
Programa de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2 realizado por el CoViGen-Mex

26 de enero del 2022

Reporte elaborado por (orden alfabético): Dra. Blanca Taboada y Dr. Mauricio Rosales

El Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex) está formado por (en orden alfabético): el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C, el Instituto de Biotecnología de la UNAM, el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias y el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad del CINVESTAV. Asimismo, se han incorporado recientemente al Consorcio especialistas en informática, estadística, epidemiología, virología y evolución, entre otras áreas, pertenecientes a la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, el Centro de Ciencias Matemáticas y las Facultades de Ciencias y de Medicina de la UNAM, el CINVESTAV-Zacatenco, la Universidad Autónoma Metropolitana, el Instituto Nacional de Medicina Genómica, el Instituto Nacional de Salud Pública, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, la Universidad de Oxford y la Universidad Libre de Berlín.

El programa se enmarca dentro del Proyecto Nacional Estratégico de Investigación e Incidencia en Virología del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y cuenta con el apoyo adicional de la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México y el AHF-Global Public Health Institute - Universidad de Miami. El proyecto se realiza en coordinación con el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), y de acuerdo con los lineamientos para vigilancia de variantes del virus elaborado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

El Consorcio inició sus actividades de vigilancia en febrero del 2021 para identificar en la República Mexicana variantes del virus SARS-CoV-2 que pudieran tener un comportamiento biológico de interés para la salud pública nacional. Esto incluye la identificación de mutaciones que pudieran afectar la transmisibilidad, capacidad de replicación y/o patogenicidad del virus, así como otras mutaciones que pudieran asociarse con la evasión del virus a la inmunidad generada por las vacunas o por la infección natural. Igualmente, esta vigilancia genómica permitirá detectar mutaciones que pudieran afectar la eficacia de los métodos de diagnóstico moleculares o de los antivirales específicos que puedan diseñarse en el futuro.

Las secuencias del genoma de los virus SARS-CoV-2 que circulan en el país obtenidas a través de este Consorcio son depositadas de manera oportuna tanto en la base de datos MexCoV2 (<http://mexcov2.ibt.unam.mx:8080/COVID-TRACKER/>) como en la base internacional de GISAID. Los linajes virales identificados son informados también oportunamente al InDRE.

Variantes circulantes

(1/feb/21 - 21/feb/22)

Con base en la vigilancia genómica realizada alrededor del mundo, las secuencias de los genomas con uno o más cambios genéticos similares se han agrupado en linajes. A finales del 2020, dentro de estos linajes surgieron variantes que plantearon un mayor riesgo para la salud pública mundial, asociadas a eventos epidemiológicos y biológicos importantes, tales como la facilidad con la que se dispersa el virus en la población, una susceptibilidad disminuida a la inmunidad generada por las vacunas o por una infección natural, una potencial mayor transmisibilidad y eventualmente virulencia, así como con una resistencia parcial al tratamiento con anticuerpos monoclonales en uso. Esto impulsó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificar estas variantes, a nivel mundial, en diferentes grupos: variantes de preocupación (VOC), variantes de interés (VOI) y variantes que hay que monitorear (VOM); éstas últimas tienen una categoría de alerta menor que las VOC y las VOI. Además, describimos de manera más local variantes de interés nacional (VIN), que pueden ser relevantes en algunas regiones del país, pero no a nivel global. Actualmente, la OMS caracteriza, a nivel mundial, como VOC las variantes Alfa (B.1.1.7; Q.1 – Q.8), Beta (B.1.351; B.1.351.2; B.1.351.3), Delta (B.1.617.2; AY.2 – AY.133), Gamma (P.1; P.1.1 – P.1.17) y Omicron (B.1.1.529; BA.1; BA.1.1; BA.2; BA.3), y como VOI Lambda (C.37; C.37.1) y Mu (B.1.621; B.1.621.1), ver Tabla 1.

En México, se han documentado múltiples linajes de SARS-CoV-2 a lo largo de esta pandemia, y han circulado variantes VOC y VOI en toda la República Mexicana (Figura 1). Haciendo un análisis de todas las secuencias mexicanas depositadas en GISAID, la variante Alfa tuvo un aumento paulatino, pasando de menos de 1% de prevalencia en marzo, a 8.8% en abril y 19% en mayo. Sin embargo, en junio empezó a disminuir al 14.3%, en julio al 2.2%, siendo en agosto menos del 0.2%, siendo en septiembre cuando desapareció este linaje en el país. Esto se debió principalmente, al crecimiento en un principio de la variante Gamma (P.1) y posteriormente de Delta.

Por otra parte, la variante Gamma se había detectado en menos de 4.3% de las muestras de abril, llegando al 18.3% en mayo. En junio, presentó su pico de prevalencia en el país, alcanzando el 31%. No obstante, en julio disminuyó a menos del 7.79%, en agosto al 1.64% y en septiembre fue menor al 0.23%, siendo totalmente desplazada, al igual que Alfa, por Delta.

La variante Delta y sus sublinajes (AY.1 al AY.133) tuvieron un crecimiento más rápido, empezándose a identificar en mayo en 10 estados, con una prevalencia de 2.7%, en junio del 26.2% e identificándose en toda la república; llegando en julio y agosto al 76.15% y 90.36%, respectivamente; en septiembre representó el 99.32% y en octubre y noviembre el 99.7%. Los sublinajes AY.3, AY.20, AY.26, AY.100 y AY.113 fueron los más prevalentes en el país. En lo que respecta a AY.20, el más frecuente desde julio a

noviembre estuvo en rangos del 41.5% al 47.22%. Asimismo, el sublinaje AY.26, segundo más prevalente, se encontró en junio con una prevalencia del 8.6%, en julio alcanzó su pico con un 24.93% y posteriormente empezó a disminuir, estando en diciembre en solo 6.3% de las muestras. Por otra parte, el sublinaje AY.100, fue incrementando, del 0.6% en junio al 10% en diciembre, mientras AY.113 pasó del 0.57% en julio al 4.1% en diciembre y AY.103 del 0.13% al 4.4% en el mismo periodo. Interesantemente, los sublinajes AY.20, AY.26 y AY.100 solo representaron una prevalencia de menos del 1.5% a nivel mundial, siendo México el único país con tan alta frecuencia.

Interesantemente, para diciembre, la prevalencia de la variante Delta comenzó a disminuir, debido a la introducción de la variante Omicron (B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2) en el territorio nacional. En noviembre presentaba una prevalencia del 0.2%, la cual se incrementó al 49.7% en diciembre, para enero aumentó considerablemente a un 95% y en febrero ya representa el 98.4%. Cabe señalar que las proporciones están sujetas a cambios con el tiempo y podrán actualizarse a medida que haya más datos disponibles.

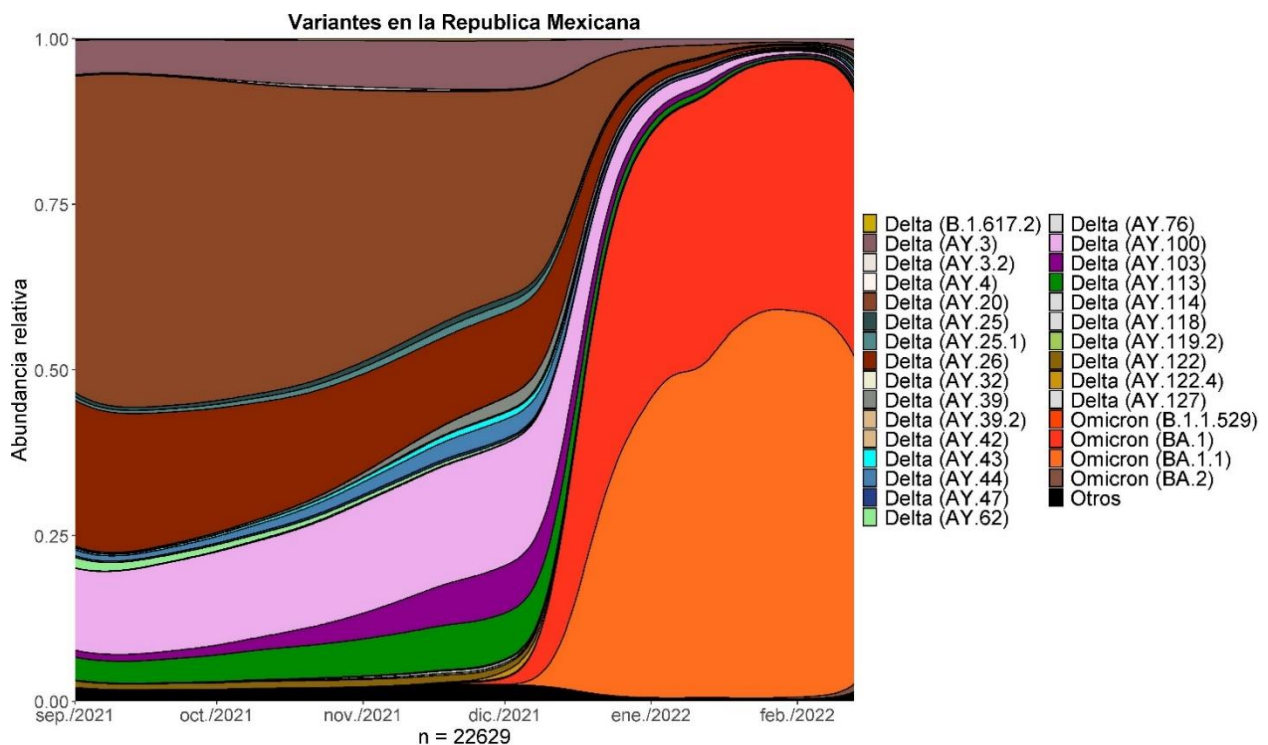


Figura 1. Distribución temporal de variantes VOC/VOI/VOM en México, considerando las secuencias totales de la BD de GISAID hasta el día 21/febrero/2022.

En la Tabla 1 se muestra la última actualización de los genomas totales secuenciados en México y la contribución del consorcio a los mismos, así como la información de las variantes VOC, VOI y VOM identificadas en el país.

Tabla 1. Información de las secuencias depositadas en las BDs de GISAID y/o MexCoV2

21 / febrero / 2022								
Genomas secuenciados totales				Secuenciados por el consorcio CoViGenMex				
53,243				18,089 (33.97%)				
Tipo de variante	Linajes pango	# amino mutados (en Spike)	País donde se identificó por primera vez	# de países con la variante	Fecha en que se identificó en México	# de detecciones en México	# estados con variante	
Variantes de Preocupación (VOC)	Alpha	B.1.1.7	22 (9)	Inglaterra	179	31-dic-20	1773	32
		Q.3	26 (9)	USA	5	20-abr-21	32	10
	Beta	B.1.351	17 (7)	Sudáfrica	119	07-abr-21	19	6
	Delta	B.1.617.2	20 (8)	India	169	21-abr-21	115	26
		AY.3	30 (8)	USA	75	14-jun-21	1351	31
		AY.3.2	31 (8)	Perú	7	23-jul-21	30	7
		AY.4	32 (10)	Inglaterra	113	11-may-21	25	11
		AY.13	26 (8)	USA	43	05-may-21	83	15
		AY.20	31 (9)	USA y México	75	06-may-21	11213	32
		AY.25	30 (8)	USA	77	29-jun-21	141	24
		AY.25.1	33 (9)	Canadá y USA	107	29-jun-21	157	25
		AY.26	25 (9)	USA y México	82	01-jul-21	5428	32
		AY.39	27 (8)	USA	102	25-sep-21	139	18
		AY.42	31 (9)	Múltiples	92	11-jul-21	23	10
		AY.43	29 (8)	Múltiples	135	03-ago-21	107	21
		AY.44	31 (8)	USA	115	18-ago-21	292	26
		AY.47	25 (9)	USA	70	27-sep-21	55	16
		AY.61	25 (9)	Italia	83	20-may-21	19	7
		AY.62	27 (9)	USA y México	16	01-jun-21	240	15
		AY.75	27 (9)	Múltiples	104	24-jun-21	24	10
		AY.76	24 (8)	Malasia	45	26-jun-21	17	10
		AY.100	30 (8)	USA	104	07-jun-21	3012	31
		AY.103	30 (8)	USA	90	29-jun-21	537	23
		AY.113	30 (9)	USA y México	51	12-jul-21	905	32
		AY.114	32 (9)	USA	49	11-ago-21	20	4
		AY.118	31 (9)	USA	60	22-jul-21	29	7
		AY.119	32 (9)	USA	69	23-jul-21	18	8
		AY.119.2	33 (10)	USA	35	23-jul-21	19	6
		AY.122	30 (8)	Múltiples	151	29-sep-21	217	27
		AY.127	33 (10)	Múltiples	93	17-ago-21	22	6
	Gamma	P.1	21 (12)	Brasil	70	28-ene-21	693	31
		P.1.10.2	25 (11)	México	1	17-may-21	24	2
		P.1.12	20 (11)	Perú	33	09-abr-21	108	14
P.1.15		23 (12)	Chile	31	15-abr-21	43	16	
P.1.17		23 (12)	USA y México	31	21-mar-21	1822	31	
Omicron	BA.1	48 (29)	Múltiples	143	29-nov-21	3767	31	
	BA.1.1	50 (31)	Múltiples	132	17-dic-21	4535	31	
	BA.2	52 (29)	Múltiples	80	17-ene-22	13	1	
Variantes de Interés (VOI)	Lambda	C.37	21 (8)	Perú	39	24-abr-21	214	19
	MU	B.1.621	22 (9)	Colombia	52	19-abr-21	424	26
Variantes de Monitoreo (VOM)		B.1.1.519	11 (4)	Múltiples	47	13-nov-20	7953	32
		B.1.526	16 (6)	Nueva York	51	06-mar-21	69	16

*Solo se incluyen los sublinajes que se han identificado en México con más de 15 secuencias detectadas, a excepción de Omicron (B.1.1.529 y BA.1).

Es importante mencionar que existen diversos patrones en la distribución de las variantes en diferentes estados y/o regiones de la República Mexicana, lo cual se puede observar en la Figura 2. Por ejemplo, Ómicron ya es la única variante en las regiones CS, SE y S, mientras en las regiones más del norte como NE, WE y CN aun circulan unos sublinajes de Delta, mientras en la región NW hay aun como 20%.

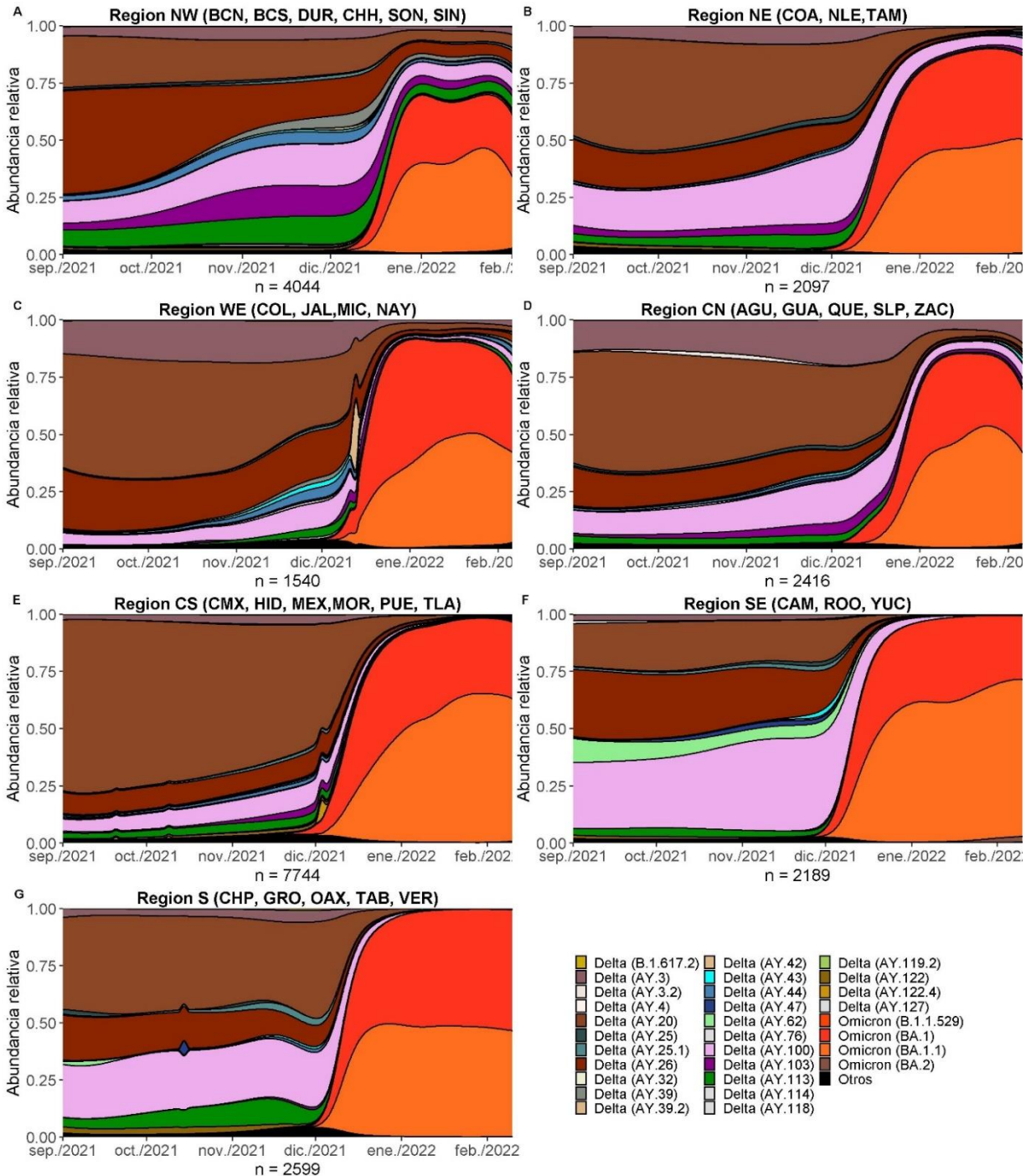


Figura 2. Distribución temporal de variantes VOC/VOI/VOM en México en diversas regiones de la República Mexicana. Se incluyen todas las secuencias de la BD de GISAID hasta el 21/febrero/22

Resultados del Lote 40 del 26 de enero del 2022 (06 de enero – 21 de enero)

El laboratorio central del IMSS en la CDMX envió RNA remanente de 384 muestras de personas diagnosticadas positivas a COVID-19 con un valor de Ct<25, las cuales fueron secuenciadas. Estas muestras provinieron de 28 entidades federativas del país. La secuenciación de este lote de muestras se llevó a cabo en la Unidad de Genómica Avanzada del LANGEBIO, usando la plataforma de Illumina NextSeq500 y la técnica de Illumina CovidSeq. De estas muestras, se logró tener el genoma completo de 365, con una cobertura mayor al 97% y 10 más con una cobertura mayor al 90%, obteniendo en total 375 secuencias y una eficiencia total del 97.65%. Estos genomas se depositaron en la BD de GISAID el día 20 de febrero del 2022. En la Figura 3 se muestran las proporciones estimadas de los linajes más comunes que se detectaron en estos genomas.

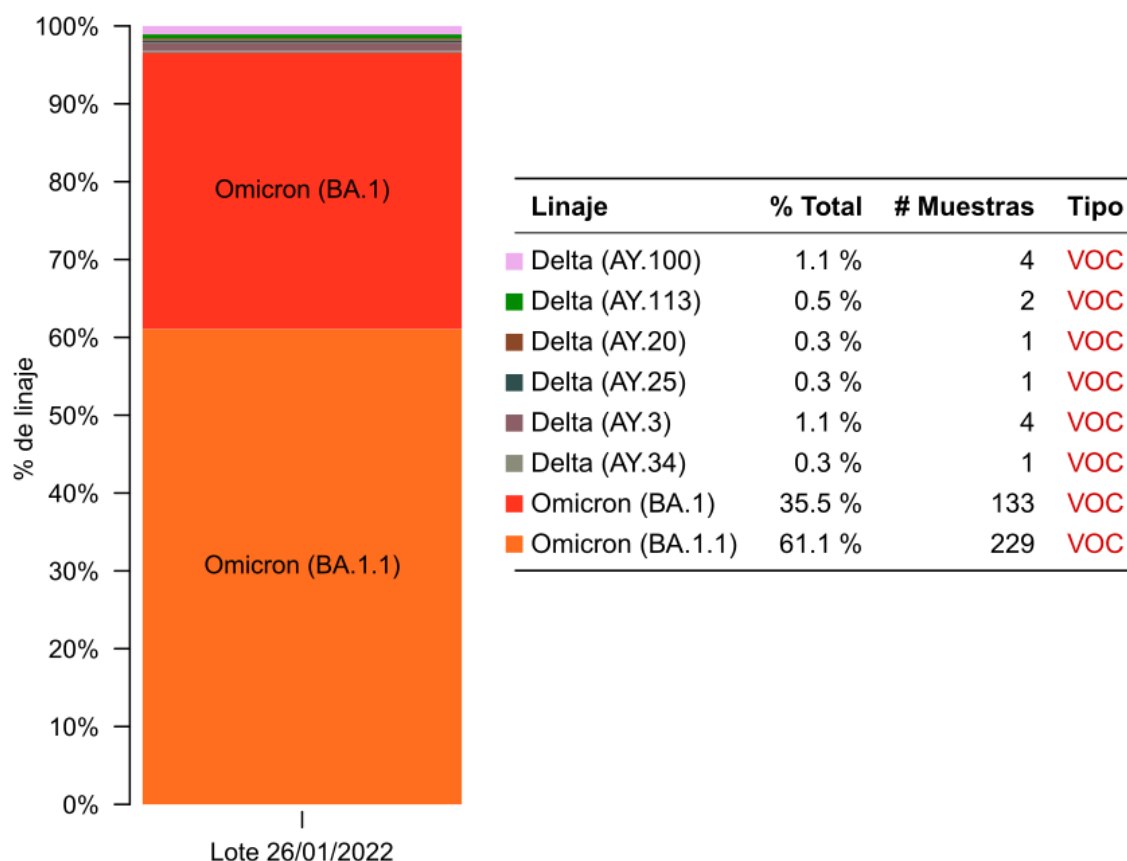


Figura 3. Información de todas las variantes identificadas en el Cuarentavo lote del 26 de enero de 2022 (06 de enero – 21 de enero)

En este lote, se identificaron 8 linajes (Figura 3), en las entidades federativas de las cuales se recibieron muestras. De estos, 6 pertenecen a la variante Delta (AY.100,

AY.113, AY.20, AY.25, AY.3, AY.34), los cuales representan juntos solo el 3.4% de prevalencia y 2 de la variante Omicron (BA.1, BA.1.1) ya con el 96.6%. En la Tabla 2, se muestran los porcentajes exactos de las variantes en los 28 estados de donde se obtuvieron muestras durante este periodo.

Tabla 2. Proporciones de variantes en el lote del 26 de enero de 2022 (06 de ene – 21 de ene)

Entidad Federativa	#	Delta						Omicron	
		AY.100	AY.113	AY.20	AY.25	AY.3	AY.34	BA.1	BA.1.1
Baja California	14	0%	0%	0%	0%	14%	0%	14%	71%
Baja California Sur	5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	80%	20%
Campeche	10	0%	0%	0%	0%	0%	0%	30%	70%
Chiapas	9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	56%	44%
Chihuahua	15	7%	7%	0%	0%	0%	0%	20%	67%
Coahuila	13	0%	8%	0%	8%	0%	0%	38%	46%
Colima	8	0%	0%	13%	0%	0%	0%	25%	63%
Ciudad de México	24	0%	0%	0%	0%	0%	0%	25%	75%
Durango	10	10%	0%	0%	0%	0%	0%	40%	50%
Guanajuato	17	6%	0%	0%	0%	6%	6%	24%	59%
Hidalgo	21	0%	0%	0%	0%	0%	0%	48%	52%
Jalisco	21	0%	0%	0%	0%	0%	0%	57%	43%
Estado de México	19	0%	0%	0%	0%	0%	0%	47%	53%
Michoacán	2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
Morelos	5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	40%	60%
Nayarit	6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	67%
Nuevo León	22	0%	0%	0%	0%	0%	0%	14%	86%
Puebla	15	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	67%
Querétaro	19	0%	0%	0%	0%	0%	0%	37%	63%
Quintana Roo	8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	38%	63%
San Luis Potosí	11	9%	0%	0%	0%	0%	0%	36%	55%
Sinaloa	13	0%	0%	0%	0%	0%	0%	38%	62%
Sonora	3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	67%
Tabasco	20	0%	0%	0%	0%	0%	0%	55%	45%
Tamaulipas	15	0%	0%	0%	0%	0%	0%	53%	47%
Veracruz	23	0%	0%	0%	0%	0%	0%	30%	70%
Yucatán	15	0%	0%	0%	0%	0%	0%	13%	87%
Zacatecas	12	0%	0%	0%	0%	8%	0%	17%	75%

Información adicional

Fecha de toma de las muestras

En la Figura 4 se muestran la fecha de toma de las muestras, que van del 06 de enero al 21 de enero. De éstas, 233 fueron de pacientes ambulatorios y 142 hospitalizados. No se presentaron casos de estatus desconocido o defunción.

Entidades federativas

Las muestras provinieron de 28 diferentes entidades federativas de la República Mexicana. En la Figura 5 se muestra la distribución geográfica de éstas y en la Figura 6 la distribución de las variantes.

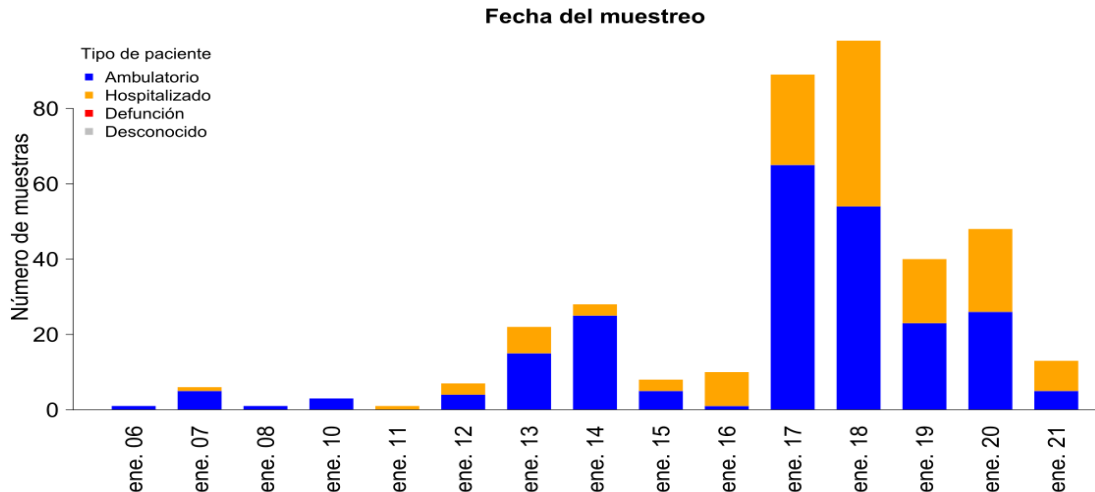


Figura 4. Fecha de toma de las 375 muestras y tipo de pacientes

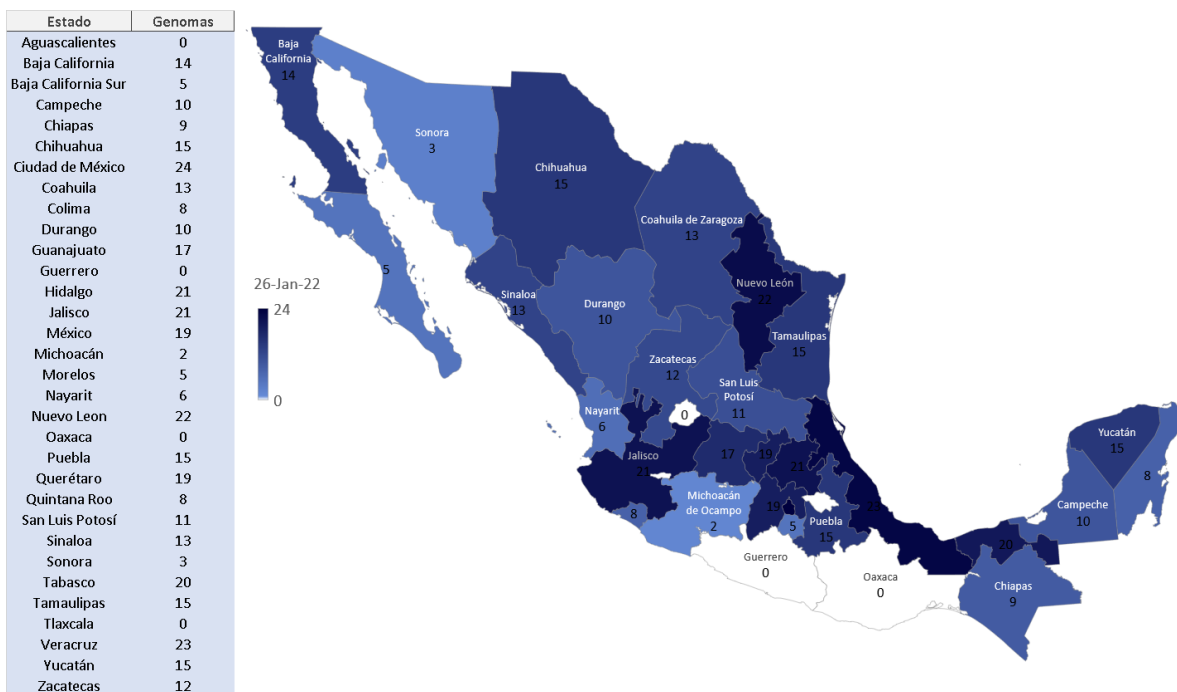


Figura 5. Número de muestras por entidad federativa del cuarentavo lote, del 26 de enero de 2022 (05 de enero – 21 de enero)

Género y edades

El rango de edad de las personas de las cuales se obtuvieron las muestras va desde los 0 a los 95 años, con un promedio de 44.09 años, siendo 232 de mujeres y 143 de hombres (Figura 7).

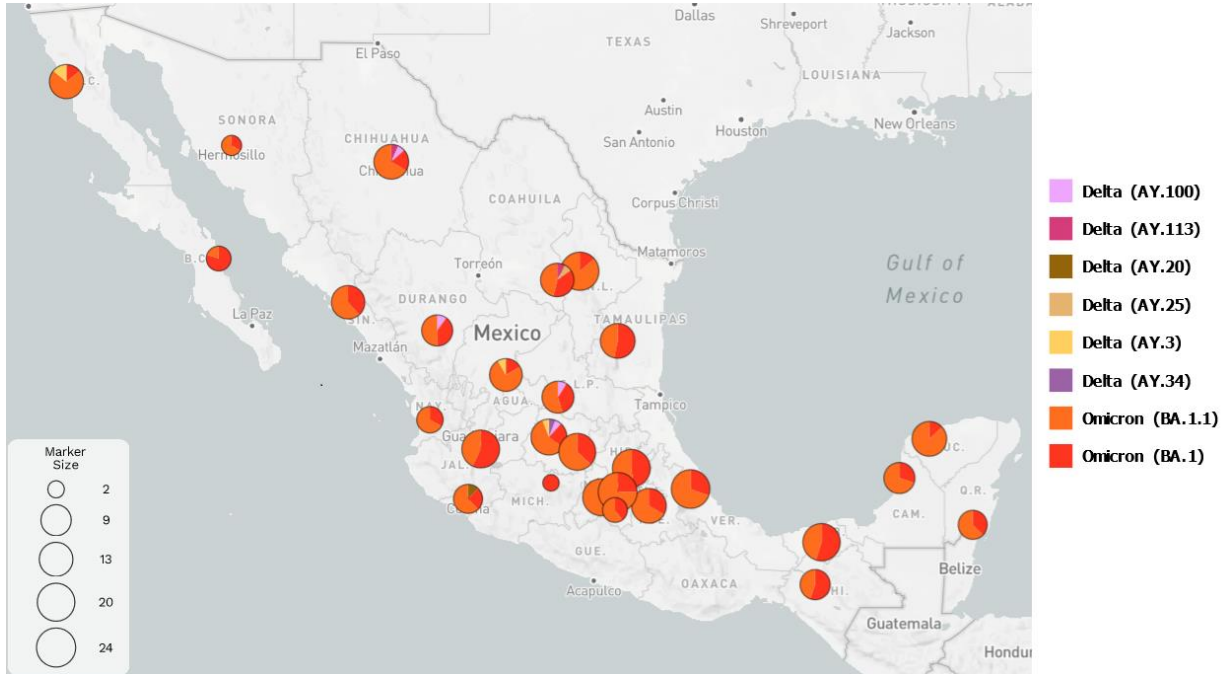


Figura 6. Distribución de variantes por entidad federativa del Cuarentavo lote

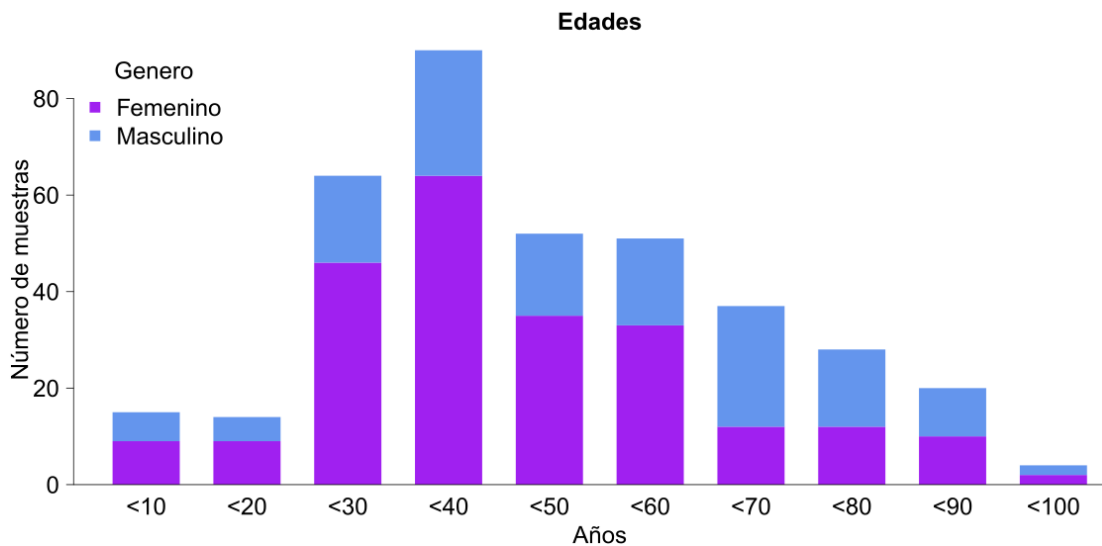


Figura 7. Rango de edad y género de las personas muestreadas

Mutaciones a nivel aminoácido en la proteína S

La Figura 8 muestra los porcentajes relativos de las mutaciones presentes en la proteína de superficie (S) del virus de los 375 genomas secuenciados en este lote, en relación con el resto de los genomas mexicanos obtenidos anteriormente, presentes en nuestra base de datos (MexCoV2). Se puede observar que las mutaciones nuevas son los linajes de la variante de Omicron (BA.1, BA.1.1, BA.2). Por ejemplo, existen 25 mutaciones en S que se encuentran presentes en más del 90% de las secuencias depositadas en GISAID

de ómicron. Así mismo, identificamos 3 cambios que se encuentran presente más del 60% de las secuencias. Finalmente, el cambio R346K el cual define un nuevo sublinaje de ómicron el BA.1.1.

Algunos de las cambios en S que definen a la variante Ómicron han sido compartidos con otras variantes VOC/VOI y estos han sido asociados con las características fenotípicas del virus SARS-CoV-2 en cuanto a transmisibilidad, patogenicidad o la eficacia de la vacuna. Por ejemplo, las mutaciones K417N, S477N y N501Y, que están ubicadas en el dominio de unión al receptor (RBD) de S, permiten al virus eludir la inmunidad (en cuanto a su efecto o poder antigénico, S477N es débil, N501Y es moderado y K417N es potente). Además, K417N y N501Y permiten transmitir mejor el virus debido a que logran una mayor afinidad al receptor de la célula human ACE2, mediando su entrada. Finalmente, se ha demostrado que el cambio P681H, que esta adyacente al sitio de fusión de la furina (S1/S2), incrementa la entrada del virus en la célula y, por tanto, su transmisibilidad, haciendo al virus más contagioso. Interesantemente, el cambio K117N tambien está presente en la variante Beta y es el mismo sitio que el cambio K417T de la variante Gamma, asimismo el cambio N501Y y P681H lo comparten las variantes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351) y Gamma.

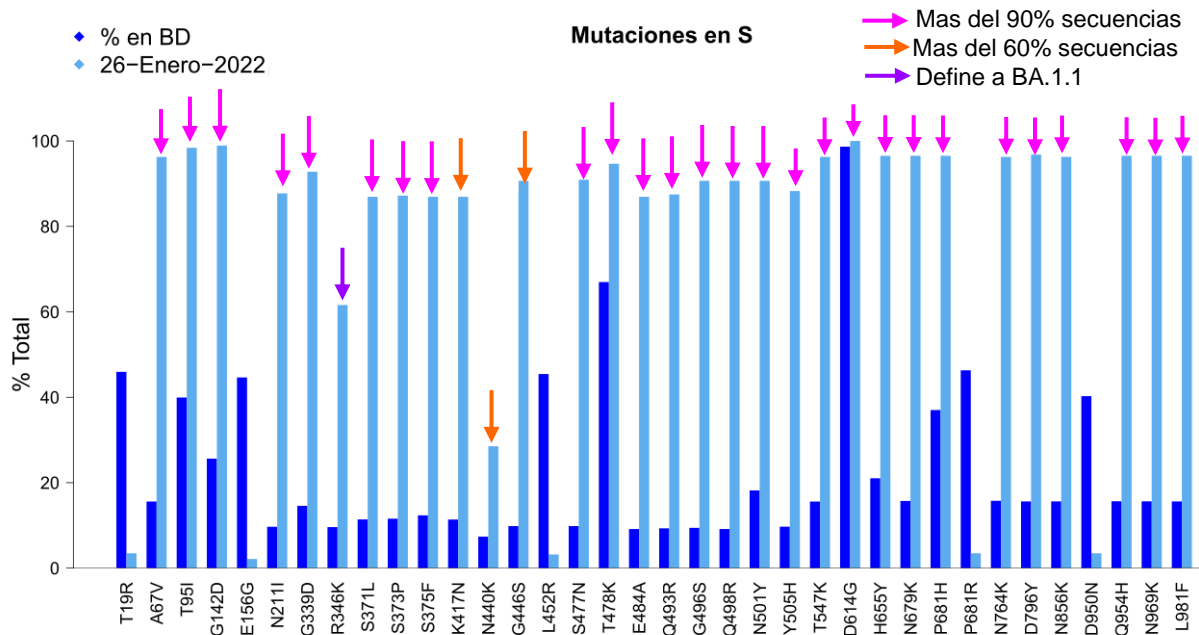


Figura 9. Mutaciones de aminoácido en la proteína S. "% en BD" representa 53,252 secuencias mexicanas que existen de referencia en nuestra base de datos. "% 26-Enero-2022" son las 375 secuencias totales de este lote.