

Biología del SARS-CoV-2 y descripción de sus variantes

Biology of SARS-CoV-2 and description of its variants

Joel A. Vázquez-Pérez^{1*}, Alejandra Hernández-Terán² y Fidencio Mejía-Nepomuceno¹

¹Laboratorio de Biología Molecular de Enfermedades Emergentes y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México; ²Department of Evolutionary Biology, University of California, Irvine, California, United States of America

Resumen

A finales del año 2019, en la provincia de Wuhan, China, se detectaron los primeros casos de neumonía sin agente viral conocido. Más tarde, en el mes de enero de 2020, se anunció que el agente era un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Al no existir inmunidad poblacional contra este nuevo virus, la enfermedad se esparció alrededor del mundo en poco tiempo, y para marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a la nueva enfermedad COVID-19 como una pandemia. A partir de entonces, el virus ha causado más de 7 millones de muertes y más de 700 millones de casos. El SARS-CoV-2 ha cambiado a lo largo del tiempo y se ha clasificado en variantes, así como en linajes y sublinajes. La última variante se denominó ómicron, teniendo como característica una gran cantidad de mutaciones principalmente en la proteína de membrana Spike, que le confieren cambios en la replicación, en la patogénesis y en la evasión de la respuesta inmunitaria estimulada por la vacunación o por las reinfecciones. En este artículo se realiza una descripción breve de la biología del SARS-CoV-2, las características principales de las diferentes variantes y las vacunas que se han desarrollado para las infecciones y los casos graves de la enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2. Ciclo de replicación. Variantes. Vigilancia genómica.

Abstract

At the end of 2019, the first cases of pneumonia of unknown cause were detected in Wuhan Province, China. Later, in January 2020, it was announced that the agent was a new coronavirus (SARS-CoV-2). Since there was no immunity against this new virus, the disease quickly spread around the world, and by March 2020, the World Health Organization declared the new COVID-19 disease as a pandemic. Since then, the virus has caused more than 7 million deaths and more than 700 million cases. The SARS-CoV-2 virus has changed over time and has been classified into variants, as well as lineages and sub lineages. The latest variant, named omicron, was characterized by a large number of mutations, mainly in the Spike membrane protein, which conferred changes in replication, pathogenesis, and evasion of the immune response stimulated by vaccination or reinfections. This article briefly describes the biology of SARS-CoV-2, the main characteristics of the different variants, and the vaccines developed for avoid infections and severe cases of the disease.

Keywords: SARS-CoV-2. Replication cycle. Variants. Genomic surveillance.

*Correspondencia:

Joel A. Vázquez Pérez
E-mail: joevazpe@gmail.com

Fecha de recepción: 02-06-2025
Fecha de aceptación: 23-06-2025
DOI: 10.24875/NCT.M25000008

Disponible en línea: 23-10-2025
Neumol Cir Torax. 2025;84(1):48-58
www.revistanct.org.mx

2594-1526 / © 2025 Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los coronavirus infectan a la población humana causando enfermedades respiratorias moderadas, pero con frecuencia se presentan casos con mayor gravedad que incluso pueden llegar a ser fatales. El SARS-CoV-2 es uno de los siete virus de la familia *Coronaviridae* que infectan a humanos, cuatro de los cuales (229E, OC43, NL63 y HKU1) causan enfermedades estacionales con síntomas similares a los del resfriado común^{1,2}. Otros virus de la familia recientemente descubiertos son el que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus que causa el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), que son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades agudas y mortales, comprometiendo de forma grave al sistema respiratorio y, por lo tanto, la vida de los hospederos³.

Los coronavirus han provocado brotes o pandemias, como la ocasionada en 2002-2003 por el SARS-CoV, infectando a 8437 personas con una mortalidad del 9.6%⁴. En 2012, el MERS-CoV infectó a 2494 personas, presentando una mortalidad del 34.4%⁵. Finalmente, la reciente pandemia en 2019-2020 por el SARS-CoV-2 provocó la enfermedad denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), y hasta el momento se han documentado 700 millones de casos confirmados y aproximadamente 7 millones de decesos⁶. La pandemia de COVID-19 inició en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en un grupo de personas que presentaron una neumonía de origen desconocido, con sospecha de haberse contagiado en un mercado donde se vendían alimentos de origen animal⁷.

Biología del SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus envueltos con genoma de RNA con polaridad positiva. El tamaño del genoma es de 30 a 32 kb y pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*². Dentro de esta subfamilia se encuentran cuatro diferentes géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*; el SARS-CoV-2 pertenece a los *Betacoronavirus*⁷. La proteína de la nucleocápside forma complejos con el RNA del genoma para configurar una estructura helicoidal de la cápside que se encuentra dentro de la envoltura viral. La proteína espícula o Spike (S) se encuentra en forma de trímeros, los cuales forman unas estructuras denominadas

peplómeros que están embebidas en la envoltura del virión, dándole la forma de una corona. En algunos viriones de coronavirus, la proteína de envoltura (E) forma picos más pequeños en la membrana⁸ (Fig. 1).

El extremo 5' del genoma del coronavirus codifica el gen de la replicasa, el cual contiene dos marcos de lectura abiertos (ORF, *open reading frame*), ORF1a y ORF1ab, que abarcan 20 kb, aproximadamente dos tercios del genoma (Fig. 1). Los ORF 1a y 1ab codifican para 16 proteínas no estructurales (NSP, *non-structural protein*). Muchas de estas NSP tienen actividades enzimáticas, incluidas proteasas, enzimas de modificación de RNA, así como polimerasas y helicasas. En el extremo 3' se encuentra la región que codifica para las proteínas estructurales: membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y Spike (S). Además, en el extremo 3' se encuentra también la región que codifica para las proteínas accesorias 3, 6, 7a, 7b, 8 y 9b, de las cuales aún no se conoce en profundidad su función, aunque se sabe que pueden tener funciones de inhibición de la respuesta inmunitaria innata⁹.

Ciclo de replicación

La infección a la célula blanco comienza con la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) y el corte proteolítico de la proteína S, ya sea de forma extracelular por la serina proteasa transmembrana-2 o por la furina, en vesículas citoplásmicas (Fig. 2). El corte proteolítico en la proteína S da como resultado la formación de dos subunidades S1 y S2; en esta última se encuentra el péptido fusión que interacciona con la membrana celular dando como resultado final la introducción del RNA genómico viral al citoplasma¹⁰. Debido a que el RNA genómico es de polaridad positiva, este puede ser tomado como molde por los ribosomas celulares para la producción de los polipéptidos ORF1a y ORF1ab. Las primeras proteínas que se sintetizan a partir de estos polipéptidos forman un complejo de replicación y son principalmente enzimas (RNA polimerasa dependiente de RNA) encargadas de la transcripción y la producción de RNA subgenómicos y genómicos. Los RNA subgenómicos codifican para las proteínas estructurales (N, E, M y S) y para las proteínas accesorias. El RNA genómico es ensamblado con las proteínas de nucleocápside y las proteínas virales ancladas en membranas celulares, formando nuevos viriones que son liberados de la célula por medio de gemación¹¹ (Fig. 2).

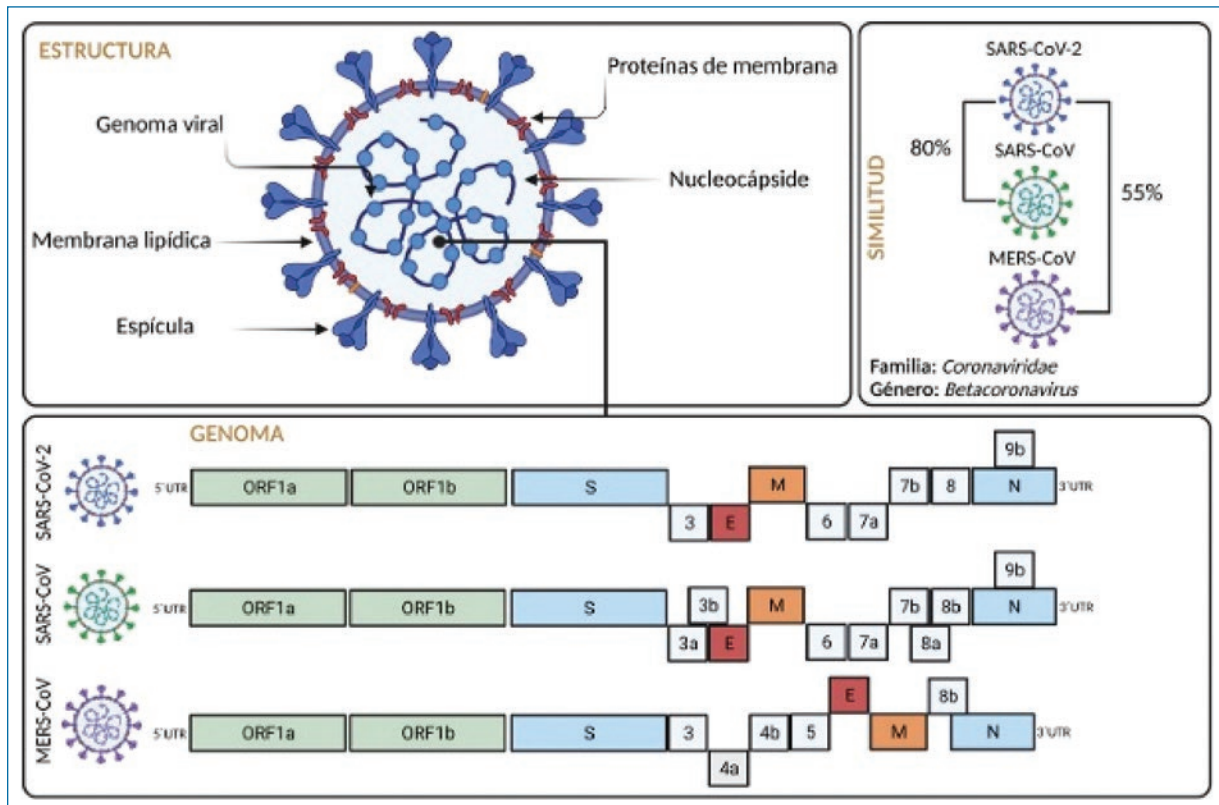


Figura 1. Biología viral: estructura, proteínas y genoma del SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19. Comparación de la estructura del genoma con otros betacoronavirus humanos más cercanos (SARS-CoV y MERS-CoV), y homología de nucleótidos.

Origen

Hasta el momento no existen evidencias suficientes que indiquen cuándo y dónde surgió este nuevo virus, pero la teoría más aceptada es la de la transmisión zoonótica de murciélago a un hospedero intermediario y finalmente al humano. Esta hipótesis está fundamentada principalmente en el análisis de las secuencias nucleotídicas de otros *Betacoronavirus* presentes en algunos mamíferos, como roedores y murciélagos⁷. Los *Betacoronavirus* con mayor homología de nucleótidos son los encontrados en murciélagos de la especie *Rhinolophus affinis* y *Rhinolophus sinicus*, los cuales presentan una homología del 96% y el 86%, respectivamente. Otro *Betacoronavirus* muy similar en secuencia es el presente en el mamífero *Manis javanica* (pangolín), el cual tiene una homología con el SARS-CoV-2 del 91%; sin embargo, presenta una homología de más del 95% (Fig. 3) en la región del dominio de unión al receptor (RBD, *receptor-binding domain*)¹². Estas tres especies podrían estar en contacto frecuente

debido al tráfico ilegal de especies vivas para su posterior consumo humano en China. Su interacción podría ser el mecanismo por el cual los virus de murciélagos infectan a otros mamíferos que puedan funcionar como hospederos intermediarios para finalmente infectar a los humanos.

La proteína Spike del SARS-CoV-2

La proteína S es el mayor antígeno de superficie del virus y su función principal es la de unirse con el receptor celular y mediar la fusión de membranas requerida para la entrada a la célula y el inicio de la infección; por lo tanto, determina el rango de los hospederos y el tropismo viral¹³. Debido a lo anterior, la proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes generados durante la infección, siendo también el objetivo en el diseño de vacunas.

La proteína S es una proteína trimérica y cada monómero se sintetiza como una única cadena polipeptídica de aproximadamente 1300 aminoácidos. En muchos

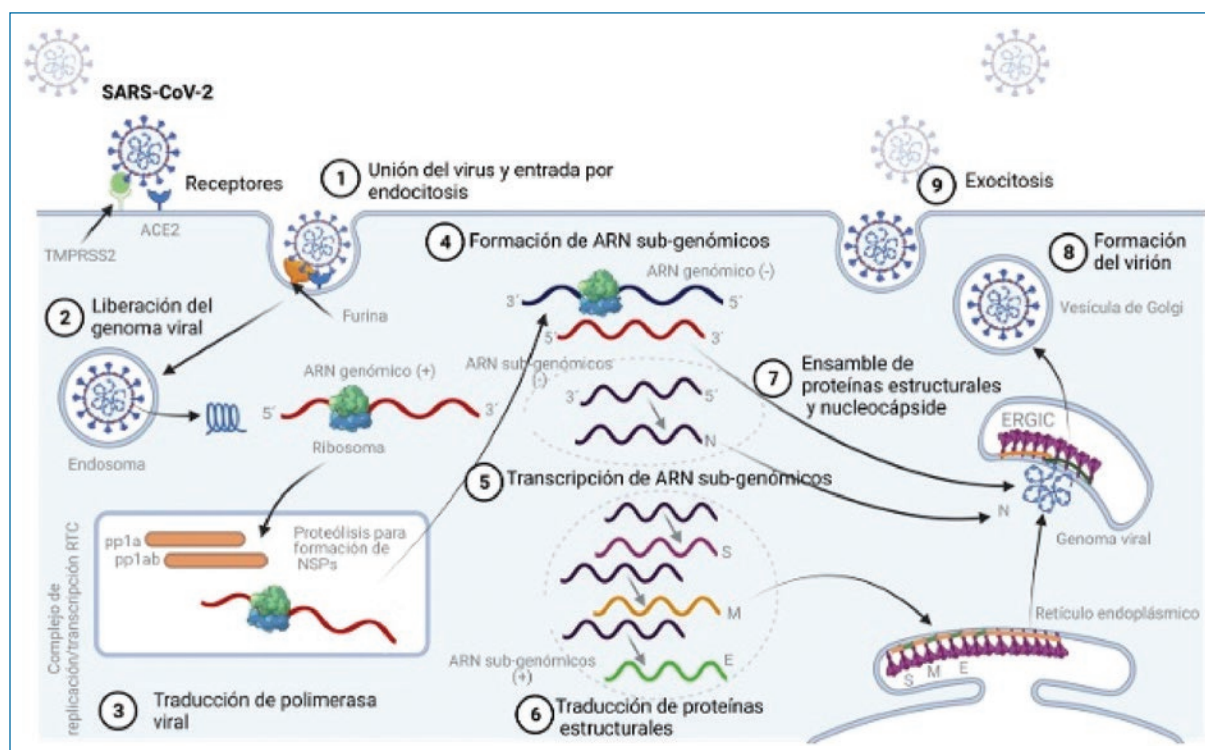


Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2. Reconocimiento del receptor celular, entrada y fusión de las membranas celular y viral para el posterior ingreso del genoma viral al citoplasma. El ciclo se completa con la transcripción viral y la síntesis de proteínas para el ensamble de nuevas partículas virales y su liberación por gemación. ERGIC: compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi; NSP: proteínas no estructurales.

coronavirus, la proteína S es procesada por proteasas del huésped generando dos subunidades funcionales (S1 y S2) (Fig. 3) que permanecen unidas de forma no covalente en la conformación prefusión¹¹. Estas estructuras son importantes para el reconocimiento del receptor celular, la entrada y la fusión del virus¹⁰. En la subunidad S1 se encuentra la región RBD que incluye los aminoácidos 357 a 528. Dentro de esta región existen al menos seis posiciones que son esenciales para la unión con el receptor celular: 445, 486, 493, 494, 501 y 505 (Fig. 3). Adyacentes a estas posiciones se encuentran aminoácidos que son importantes para la presentación de antígenos y la estimulación de la respuesta inmunitaria humoral y celular¹³.

Receptor celular ACE2 y tropismo viral

La proteína ACE2 es miembro de una familia que tiene amplia distribución en varios tejidos. En cuanto a su función, ACE2 presenta diversas funciones biológicas, entre ellas la regulación de la presión sanguínea a través del sistema renina angiotensina-aldosterona,

que se vincula con la patogénesis de enfermedades cardiovasculares¹⁴. En particular, en el páncreas tiene un papel importante como protector de la glucemia, mientras que en el riñón unos niveles bajos de ACE2 se asocian con enfermedades progresivas como la nefropatía diabética^{14,15}.

Una de las características principales de la COVID-19 es la gran cantidad de órganos que se ven afectados, en gran parte debido a que muchos órganos expresan la proteína ACE2. Los datos histopatológicos han mostrado que el virus tiene tropismo por diferentes estirpes celulares y órganos, como los sistemas renal, circulatorio y neurológico, así como por el tejido faríngeo y gastrointestinal, y de manera principal por el tracto respiratorio¹⁶. Es importante mencionar que después de iniciada la infección por SARS-CoV-2 se generan efectos secundarios en la fisiopatología de varios órganos, así como toxicidad viral directa, dañando a las células endoteliales, provocando tromboinflamación y desregulación del sistema renina angiotensina-aldosterona. Cabe señalar que se cree que la alteración en el sistema renina angiotensina-aldosterona puede ser exclusiva de

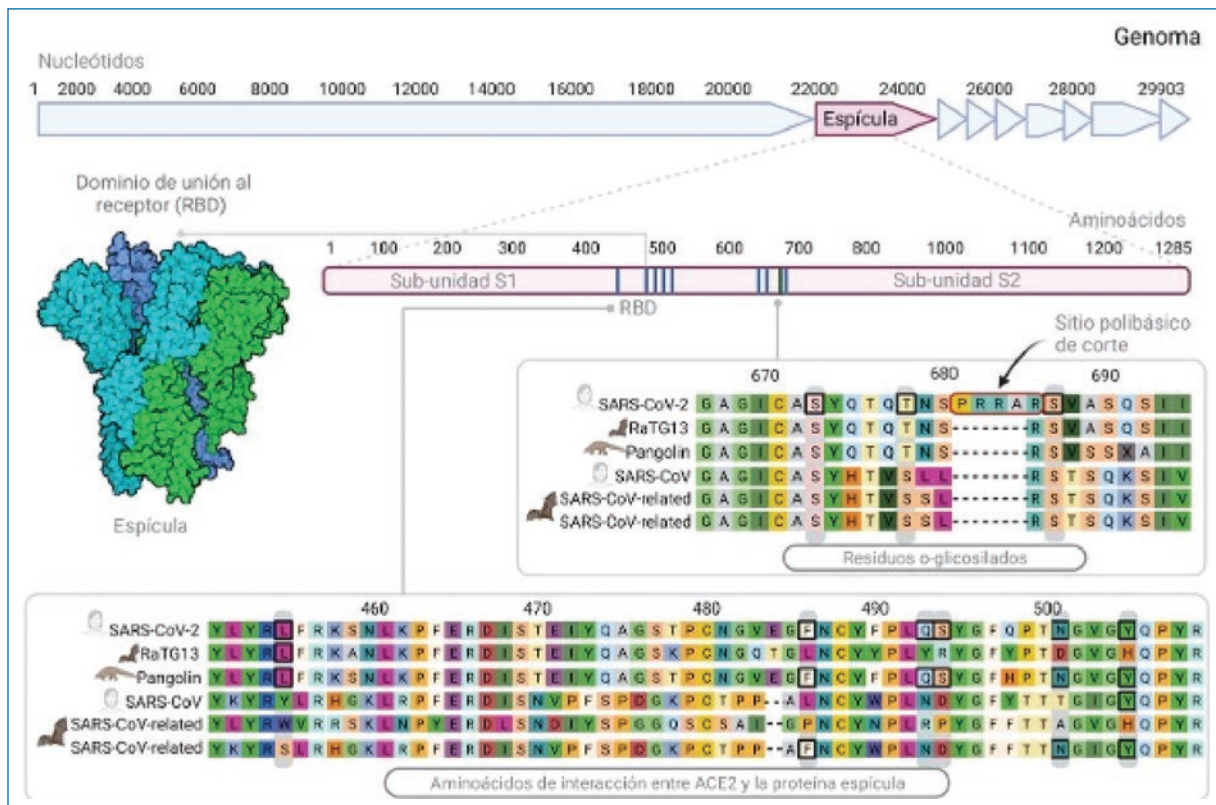


Figura 3. Proteína Spike (S) del SARS-CoV-2 y dominio de unión al receptor (RBD). La proteína S tiene aproximadamente 1300 aminoácidos y en la región S1 se encuentra el RBD; se conocen al menos seis posiciones de interacción con el receptor celular ACE2. En la región S2 se encuentra el sitio polibásico de corte (recuadros). Se muestra una alineación de la secuencia de aminoácidos de estas regiones comparando la secuencia del SARS-CoV-2 con la de otros betacoronavirus de aves y otros mamíferos. ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2.

la COVID-19¹⁶. Asimismo, la patogenia inmunitaria causada por la hiperproducción y la liberación de citocinas proinflamatorias que afectan de manera importante a los pulmones, así como la desregulación en la microcirculación, podrían ser también consecuencia de la sepsis viral¹⁷.

La infección por SARS-CoV-2 en humanos es posible por la existencia de receptores celulares específicos del hospedero (SARS-CoV, SARS-CoV-2 y HCoV-NL63 reconocen a ACE2, MERS-CoV reconoce a una dipeptidil peptidasa 4, y OC43 y HKU1 reconocen a 5-N-acetil-9-O-acetil-sialidasa) que permiten la entrada del virus a la célula, para posteriormente completar su ciclo y dispersarse de manera efectiva en la población humana¹⁸. Por otro lado, se ha descrito que los polimorfismos de ACE2 en células humanas podrían modificar la interacción con SARS-CoV-2, aumentando o disminuyendo la afinidad de ACE2 con el RBD de la proteína S del virus y favoreciendo, en algunos casos, la infección viral¹⁹.

Evolución natural de la enfermedad

La infección comienza con la exposición directa e indirecta a una fuente de contagio, lo cual permite la entrada del virus al sistema respiratorio y la interacción de este con el receptor ACE2 presente en las células epiteliales²⁰ (Fig. 4). Dado que existe una amplia distribución del receptor ACE2 en las vías respiratorias altas, el establecimiento de la infección es muy probable, asociándose con una alta carga viral en el momento de la exposición²¹. Los principales síntomas respiratorios comienzan a manifestarse entre 5 y 7 días después de la exposición. A partir del establecimiento de la infección en el tracto respiratorio alto y la cavidad orofaríngea, se disemina a diferentes órganos y se convierte en una infección sistémica. Algunas células no epiteliales de la mucosa, la tráquea y los bronquios presentan también el receptor ACE2, incluyendo a las células alveolares tipo II que se encuentran en el parénquima pulmonar, indicando que este receptor está presente no

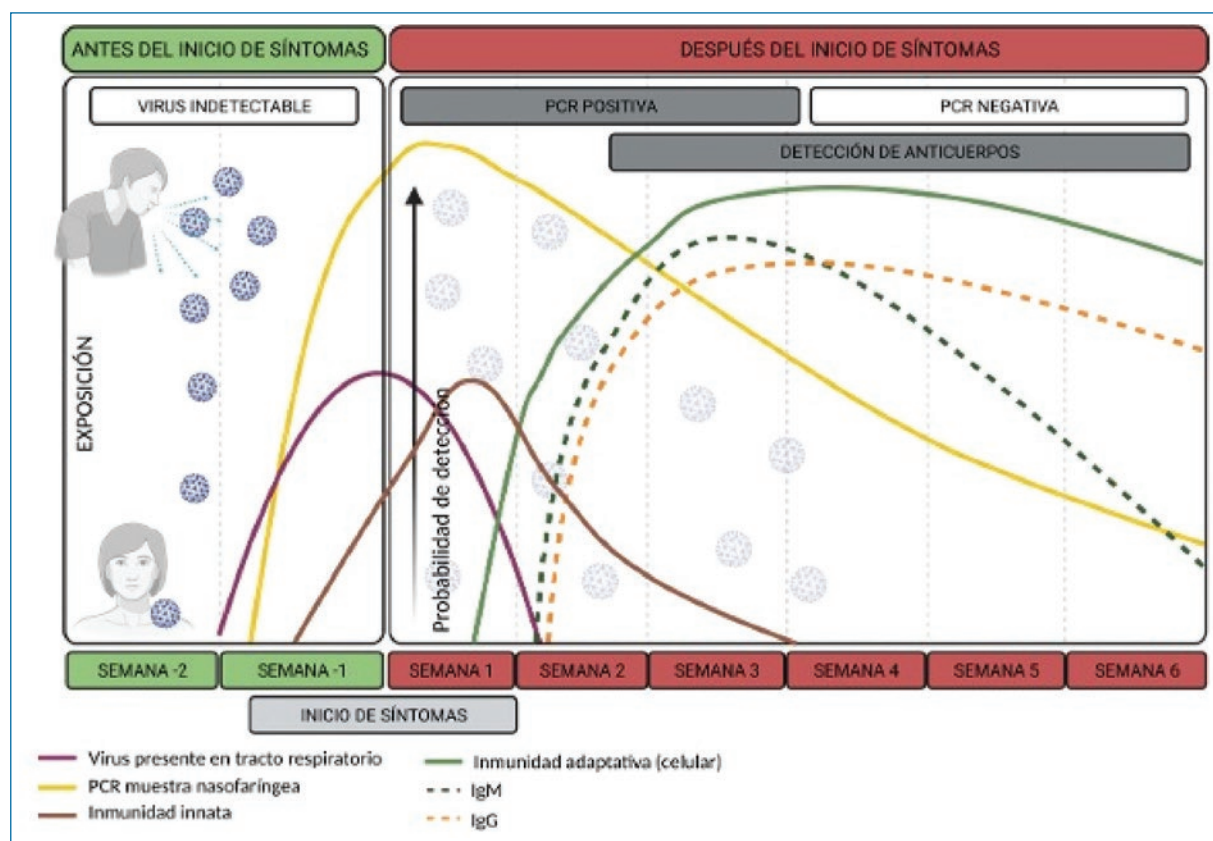


Figura 4. Evolución natural de la infección por SARS-CoV-2. Después de la exposición al virus se establece la infección en las vías respiratorias altas, que inicia con síntomas respiratorios entre 5 y 7 días tras la exposición. El virus puede detectarse antes del inicio de los síntomas en la cavidad nasofaríngea y orofaríngea, y sigue excretándose al menos 3 semanas más. Las respuestas inmunitarias contra el virus de tipo innata, de anticuerpos y celular aparecen posterior al inicio de los síntomas. IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

solo en células epiteliales, sino también en varias partes del tracto respiratorio. Por ello, el epitelio traqueal y bronquial también es susceptible a la infección por SARS-CoV-2. Cabe destacar que estos sitios primarios de infección podrían facilitar la propagación del virus a los alvéolos, donde ocurre el daño principal y donde la expresión de ACE2 puede ser estimulada por procesos ambientales, como infecciones microbianas o procesos inflamatorios en el pulmón²⁰. La primera respuesta inmunitaria contra el virus es la respuesta innata, compuesta principalmente por interferones, y comienza antes o durante el inicio de los síntomas (Fig. 4). Esta respuesta es primordial para una restricción de la replicación viral en estado temprano y para delimitar la infección a sus formas menos graves²². Posteriormente aparece la respuesta inmunitaria adaptativa, compuesta principalmente de linfocitos B, y la producción de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T con la respuesta

celular²³. La respuesta de anticuerpos neutralizantes parece durar más de 1 año y su magnitud depende sobre todo de la exposición a los antígenos virales, siendo los pacientes con enfermedad grave los que tienen mayor cantidad de estos anticuerpos comparados con los pacientes que cursan asintomáticos o con síntomas moderados²⁴.

¿Ha cambiado el SARS-CoV-2 desde su aparición en Wuhan?

Debido a su naturaleza como virus de genoma de RNA, el SARS-CoV-2 presenta una alta tasa de mutación²⁵, aunque esta es menor en comparación con otros virus de RNA, como el de la influenza²⁶. Varios factores están implicados en esta variación biológica: una alta transmisión en la población, factores del hospedero y el uso de vacunas pueden aumentarla, y por

lo tanto favorecer la aparición de cambios o mutaciones a lo largo del genoma viral²⁷. Desde su aparición a finales de 2019, la mayoría de las proteínas han sufrido cambios, principalmente NSP3, NSP12b, ORF3a, N, NSP2, NSP4, ORF8, NSP14, NSP13 y, de manera importante, la proteína S²⁸.

El primer cambio de relevancia fue en el sitio 614 (D614G), el cual fue detectado inicialmente en Inglaterra y se expandió con rapidez por Europa y Norteamérica. Este cambio definió la aparición de nuevos clados del virus (G, GH, GV, GR, GK), que predominaron en Europa y Norteamérica a partir de marzo de 2020. Los estudios *in vitro* y epidemiológicos indican que este cambio confirió al virus una mayor capacidad de transmisión y más patogenicidad²⁹. El cambio en la posición 614 recae en la zona de interacción de los monómeros de la proteína S, aumentando la habilidad para adoptar una conformación abierta, que es la que tiene mayor afinidad con el receptor celular³⁰. A partir de septiembre de 2020 comenzaron a detectarse en diferentes partes del mundo otros cambios en la proteína S, como N501Y, E484K, K417N, L452R y P681H^{28,30}. Estas mutaciones se encuentran en regiones como la RDB, en las interfaces monómero-monómero y en el sitio de corte por la furina celular, así como en sitios inmunogénicos³⁰. Es importante realizar una vigilancia molecular para detectar estas mutaciones en los virus SARS-CoV-2 de forma local, regional y mundial.

Una variante viral presenta dos o más mutaciones que pueden conferir un fenotipo de mayor transmisión, de evasión de la respuesta inmunitaria o de mayor patogenicidad. La primera variante reportada fue la denominada inglesa (20I/501Y.V1), que en la nomenclatura PANGO (*Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages*) se identifica como B.1.1.7 y que presenta, entre otras, la mutación N501Y³¹. La mutación en la posición 501 altera la unión al receptor celular aumentando la transmisión del SARS-CoV-2. A la fecha, esto ha sido confirmado con diversos estudios usando estrategias que van desde el modelaje *in silico* hasta metaanálisis de datos.

Otra mutación que se ha encontrado de forma recurrente en diferentes partes del mundo es el cambio de ácido glutámico a lisina o a asparagina en la posición 484 (E484K o E484Q). Este cambio no afecta directamente la unión al receptor celular; los estudios recientes indican que es un sitio importante de reconocimiento de anticuerpos neutralizantes, y el surgimiento de virus con este cambio implicaría una evasión de la respuesta inmunitaria³². Otras mutaciones que afectarían la inmunogenicidad de la proteína S y que están surgiendo en

diferentes partes del mundo son K417T, L452R, N439K y Y453F²⁸. También se han detectado delecciones en la proteína S que afectan su estructura. Estas delecciones se han encontrado principalmente en dos posiciones: 69-70 (Δ 69-70) y 144 (Δ 144)³¹. En particular, se ha descrito que estas delecciones generan una disminución en la unión a los anticuerpos neutralizantes que son generados en pacientes tratados con plasma de pacientes convalecientes y de pacientes recuperados que presentan algún tipo de inmunodeficiencia³³. El surgimiento de estas delecciones en estos grupos de pacientes podría sugerir que están siendo seleccionadas de forma positiva, y podría ser un mecanismo de resistencia a anticuerpos contra el SARS-CoV-2³⁰. Los sitios donde se encuentran estas delecciones se han denominado regiones de delección recurrente, y aunque las sustituciones son relativamente poco frecuentes, podrían constituir un mecanismo que impulse una evolución rápida, lo que podría promover la deriva génica³⁴.

Variantes virales

Actualmente, es posible clasificar al SARS-CoV-2 mediante la detección de mutaciones en su secuencia genética. A partir de las mutaciones fijadas en las poblaciones alrededor del mundo se pueden determinar sus variantes³⁵. Una variante es un linaje que tiene un fenotipo demostrablemente diferente al de otras que circulan por el mundo, con dos o más mutaciones que confieren beneficios al virus, tales como antigenicidad, transmisibilidad o virulencia³⁶. Las variantes se clasifican en variante de interés (VOI, *variant of interest*), variante de preocupación (VOC, *variant of concern*) y variante de gran consecuencia (VHC, *variant of high consequence*)³⁶.

A finales del año 2020 se comenzaron a detectar diversas variantes del SARS-CoV-2 que circulan en diferentes poblaciones alrededor del mundo. Las principales VOC son las encontradas en Inglaterra (B.1.1.7 o alfa), Brasil (P1 o gamma), Sudáfrica (B.1.351 o beta y B.1.529 o gamma) e India (B.1.617 o delta)^{31,37-40}; en la [tabla 1](#) se muestran las mutaciones que presentan cada una de estas variantes. De forma importante se debe hacer notar que algunas de estas variantes comparten mutaciones, principalmente las mutaciones N501Y, E484K, L452R y P681H³⁵. De acuerdo con esto, es de vital importancia conocer los efectos de la presencia de estas variantes en la transmisibilidad, la patogenicidad y la inmunogenicidad, así como en la efectividad de las vacunas que actualmente se están empleando.

Tabla 1. Impacto en la transmisión, la patogenicidad y la inmunogenicidad de las variantes del SARS-CoV-2

Variante (mutaciones en Spike)	Mutaciones en otros genes	Transmisión	Patogenicidad	Inmunogenicidad
B.1.1.7/alfa (del 69-70, del 144, N501Y, P681H)	ORF1ab:T1001I ORF1ab:A1708D ORF1ab:I2230T del I1288-9 ORF8:Q27 ORF8:R52I ORF8:Y73C N:D3L N:S235F	Aumento de 50% (A)	Potencial incremento en la gravedad, basado en datos de hospitalizaciones e índices de letalidad	Mínimo impacto en la neutralización por sueros de pacientes convalecientes y vacunados (B)
P1/beta (E484K, N501Y, P681H)	ORF1ab:S1188L ORF1ab:K1795Q del I1288-9 ORF3a:G174C ORF8:E92K N:P80R	Sin datos	Sin datos	Reducción considerable de neutralización por sueros de pacientes convalecientes y vacunados (C)
B.1.1.351/gamma (E484K, N501Y)	E:P71L N:T205I ORF1a:K1655N	Aumento de 50% (D)	Sin datos	Reducción considerable de neutralización por sueros de pacientes convalecientes y vacunados (C)
B.1.529/ómicron (30 mutaciones en S y 15 en RBD)	25 mutaciones distribuidas a lo largo del genoma viral	Aumento de 50% (E)	Reducción de gravedad	Reducción considerable por neutralización de sueros de pacientes convalecientes y vacunados (E)
B.1.617.1/delta (T95I, L452R, E484K, P681R,	ORF1ab:T1567I, T3646A, P4715L ORF1ab:G5530C ORF1ab:M5753I ORF1ab:K6711R ORF1ab:S6713A ORF3a:S26L M:I82S, N:R03M, Q377Y, ORF7a:N43Y, V82A	Sin datos	Sin datos	Reducción considerable de neutralización por sueros de pacientes convalecientes y vacunados (F)

Variantes virales según la nomenclatura PANGO/OMS y sus principales mutaciones en la proteína Spike.

En resumen, se sabe que la variante alfa presentó mayor transmisibilidad, mientras que las variantes beta, gamma y delta, además de tener mayor capacidad de transmisión, escaparon a sueros de personas convalecientes. Además, se ha visto también que algunas vacunas, como la desarrollada por Astra-Zeneca, presentan menores niveles de protección contra estas variantes (Tabla 1). La última VOC apareció a finales de 2021 (ómicron) y presenta al menos 30 mutaciones en la proteína S y 15 en la RBD. Estas mutaciones le confieren una mayor afinidad por el receptor ACE2 y una mayor evasión de la respuesta inmunitaria estimulada por la vacunación y por infecciones por otras variantes del SARS-CoV-2. En Latinoamérica se detectaron nuevas variantes diferentes de la encontrada en

Brasil. En Colombia, desde finales de 2019 se detectó una variante (B.1.1.621 o mu) que comparte varias mutaciones con otras VOC, como las mutaciones E484K, N501Y y P681Q⁴¹. A pesar de tener estos cambios, aún no es considerada como una VOI ni una VOC. Otra variante de interés ya aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la denominada lambda, que se detectó primero en Perú y presenta las mutaciones L452Q y F450S en S³⁶. Por otro lado, en México, nuestro grupo de trabajo y otras instituciones del país detectamos desde finales del mes de diciembre de 2020 la presencia de un nuevo linaje (B.1.1.519), que incrementó su presencia durante los meses de enero a marzo de 2021⁴². Este linaje presenta dos mutaciones importantes, T478K y P681H, por

lo que se sugirió proponerla como una VOI⁴². Este linaje surgió a finales de 2020 en el centro de México presenta, además, otras mutaciones en otros genes virales: N:G204R, N:R203K, ORF1a_P959S, ORF1a_I3618V, ORF1a_T3255I y ORF1a_T4175I.

La VOC ómicron, que surgió a finales de 2021, ha permanecido desde entonces y se ha diversificado en diversos linajes y sublinajes, siendo los últimos en aparecer los derivados del sublinaje BA.2.86.1 o JN.1. La variante ómicron, originalmente denominada B.1.1.529, se diversificó en dos ramas en BA.1 y BA.2, y esta última a su vez se diversificó en BA.4 y BA.5 a principios de 2022. Estas ramas se diversificaron a lo largo del tiempo, siendo las predominantes la subvariantes BQ derivadas de la BA.2. Por otro lado, se produjo una recombinación en dos sublinajes de BA.2, BJ.1 y BM.1.1.1, y en abril de 2023 se detectó la subvariante XBB, siendo la XBB.1.5 la predominante durante varios meses en todo el mundo⁴³. En agosto de 2023, la OMS designó a la subvariante BA.2.86 como una variante bajo monitoreo debido a que posee 33 mutaciones en S y 14 en RBD, comparado con su antecesora BA.2. A partir de esta subvariante surgió la JN.1, y a finales de 2024 se detectaron las variantes KP, XEC y LP, esta última dominante en 2025⁴⁴.

Vigilancia molecular mundial y en México

Lo que sabemos del SARS-CoV-2 desde el punto de vista molecular se debe al conocimiento de los genomas virales presentes en las muestras clínicas. Esto se realiza mediante secuenciación de nueva generación y métodos bioinformáticos. Con estas metodologías se ha podido conocer el agente etiológico causante de esta nueva enfermedad y ha sido posible conocer la evolución viral durante más de 1 año desde su aparición, así como el surgimiento de nuevas variantes que pueden afectar el curso de la enfermedad y la vacunación. En México, diferentes instituciones de salud, incluido el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, así como instituciones académicas, han realizado esta vigilancia molecular y hasta el mes de junio de 2021 se habían depositado en la base de datos GISAID más de 10,000 genomas completos de la mayoría de los Estados de la República. Estos datos son necesarios para conocer mejor la pandemia en nuestro país, así como para generar conocimiento que nos ayude a afrontar la emergencia sanitaria en los siguientes meses y años. Asimismo, este conocimiento nos puede ayudar también en el entendimiento de la evolución del virus y su adaptación al humano.

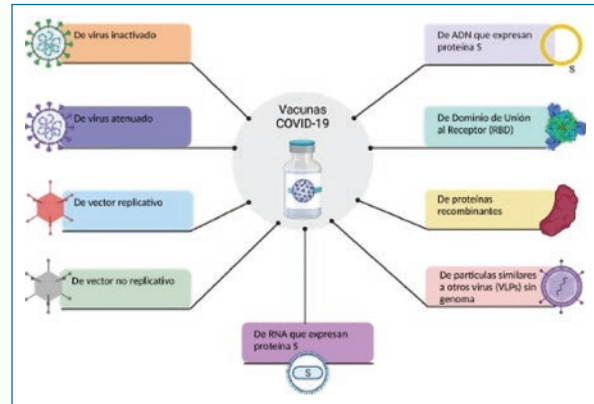


Figura 5. Repertorio de vacunas contra el SARS-CoV-2 desarrolladas empleando diversas estrategias; de las más exitosas, el empleo de RNA en nanopartículas por BioNTech-Pfizer y los vectores de adenovirus por el consorcio Oxford-AstraZeneca, el Instituto Gamaleya y la empresa Cansino.

Vacunación y perspectivas de control de la enfermedad

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha sido el motor para el desarrollo de nuevas estrategias de vacunación, como son las basadas en RNA, y el empleo de otras que comenzaban a utilizarse, como son los vectores de adenovirus. Además, se han empleado varias estrategias ya conocidas con otras vacunas, como el uso de péptidos, proteínas recombinantes y virus inactivados, entre otras (Fig. 5)⁴⁵.

Diversas instituciones académicas de diferentes países han realizado alianzas con grandes empresas farmacéuticas para el desarrollo masivo de vacunas. Actualmente, las vacunas más empleadas en todo el mundo son la desarrollada por BioNTech y Pfizer usando RNA, la de Oxford y AstraZeneca, la del Instituto Gamaleya ruso y la del Instituto de Beijing⁴³, la Cansino usando vectores de adenovirus, y la vacuna inactivada de Sinovac. De estas, la vacuna que ofrece mayor protección es la de Pfizer, cercana al 90%, mientras que la de Cansino es la de menor protección (50-60%)^{46,47}. La aparición de nuevas variantes ha sido una situación desafiante para la eficiencia de las vacunas. Las vacunas basadas en RNAm han incluido en sus nuevas formulaciones las variantes XBB.1.5 y JN.1 como actualización de la proteína S. Aunque estas nuevas vacunas estimulan anticuerpos neutralizantes contra las nuevas variantes, aún no existen estudios suficientes para conocer si existe una ventaja con respecto a la disminución de casos graves de la enfermedad⁴⁸.

Ante la falta de fármacos antivirales de fácil acceso, actualmente la vacunación es la medida de control más efectiva, que a mediano y largo plazo dará como resultado la disminución de casos activos, de hospitalizaciones y de fallecimientos. La caracterización molecular del SARS-CoV-2 es primordial para monitorear la aparición de mutaciones en el virus que puedan afectar la efectividad de la vacuna o dar lugar a la aparición de variantes más patogénicas⁴⁹.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490-502.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon N, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362:1353-8.
- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). (Consultado el 23-06-2021.) Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 June 2021. (Consultado el 23-06-2021.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
- Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27:325-8.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.e8.
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:155-70.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450-2.
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281-92.e6.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637-45.
- Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52:11-34.
- Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): a spark that sets the forest alight? *Med Hypotheses*. 2020;144:110231.
- Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75.
- Guruprasad L. Human coronavirus spike protein-host receptor recognition. *Prog Biophys Mol Biol*. 2021;161:39-53.
- Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, Gupta R, Miersch S, Liu J, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol*. 2021;4:475.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681-7.
- Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30:367-9.
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036-45.e9.
- Geers D, Shamier MC, Bogers S, den Hartog G, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci Immunol*. 2021;6:eabj1750.
- Liu L, Wang P, Nair MS, Yu J, Rapp M, Wang Q, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020;584:450-6.
- Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92:501-11.
- Combe M, Sanjuán R. Variation in RNA virus mutation rates across host cells. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003855.
- LaTourrette K, Holste NM, Rodríguez-Peña R, Leme RA, García-Ruiz H. Genome-wide variation in betacoronaviruses. *J Virol*. 2021;95:e0049621.
- Mercatelli D, Giorgi FM. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. *Front Microbiol*. 2020;11:1800.
- Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 2020;370:1464-8.
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021;29:463-76.e6.
- Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372:eabg3055.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372:815-21.
- Siqueira JD, Goes LR, Alves BM, de Carvalho PS, Cicala C, Arthos J, et al. SARS-CoV-2 genomic and quasispecies analyses in cancer patients reveal relaxed intrahost virus evolution. *bioRxiv [Preprint]*. 2020.08.26.267831.
- Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:88-91.
- Janik E, Niemcewicz M, Podgrocki M, Majsterek I, Bijak M. The emerging concern and interest SARS-CoV-2 variants. *Pathogens*. 2021;10:633.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). CDC; 2020. (Consultado el 24-06-2021.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>.
- NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B.1.1.7. GOV.UK. (Consultado el 24-06-2021.) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117>.

38. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593:130-5.
39. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv [Preprint]*. 2021:2021.03.07.21252647.
40. Edara V-V, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv [Preprint]*. 2021:2021.05.09.443299.
41. Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Ruiz-Moreno HA, Usme-Ciro JA, Prada DA, et al. Characterization of the emerging B.1.621 variant of interest of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2021;95:105038.
42. Rodríguez-Maldonado AP, Vázquez-Pérez JA, Cedro-Tanda A, Taboada B, Boukadida C, Wong-Arámbula C, et al. Emergence and spread of the potential variant of interest (VOI) B.1.1.519 of SARS-CoV-2 predominantly present in Mexico. *Arch Virol*. 2021;166:3173-7.
43. Liu W, Huang Z, Xiao J, Wu Y, Xia N, Yuan Q. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants: genetic impact on viral fitness. *Viruses*. 2024;16:184.
44. Zhang L, Kempf A, Nehlmeier I, Chen N, Stankov MV, Happle C, et al. Host cell entry and neutralization sensitivity of the emerging SARS-CoV-2 variant LP.8.1. *Lancet Infect Dis*. 2025;25:e196-7.
45. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021;6:28.
46. Olliaro P, Torreale E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness — the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*. 2021;2:e279-80. Erratum in: *Lancet Microbe*. 2021;2:e288.
47. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088.
48. Mambelli F, de Araujo ACVSC, Farias JP, de Andrade KQ, Ferreira LCS, Minoprio P, et al. An update on anti-COVID-19 vaccines and the challenges to protect against new SARS-CoV-2 variants. *Pathogens*. 2025;14:23.
49. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:179-86.