



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EDITORIAL

La evolución en variantes del SARS-CoV-2 y su repercusión clínica y sanitaria

The evolution of SARS-CoV-2 variants and their clinical and healthcare implications



Está bien documentado que el proceso de expresión genética es el más complejo y diverso en los diferentes virus animales¹. Constituye un tema de atención prioritaria para los virólogos y, en consecuencia, representa uno de los ámbitos más estudiados y mejor definidos, con amplia repercusión en patología clínica.

Los virus desarrollan multitud de estrategias para conseguir la expresión de sus genes y una replicación eficiente de sus genomas, apoyándose para ello en las posibilidades que les ofrecen las células a las que parasitan². Desde un punto de vista aplicado, adoptan tiempos de generación cortos y, al menos en el caso de los virus ARN, se encuentran dotados de enzimas de replicación que son propensas a cometer errores. En consecuencia, evolucionan mucho más rápidamente que otros organismos, lo cual proporciona oportunidades únicas para estudiar los cambios de las poblaciones de virus circulantes³.

Si bien el SARS-CoV-2 cada vez que realiza un proceso de replicación intracelular sufre mutaciones, la estabilidad de su secuencia es superior a la de otros ribovirus, debido a que dispone de un mecanismo intrínseco de corrección de errores. Este se basa en una proteína codificada en la ORF1ab denominada nsp14 (ExoN), con actividad 3'-5' exonucleasa, que mantiene la estabilidad del genoma vírico minimizando las modificaciones, por lo que los coronavirus en general están acumulando mutaciones mucho más lentamente que otros virus ARN⁴. Aun así, la variación genómica referida a genomas completos, situada en el espacio y en el tiempo, permite analizar la cadena de transmisión de los aislados.

En el proceso de reconocimiento de la célula hospedadora, el SARS-CoV-2 emplea la proteína S, que se adhiere al receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 de la célula⁵. Además, esta proteína, en particular en la subunidad S1, posee un dominio de unión al receptor que representa un elemento esencial de cara a inducir una

respuesta inmunitaria tanto a la infección natural como a las estrategias vacunales^{6,7}. Se ha señalado que la variabilidad del gen que codifica dicha proteína repercutiría tanto en la efectividad vacunal como en la respuesta al empleo de terapias con anticuerpos monoclonales, así como en la inmunidad innata⁸.

El estudio de la evolución a través de la secuenciación del genoma de SARS-CoV-2 para identificar con agilidad la existencia de sustituciones, inserciones o deleciones que puedan inducir un cambio en el comportamiento vírico es una tarea esencial para el seguimiento de la pandemia y sus consecuencias para el manejo clínico y el abordaje de su prevención con, al menos, una quintuple repercusión⁹.

En primer término, es importante describir las modificaciones fenotípicas que le confieren mayor capacidad de transmisión y, en consecuencia, un incremento en su velocidad de difusión. En segundo lugar, es preciso determinar su poder patógeno en términos de gravedad y así definir su potencial para originar no solo infecciones, sino para establecer enfermedad y condicionar formas graves, así como letalidad. En tercera instancia, cabe delimitar la interferencia en la respuesta inmunitaria tanto tras la infección natural como frente a los diferentes modelos de vacunación. En cuarto término, evaluar si conlleva algún tipo de alteración en la utilización de pruebas diagnósticas, bien sean de tipo directo, basadas en detección antigénica o en técnicas moleculares, bien de tipo indirecto, que muestran la respuesta innata o adaptativa. Finalmente, cabe establecer su repercusión en el tratamiento que se prescribe a los infectados o enfermos con antiviricos y con anticuerpos monoclonales.

La descripción temporal en diferentes zonas geográficas de las mutaciones del virus puede contribuir a monitorizar su propagación y a delimitar las posibles vías y la dinámica de transmisión. Resulta factible reconstruir la historia

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.12.004>

0014-2565/© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

evolutiva de un patógeno mediante estudios filogenéticos y filodinámicos que generan una información que sirve para orientar la respuesta sanitaria frente a los brotes epidémicos y a las pandemias, donde la secuenciación masiva y la bioinformática se erigen como elementos indispensables de estudio¹⁰.

Después de haber designado las variantes de acuerdo con su origen geográfico, para no estigmatizar países o zonas del planeta se adoptó el acuerdo de establecer sus denominaciones con letras del alfabeto griego¹¹, al igual que se emplean en otras ciencias. Hasta la fecha, se han designado 13 variantes: alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), épsilon (B.1.427/B.1.429), dseta (P.2), eta (B.1.525), zeta (P.3), iota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (c.37), mi (B.1.621) y ómicron (B.1.1.529).

La primera variante reconocida apareció en septiembre de 2020, designada como variante inglesa o alfa (B.1.1.7), que se calificó el 18 de diciembre de 2020 como «variante de preocupación» (VOC por *variant of concern*). Otras 2 variantes de países de la Commonwealth alcanzaron elevadas tasas de preocupación. En mayo de 2020 se detectó la variante sudafricana o beta (B.1.351), calificada como VOC el 14 enero de 2021, y en octubre de 2020 se comunicó la primera india o delta (B.1.617.2), que se calificó como VOC el 6 de mayo de 2021 y que ha desplazado en nuestro país a la variante alfa durante el verano de 2021, hasta alcanzar prácticamente el 100% de los casos. A estas 3 VOC cabe añadir la denominada variante brasileña o gamma (P.1) (detectada de forma pionera el 6 de enero de 2021), con una menor difusión global, la única de estas 4 que ha tenido su origen fuera de países de influencia británica.

Ahora, con la aparición de un nuevo linaje sudafricano, ómicron (B.1.1.529), el 9 de noviembre de 2021, calificada como VOC el 24 de noviembre por la OMS, los expertos vaticinan también su expansión por el gran número de mutaciones que acumula en el gen que codifica la espícula (entre 26 y 32). En este sentido, hay que aclarar que si bien un conjunto de mutaciones define un linaje, distintos genomas de un mismo linaje albergan mutaciones que los diferencian. De hecho, ya se han propuesto 2 sublinajes de esta nueva variante ómicron, BA.1 y BA.2, con 20 y 27 mutaciones características, respectivamente. Es reseñable que el nuevo sublinaje BA.2 no lleva la delección 69/70del y, por lo tanto, no será detectable por fallo en la diana del gen S que se utiliza en el sistema de detección por PCR.

Si bien es cierto que la relevancia de esta nueva variante vendrá determinada por la repercusión que tenga en los 5 niveles antes citados, la evaluación real de su impacto en clínica y salud pública requiere un cierto tiempo y de la puesta en marcha de estudios de cohortes que permitan aportar conocimiento en este ámbito.

Mientras tanto, en nuestra latitud, con los planes de vacunación establecidos, resulta determinante continuar su ejecución y mantener las medidas sanitarias de precaución, distancia social y asistencia recomendadas, donde sean exigibles¹². Al mismo tiempo, no debemos descuidar los cambios profundos en la composición del genoma del

virus que condicionen su estructura y funcionalidad, ya que harán que las actuales vacunas y la inmunidad adquirida pierdan efectividad¹³. Por eso es necesario minimizar la replicación del virus dificultando las nuevas infecciones, mantener la vigilancia virológica de los casos mediante secuenciación masiva comunicando los hallazgos¹⁴, y potenciar al máximo el desarrollo de tratamientos antivirales efectivos.

Bibliografía

- Campbell M, Izumiya Y. PAN RNA: Transcriptional exhaust from a viral engine. *J Biomed Sci.* 2020;27:41, <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-020-00637-y>.
- Pereira-Montecinos C, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R. Epi-transcriptomic regulation of viral replication. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017;1860:460–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagr.2017.02.002>.
- Siddell S, Davison A. What's the point of virus taxonomy? *International Science Council.* 2020 [consultado 11 Dic 2021]. Disponible en: <https://council.science/current/blog/whats-the-point-of-virus-taxonomy>.
- Chang LJ, Chen TH. NSP16 2'-O-MTase in coronavirus pathogenesis: Possible prevention and treatments strategies. *Viruses.* 2021;13:538, <http://dx.doi.org/10.3390/v13040538>.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367:1444–8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2762>.
- Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science.* 2020;369:956–63, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc7520>.
- Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: Implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:613–20, <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>.
- Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell.* 2020;182:1284–94.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>.
- World Health Organization. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021. Geneva: WHO; 2021 [consultado 11 Dic 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338483>.
- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52:150–61.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. Atlanta: CDC; 2021 [consultado 11 Dic 2021]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#anchor_1632150752495.
- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>.

13. Reina J. Posible efecto del «pecado antigénico original» en la vacunación frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2. *Rev Clin Esp.* 2022;222:91-92. DOI: 10.1016/j.rce.2021.05.003.
14. Hernández M, García Morán E, Abad D, Eiros JM. GISAID: iniciativa internacional para compartir datos genómicos del virus de la gripe y del SARS-CoV-2. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2021;95(1):e1–e5. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas15_hernandez_garciamoran_abad_eiros.pdf.

J.M. Eiros^{a,*} y M. Hernández^b

^a *Servicio de Microbiología, Área de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España*

^b *Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología, Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, Valladolid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmeiros@uva.es (J.M. Eiros).