunes en cada variante. Sin embargo, algunas secuencias de una misma variante pueden haber acumulado mutaciones adicionales (p.ej., Alfa con 484K o Delta con 417N).