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

30 de enero del 2023

Reporte elaborado por (orden alfabético): Dra. Blanca Taboada

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 al Consorcio especialistas en informática, estadística, epidemiología, virología y evolución, entre otras áreas, pertenecientes a la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, el Centro de Ciencias Matemáticas y las Facultades de Ciencias y de Medicina de la UNAM.

El programa se enmarca en el 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 en México durante la pandemia (1/feb/20 - 13/feb/23)

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. 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 Ómicron (BA.1; BA.1.1-BA.1.24; BA.1.1.1-BA.1.1.18; BA.2-BA.2.81; BG.1-BG.6; BA.3; BA.4-BA.4.7; BA.5-BA.5.9; BE.1-BE.3; BF.1-BF.12).

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 todo el país. Al analizar todas las secuencias depositadas por GISAID de México, se evidencia que la variante BA.1.1.519, causante de la segunda ola de infecciones en el país, alcanzó su pico en febrero de 2021, con una prevalencia mayor al 80%. La variante Alpha, en cambio, pasó de menos del 1% en marzo de 2021 al 8.8% en abril y al 19% en mayo. En junio el porcentaje era de 14.3%, en julio de 2.2%, en agosto de menos de 0.2% y para septiembre este linaje había desaparecido del país. Esto se debió principalmente a la expansión inicial de la variante Gamma (P.1), seguida de la expansión de la variante Delta.

La variante Gamma se detectó en menos del 4.3 % de las muestras de abril de 2021 y aumentó al 18,3 % en mayo. En junio, su prevalencia en el país alcanzó su punto máximo, alcanzando el 31%. Por el contrario, fue inferior al 7.8% en julio, 1.6% en agosto y menos del 0.2% en septiembre, y como variante Alpha, fue completamente desplazada por Delta. En mayo de 2021, la variante Delta y sus sublinajes (responsables de la tercer ola en el país) fueron identificados en 10 estados con una prevalencia de 2.7%; en junio la prevalencia aumentó a 26.2% y la variante fue identificada ya en todo el país; en julio y agosto alcanzó el 76.2% y el 90.4%, respectivamente; y de septiembre a noviembre representó más del 99%. De julio a noviembre, el linaje AY.20 fue el más prevalente, con una prevalencia superior al 41.5 %, mientras que el linaje AY.26 fue el segundo más prevalente, con una prevalencia del 8.6 % en junio, un pico del 24.9 % en julio, y un descenso del 6.2% en diciembre. En contraste, AY.100 aumentó de 0.6% en junio a 10% en

diciembre, mientras que AY.113 y AY.103 aumentaron de 0.6% a 4.1% y de 0.1% a 4.4%, respectivamente. Curiosamente, la prevalencia de AY.20, AY.26 y AY.100 fue inferior al 1.5 % a nivel mundial, siendo México el único país con una frecuencia tan alta.

Debido a la introducción de la variante Ómicron en noviembre de 2021, la prevalencia de Delta comenzó a disminuir. La prevalencia de Ómicron fue de 0.2% en noviembre, 49.7% en diciembre, 96.6% en enero de 2022 y 100% en abril. Antes de marzo del 2022, el sublinaje BA.1.1 de Ómicron era el más prevalente (>75 %) y está asociado con la cuarta ola de casos en el país; su frecuencia cayó al 11% en mayo, mientras que BA.2 (>20%), BA.2.9 (>25%) y BA.2.12.1 (>17%) aumentaron en frecuencia durante el período inter-ola. En junio, los linajes BA.5.1, BA.5.2 y BA.5.2.1 (>80%) y BA.4.*, fueron los más prevalentes y se asociaron a la quinta ola. A partir de septiembre, se identificaron múltiples sublinajes nuevos, incluido el BW.1.*, que para noviembre ya estaba presente en más del 30% de las secuencias y ganaba fuerza en la región sureste del país. Además, en octubre se identificaron distintos linajes BQ.1.* en todo el país y en noviembre de XBB.*, que junto con BW.1 son responsables de la séptima ola de casos. Las proporciones están sujetas a cambios con el tiempo y podrán actualizarse a medida que haya más datos disponibles.

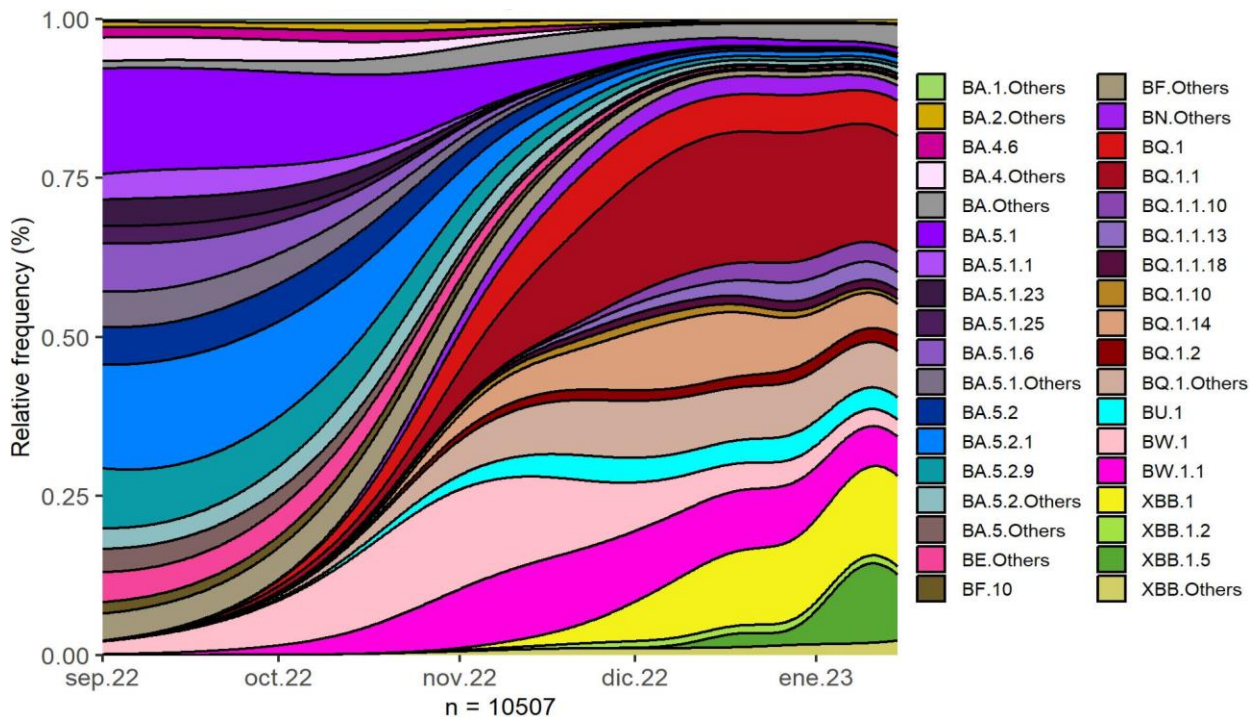


Figura 1. Distribución temporal de variantes en México en los últimos cuatro meses, considerando las secuencias totales de la BD de GISAID hasta el día 13/Febrero/2023

Es importante mencionar que existen diversos patrones en la distribución de las variantes en diferentes regiones de la República Mexicana (Figura 2). En general las variantes de

BQ.* son las más prevalentes en toda la República Mexicana excepto en las regiones SE y S. En la región SE aún son prevalentes las variantes de BW.1 y BW.1.1. Finalmente, las variantes de XBB.* ya se están expandiendo a todo el país; en específico las variantes XBB.1 en las regiones S y NE y XBB.5 en la región SE. Las variantes de XBB.* son actualmente una de las de mayor transmisibilidad en el mundo.

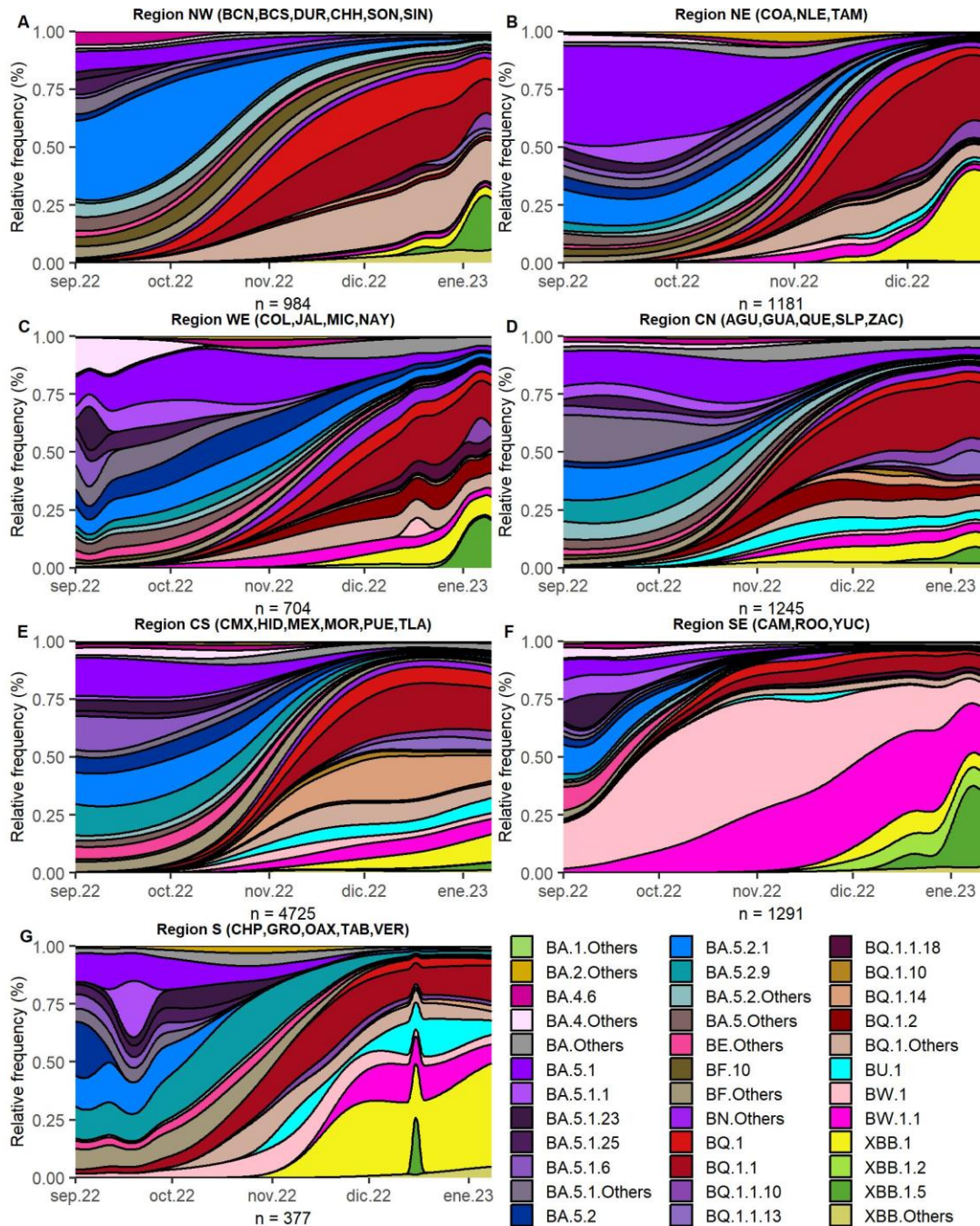


Figura 2. Distribución temporal de variantes VOC/VOI/VOM en México del último semestre, en diversas regiones de la República Mexicana. Se incluyen todas las secuencias de la BD de GISAID hasta el 13/febrero/2023.

Resultados del Lote 79 del 30 de enero del 2023 (01 – 15 enero)

El laboratorio central del IMSS en la CDMX envió RNA remanente de 600 muestras de personas diagnosticadas positivas a COVID-19 con un valor de Ct<25. La secuenciación de este lote de muestras se llevó a cabo en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, usando la plataforma de Illumina NextSeq500 y la técnica de Artic v4.1. De estas muestras, se logró tener el genoma completo de 430 con una cobertura mayor al 97% y 113 más con una cobertura mayor al 90%, obteniendo en total 543 secuencias y una eficiencia del 90.5%. En la Figura 3 se muestran las proporciones estimadas de los linajes más comunes que se detectaron en estos genomas.

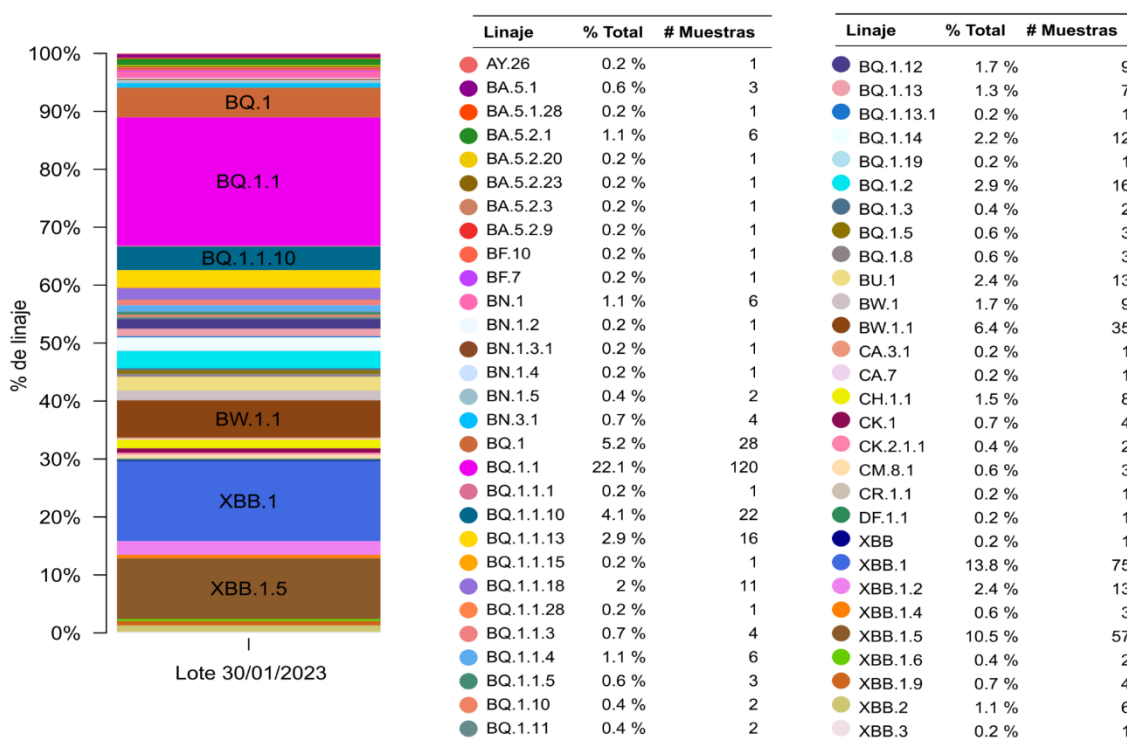
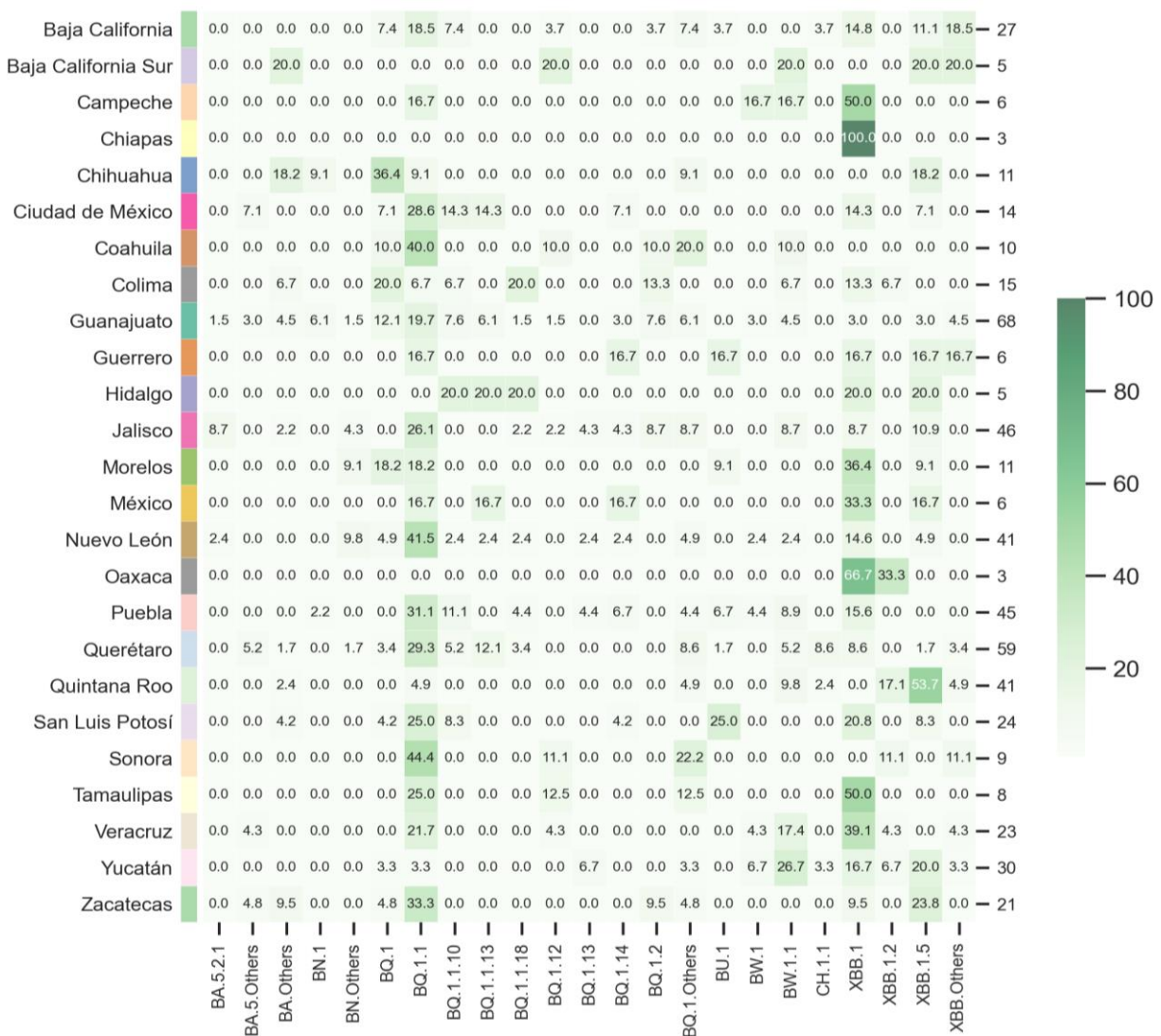


Figura 3. Información de todas las variantes identificadas en el Lote 79 del 30 de enero de 2023 (01/Ene – 15/Ene)

En este lote, se identificaron 58 linajes pangolín (Figura 1) en las entidades federativas de las cuales se recibieron muestras. Los cuales pertenecen a la variante Ómicron, siendo BQ.1.1 la más prevalente, seguida por XBB.1 y XBB.1.5 y después por BW.1.1. En la Tabla 2, se muestran los porcentajes exactos de dichas variantes en cada estado. Interesantemente, la recombinante XBB.* abarca más del 40% de prevalencia en este lote. Estas variantes, como ya se mencionó, son actualmente una de las de mayor transmisibilidad en el mundo. En la Tabla 1, se muestran los porcentajes exactos de dichas variantes en cada estado.

Tabla 1. Proporciones de variantes en el lote del 30 de enero de 2023 (01/Ene – 15/Ene) de 543 genomas



Información adicional

Las secuencias se subieron a la BD de GISAID el 10 de febrero y el promedio general fue de 37.23 días desde la toma de muestra hasta su depósito en dicha BD. Tomando en cuenta solo el tiempo desde que se recibieron las muestras hasta la subida de las secuencias a GISAID, el tiempo fue menor a 11 días.

Fecha de toma de las muestras y tiempos de procesamiento

En la Figura 4 se muestran la fecha de toma de las muestras, que van del 01 – 15 enero. De éstas, 377 fueron de pacientes ambulatorios y 166 hospitalizados. Es importante resaltar que desde el reporte 78 se vio una alza en los hospitalizados siendo antes de alrededor del 11%, pasando al 26% y en este lote del 30%. No se reportaron con estatus de defunción o desconocido.

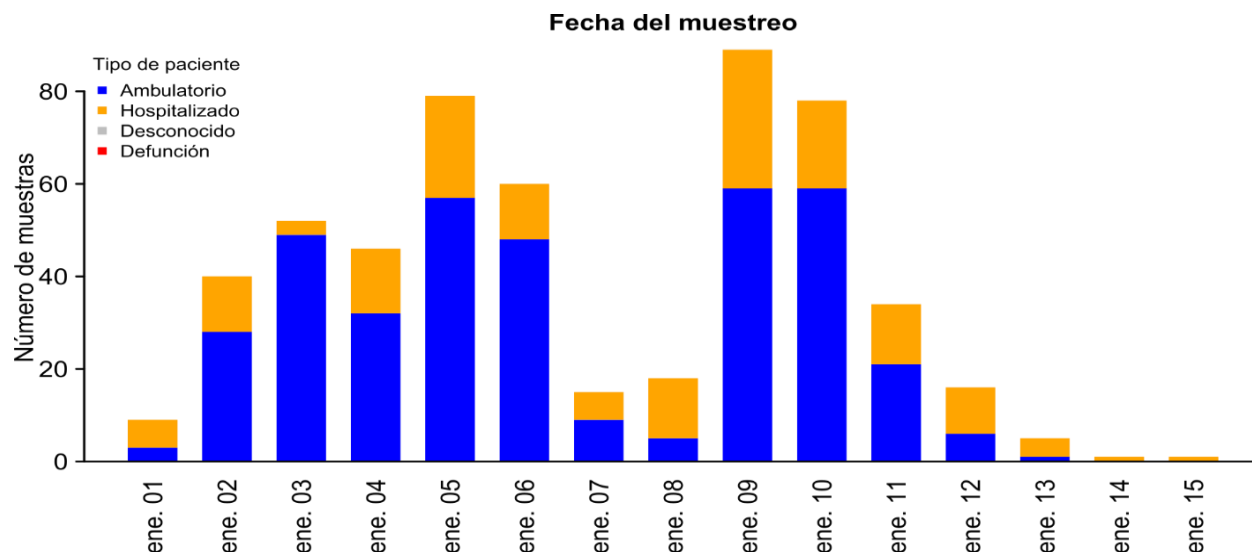


Figura 4. Fecha de toma de las 543 muestras y tipo de pacientes

Género y edades

El rango de edad de las personas de las cuales se obtuvieron las muestras va de meses de meses a 93 años, siendo el promedio de 45.1 años; 330 de mujeres y 213 de hombres (Figura 5).

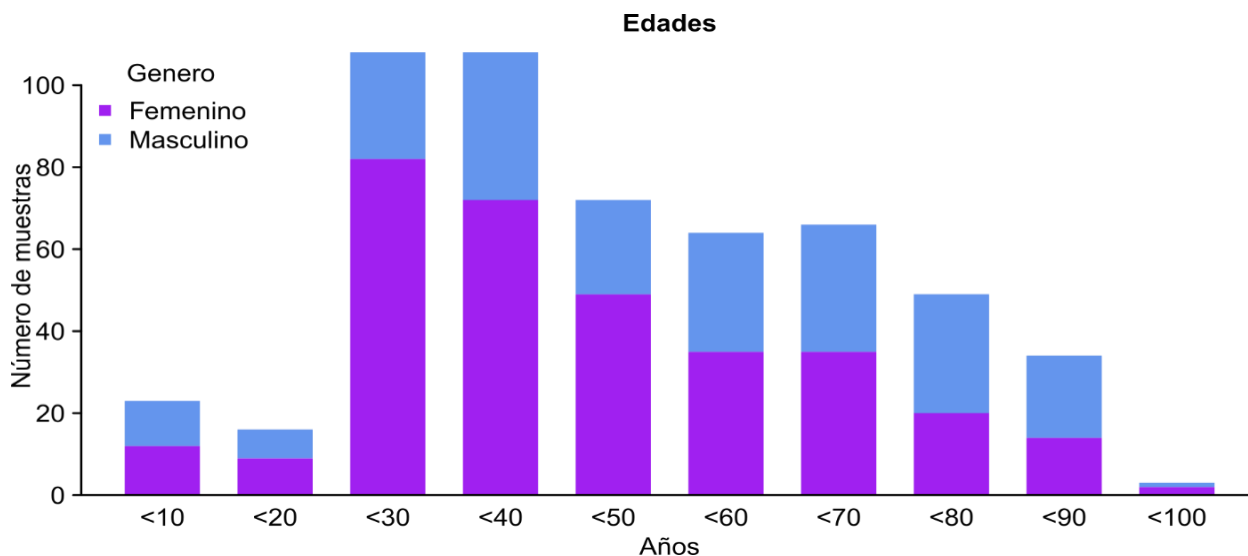


Figura 5. Rango de edad y género de las personas muestreadas

Entidades federativas

Las muestras provinieron de 28 entidades federativas del país. En la Figura 6 se muestra la distribución geográfica de éstas y en la Figura 7 la distribución de las variantes.



Figura 6. Número de muestras por entidad federativa en el Lote 79 (01/Ene – 15/Ene del 2023)

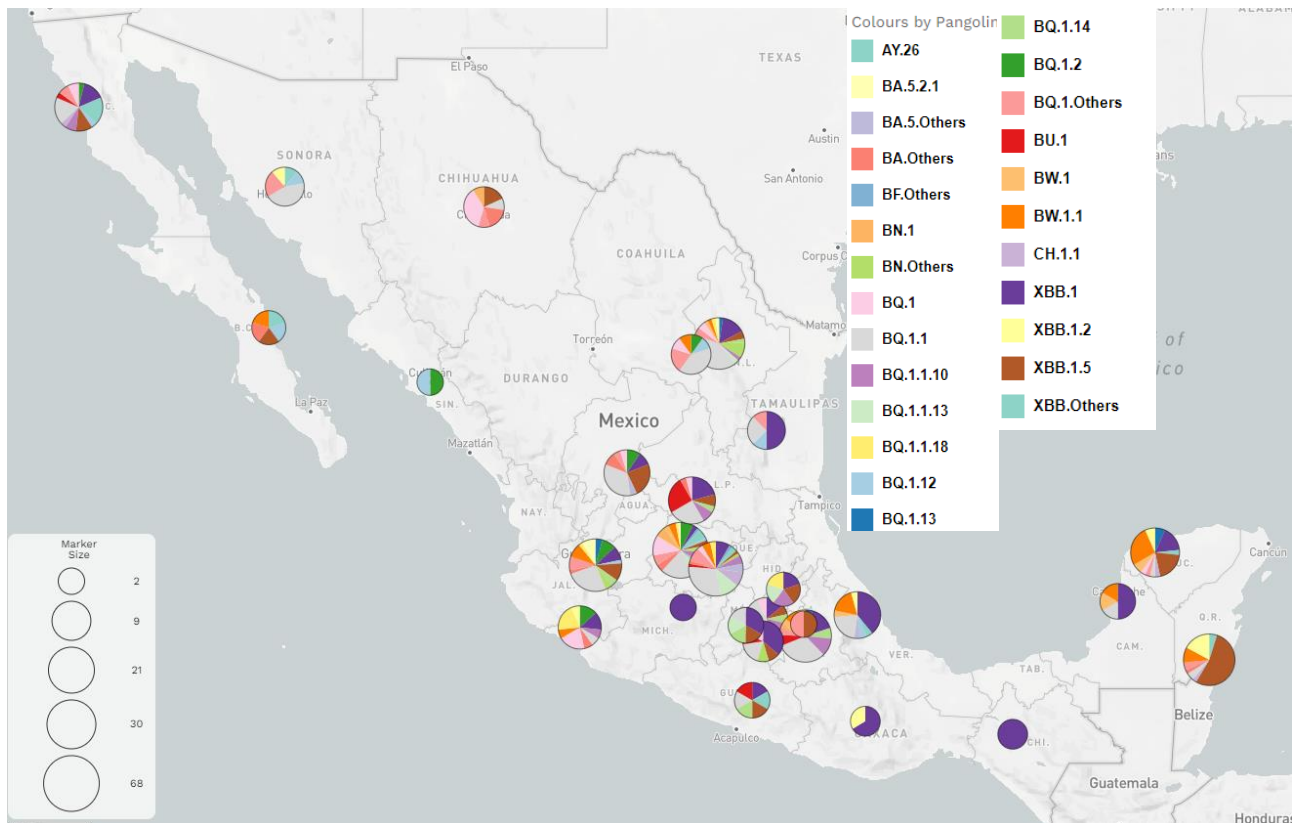


Figura 7. Distribución de variantes por entidad federativa el Lote 79

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 543 genomas secuenciados en este lote, en relación con el resto de los genomas mexicanos obtenidos anteriormente, presentes en nuestra base de datos (MexCoV2). Por ejemplo, existen 18 mutaciones en S que se encuentran presentes en más del 90% de las secuencias mundiales de ómicron, las cuales también están presentes en las secuencias de este lote (flecha rosa). La mutación G339D está en una menor proporción en los genomas de este lote (<80%) y en los de la BD.

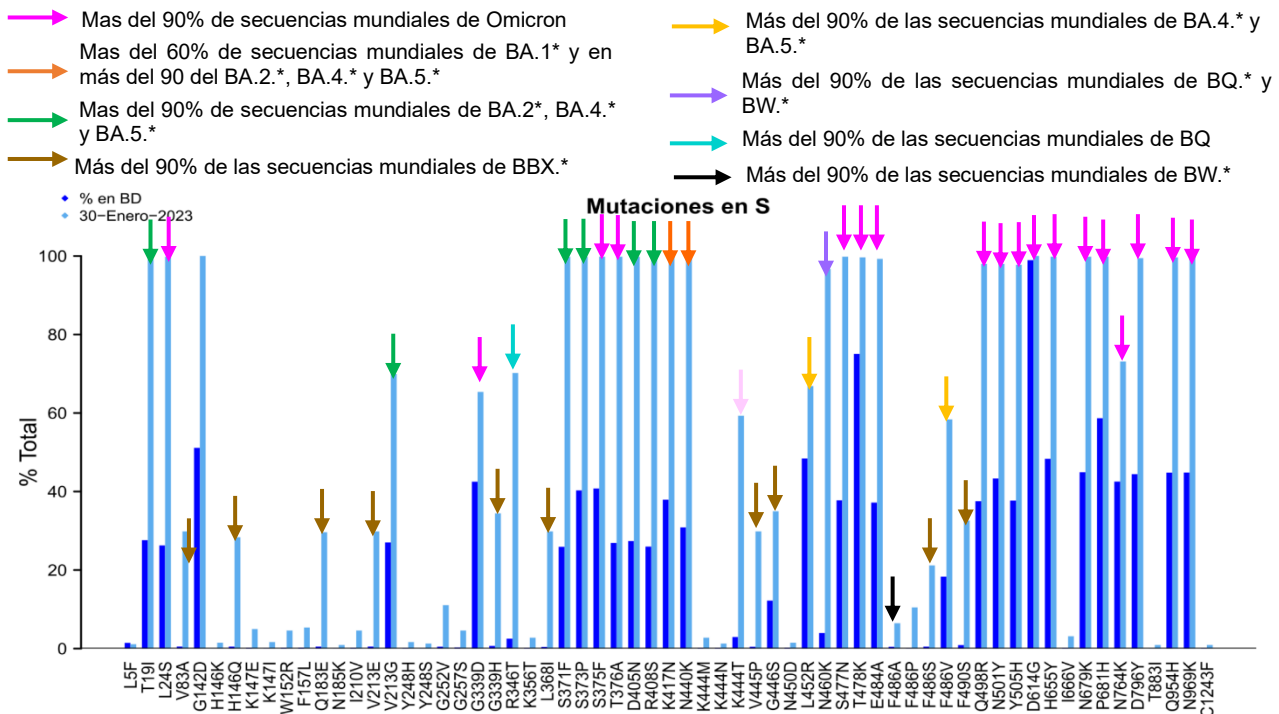


Figura 8. Mutaciones de aminoácido en la proteína S. "% en BD" representa 84,750 secuencias mexicanas que existen de referencia en nuestra base de datos. "% 30-enero-2023" son las 543 secuencias totales de este reporte.

Algunos de los 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 humana 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 también 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.