

Recomendaciones para reporte y notificación de Variantes de preocupación y Variantes de interés de SARS-CoV-2

27 julio 2021

Desde la caracterización genómica inicial del SARS-CoV-2, el virus se ha dividido en diferentes grupos genéticos. La aparición de mutaciones es un evento natural y esperado dentro del proceso de evolución del virus.^[1]

Algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales o linajes que actualmente están circulando a nivel mundial. Debido a diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales, generando diferencias dentro de cada grupo genético (llamadas variantes).^[2,3]

Sin embargo, algunas mutaciones pueden favorecer la capacidad del virus en propagarse, cambiar las manifestaciones clínicas, o incluso afectar la eficacia de las vacunas, antivirales o herramientas de diagnóstico. A finales de 2020, algunas variantes que podrían plantear un mayor riesgo para la salud pública mundial han emergido.^[4] El 25 de febrero de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó definiciones operativas para las variantes de interés (VOI, del inglés *Variant of Interest*) y las variantes de preocupación (VOC, del inglés *Variant of Concern*) de SARS-CoV-2. Estas definiciones están disponibles en <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

Aunque a las variantes se les ha asignado una nomenclatura sistemática de acuerdo con sus patrones genómicos y filogenéticos (por ejemplo, los asignados por GISAID, Nextstrain y Pango), con el fin de facilitar la denominación y simplificar las comunicaciones públicas, y para evitar el estigma hacia países o lugares específicos donde surgen nuevas variantes, la OMS ha asignado denominaciones simples, fáciles de mencionar y recordar para hacer referencia a las VOC y VOI de SARS-CoV-2, utilizando letras del alfabeto griego.^[4]

Actualmente 4 VoCs son reconocidas por la Organización Mundial de la Salud: Alfa (linaje B.1.1.7); Beta (linaje B.1.351); Gamma (linaje B.1.1.28/P.1) y Delta (linaje B.1.617-2). La lista completa de variantes del SARS-CoV-2, según la OMS, está disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, siendo revisado y actualizado periódicamente.

Debido al impacto potencial en la vigilancia de la salud pública, se requiere notificación a la OPS/OMS bajo el Reglamento Sanitario Internacional cuando se detecta por primera vez una VOC o VOI en un País o territorio.

Sin embargo, la detección inicial de una VOC o un VOI puede ser por secuenciación o RT-PCR de tamizaje, y se basa en análisis de laboratorio relativamente complejos. En este sentido, este lineamiento provisional proporciona recomendaciones operativas para el informe y la notificación de VOC y VOI a través de los canales oficiales del RSI.

Tamizaje e identificación de VOC o VOI

Existen diferentes enfoques disponibles para detectar VOC o VOI de SARS-CoV-2 basados en secuenciación genómica o RT-PCR en tiempo real.

Estrategia RT-PCR en tiempo real para la detección e identificación de VOC.

A través de la Red de Vigilancia Genómica COVID-19 (COVIGEN), la OPS ha estado apoyando a los países proporcionando reactivos y apoyando la implementación de diferentes protocolos de RT-PCR en tiempo real para la detección rápida y la identificación preliminar de VOC.

Estas pruebas para tamizaje molecular se dirigen a una mutación específica compartida por las VOC Alfa, Beta y Gamma. Sin embargo, esta mutación no está presente en la VOC Delta, por lo tanto, no se puede detectar a través de este ensayo.

La PCR de identificación molecular para VOC Alfa, Beta y Gamma se dirige a una posición específica de la secuencia donde las VOC Alfa, Beta y Gamma tienen una sola mutación específica.

Dado que el tamizaje y la identificación de la **VOC Alpha, Beta y Gamma se basan en una mutación puntual, el resultado es presuntivo ya que son necesarias mutaciones adicionales en diferentes posiciones del genoma para clasificar el linaje del virus.** Asimismo, la circulación del virus Delta no puede ser descartada ya que no se detecta a través de esta metodología. Hasta ahora, no hay una PCR validada para la discriminación de Delta.

Secuenciación genómica para detección de VOC o VOI

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. Varios protocolos para la secuenciación completa del genoma del SARS-CoV-2, especialmente los de secuenciación de nueva generación, se encuentran disponibles.^[1]

Aunque algunos SARS-CoV-2 circulantes pueden presentar mutaciones específicas asociadas a VOC o VOI, una mutación puntual por sí sola no es suficiente para clasificar el virus como uno de los VOC o VOI reconocidos. En este sentido, al igual que las estrategias de RT-PCR para la detección de VOC, **si se utiliza la secuenciación de Sanger y sólo se dispone de la secuencia de un fragmento específico en lugar de todo el genoma, el resultado también debe considerarse como preliminar.**

Por lo tanto, la secuenciación del genoma completo es la metodología estándar de oro para identificar y clasificar una VOC o VOI. Esto también se aplica para la detección de la **VOC Delta que en este momento sólo se pueden confirmar a través de la secuenciación genómica completa.**

Por lo tanto, **incluso si se detecta e identifica previamente mediante RT-PCR en tiempo real o secuenciación de un fragmento/región del genoma, se requiere secuenciación genómica completa adicional de la variante SARS-CoV-2 para confirmar la VOC.**

Validación de los resultados de VOC y VOI

Debido a la metodología utilizada y el desempeño entre laboratorios puede variar a través de un país, OPS recomienda que **la primera detección de VOC o VOI sea validada por el Laboratorio Nacional de Salud Pública (LNSP) o el Centro Nacional de Influenza (NIC) antes de ser reportada oficialmente, ya que estos laboratorios constituyen la referencia para el diagnóstico y la vigilancia de laboratorio de COVID-19 dentro del país.**

Estos laboratorios son los laboratorios oficiales de referencia para la red de vigilancia del Ministerio de Salud, siendo habitualmente el Centro Nacional de Influenza o Laboratorio Nacional de Salud Pública. Estos laboratorios se evalúan constantemente para control de calidad, se someten a pruebas de competencia y siguen las directrices de estrictas y sistemáticas que garantiza resultados confiables.

Por lo tanto, la **validación de los resultados obtenidos en un laboratorio fuera de la red oficial de salud pública por parte del LNSP garantiza la calidad de los resultados** y proporciona fortalecimiento al sistema nacional de salud pública evitando cualquier reporte de resultados erróneos durante la respuesta en curso a la pandemia de COVID-19.

Se debe considerar la validación de los resultados de VOC y VOI por parte del LNSP responsable/referencia del Ministerio de Salud para la vigilancia de COVID-19 antes de la notificación a través de los canales oficiales del RSI.

Principales acciones de un Estado miembro, cuando se identifica por primera vez una VOC o VOI:

- Informar inmediatamente a la OPS/OMS de los casos/conglomerados iniciales asociados con la infección por VOC o VOI a través del mecanismo del RSI.
- Enviar secuencias completas del genoma y metadatos asociados a una base de datos disponible públicamente, como GISAID.
- Cuando exista capacidad y en coordinación con la comunidad internacional, realizar investigaciones de campo para mejorar la comprensión del impacto potencial de la VOC o VOI en la epidemiología de COVID-19, la gravedad, la efectividad de las medidas sociales y de salud pública, u otras características relevantes.
- Realizar evaluaciones de laboratorio o ponerse en contacto con la OMS para obtener apoyo a fin de realizar evaluaciones sobre el posible impacto de las VOC o la VOI en los métodos de diagnóstico, la respuesta inmunitaria, la neutralización de anticuerpos u otras características pertinentes.

Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2

La OPS alienta a los laboratorios a secuenciar oportunamente las muestras positivas de COVID-19 y compartir información genética a través de la plataforma global GISAID.

Además, la OPS está trabajando para fortalecer la secuenciación genómica del SARS-CoV-2 en la Región de las Américas, de forma que los datos genómicos estén disponibles de manera oportuna a través de GISAID. La **Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19** está abierta a todos los países de las Américas a través de los Laboratorios Nacionales de Salud Pública. Esta red también incluye 6 Laboratorios Regionales de Secuenciación (CDC-USA; Fiocruz-Brasil; GORGAS-Panamá; InDRE-México; ISP-Chile; UWI-Trinidad y Tobago), que proporcionan secuenciación externa para los laboratorios participantes sin esta capacidad.^[5] Para obtener información adicional, se puede contactar a la Oficina Regional de la OPS en las direcciones de correo electrónico leitejul@paho.org, ricoj@paho.org.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. 8 de enero de 2021. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480>
2. Organización Panamericana de la Salud. Nota Técnica: Caracterización genómica del SARS-CoV-2 y variantes circulantes en la Región de las Américas. 8 de octubre de 2020. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/nota-tecnica-caracterizacion-genomica-sars-cov-2-variantes-circulantes-region-americas>
3. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la selección de muestras de SARS-CoV-2 para caracterización y vigilancia genómica. 9 de febrero 2021. Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-seleccion-muestras-sars-cov-2-para-caracterizacion-vigilancia>
4. Konings F., Perkins MD, Kuhn JH., et al. SARS-COV-2 VARIANTS OF INTEREST AND CONCERN NAMING SCHEME CONDUCIVE FOR GLOBAL DISCOURSE. Nat Microbiol. 2021. 6(7):821-823.
5. Organización Panamericana de la Salud. Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza/red-regional-vigilancia-genomica-covid-19>