



SECRETARIA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2

Actualización, 21 de junio 2021

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a los aspectos microbiológicos de SARS-CoV-2 de mayor interés para la comprensión de la pandemia de COVID-19.

En esta actualización se ha revisado la sección de [variantes y filogenia](#)

El informe está en continua revisión y se irá actualizando según se disponga de mayor información.

La información respecto a variantes evoluciona muy rápidamente y se actualiza de forma semanal en la página web del Ministerio de Sanidad:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

Contenido

1. Características generales de los coronavirus	2
2. Características de SARS-CoV-2	3
3. Inactivación de SARS-CoV-2.....	3
4. Variantes y filogenia	4
4.1. Estudios filodinámicos.....	4
4.2. Clasificación filogenética	5
4.3. Variantes de mayor impacto o de interés en la salud pública	7
5. Bibliografía.....	9

1. Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) (11). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal (1–3). El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus (12) SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (4,5).

2. Características de SARS-CoV-2

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) fue aislado y secuenciado (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus del SARS (79%) y el virus del MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus*. Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homologas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y utilizando la proteasa celular TMPRSS2 (7). Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del SARS-CoV-2 es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado *in vitro* que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2 (8). Además, dos estudios por crioelectro-microscopia electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (9,10). Se han determinado las estructuras tridimensionales de dos proteínas del virus: la RNA polimerasa del virus (11) y la proteasa principal del virus (denominada Mpro o 3CLpro) (12).

La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. El gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales. Tras ella se encuentran una serie de genes que codifican proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). De todos ellos el gen S es el más largo con 3.822 nucleótidos. Existen otra serie de secuencias ORF (ORF3a, ORF8, ORF7a, ORF7b...) (Figura 1).

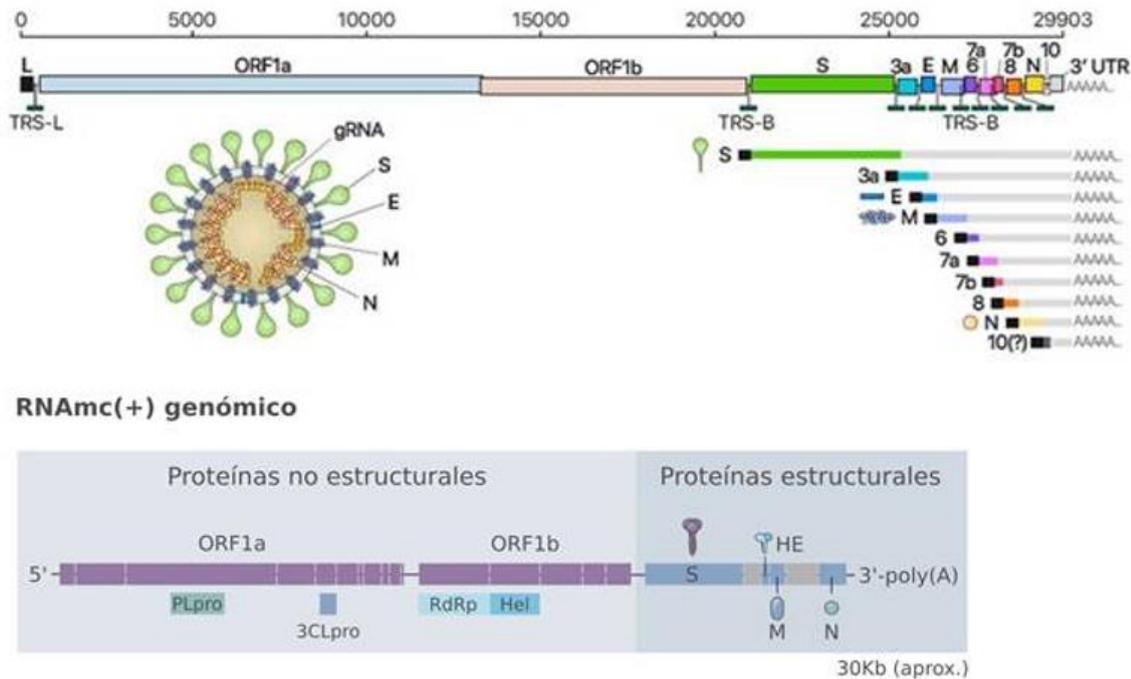
3. Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 \log_{10} tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos (13,14). En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 \log_{10} a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxilenol 0,05%, clorhexidina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49 (15). En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas (16).

Se ha demostrado la termolabilidad del virus *in vitro*. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de $10^{6,8}$ DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4°C (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente (15).

Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10 (15)

Figura 1. Estructura genómica de SARS CoV2



Fuente: Norarte visual science (www.norarte.es)

4. Variantes y filogenia

La tasa estimada de mutación del virus es similar a otros virus del orden de los *Nidovirales* pero menor que otros ARN virus ya que poseen un mecanismo intrínseco de corrección para corregir errores de replicación del que otros ARN virus carecen. Por ello, el SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus ARN conocidos como el de la gripe o el VIH. Su tasa de evolución se sitúa aproximadamente en dos cambios de nucleótidos cada mes. Por este motivo existe una gran homología entre los genomas completos de SARS-CoV-2, por lo que no se espera una evolución similar al virus de la gripe. Sin embargo, se han detectado varias mutaciones respecto a la considerada secuencia de referencia. La identificación con una mayor frecuencia de determinadas homoplasias (mutaciones repetidas surgidas de manera independiente) podría considerarse un indicio de que el virus se encuentra en fase de adaptación a un nuevo huésped (17). La introducción de la vacuna genera varios interrogantes, entre ellos la posibilidad de que el virus desaparezca por la presión de la vacuna o que se produzcan mutaciones de escape.

4.1. Estudios filodinámicos

La OMS establece la importancia de la integración de la detección de las nuevas variantes en la vigilancia de COVID-19 mediante la secuenciación genómica y destaca el interés de los estudios filodinámicos para caracterizar la evolución de una epidemia, los cambios en la transmisión y patogenicidad y la investigación de brotes (18). Los estudios filodinámicos son estudios de evolución filogenética a lo largo del tiempo que utilizan modelos probabilísticos para relacionar los árboles filogenéticos de los genomas obtenidos a partir de las muestras de casos infectados con los parámetros epidemiológicos de interés. De forma general, los estudios filodinámicos no se ven alterados por los sesgos de una vigilancia basada únicamente en el diagnóstico. Los conocimientos filodinámicos y filogenéticos previos de otras epidemias/pandemias como en la del SARS, la gripe A (H1N1) pmd09 y más recientemente la del MERS-CoV y la del Zika han ayudado a

establecer el modelo de expansión de los patógenos, sus patrones de transmisión, el hallazgo de reservorios y las diferencias en las tasas de ataque entre diferentes subpoblaciones.

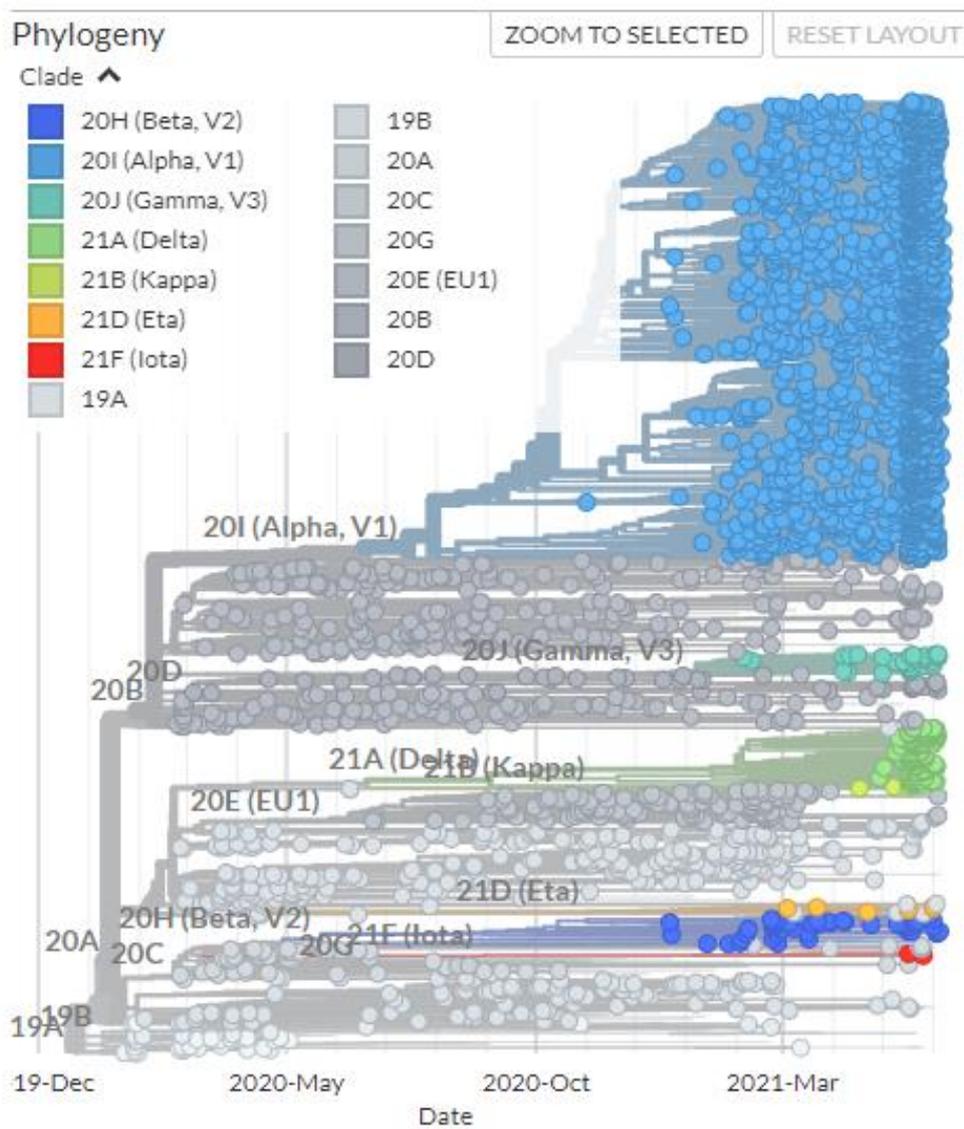
Los estudios de genómica han permitido analizar la evolución de la pandemia de COVID-19. En este sentido, distintas iniciativas a nivel nacional e internacional han sido ampliamente utilizadas para el estudio de las numerosas secuencias publicadas. GISAID es un proyecto que promueve el intercambio rápido de información respecto a los virus influenza y el coronavirus causante de la COVID y actualmente alberga más de 830.000 secuencias de SARS-Cov-2 en su base de datos (17). Nextstrain ofrece información actualizada y herramientas para el tratamiento analítico y visual de los datos (19). En España se ha creado una Red de Laboratorios de secuenciación del SARS-CoV-2 con la finalidad integrar los resultados de la secuenciación en la vigilancia. Entre otros objetivos, los resultados obtenidos por esta red permitirán el análisis de la filodinamia a nivel nacional.

4.2. Clasificación filogenética

Las distintas variantes del genoma del virus pueden clasificarse filogenéticamente en diferentes clados, que son grupos de variantes que comparten un antepasado común. Se han propuesto varios sistemas de nomenclatura para designar a los posibles clados que han sufrido modificaciones a lo largo de la pandemia. La propuesta por GISAID reconoce 8 clados en los que es posible clasificar el 95% de las secuencias almacenadas en su plataforma. Cada clado se nombra con una letra y el número de clados ha ido aumentando a lo largo de la evolución de la pandemia: los clados S y L se escindieron en un primer momento, L evolucionó a V y G, G dio lugar a GH, GR y GV y, finalmente, GR evolucionó a GRY (17). Por otro lado, la nomenclatura utilizada por Nextstrain para los clados es la propuesta por Hodcroft y está basada en el año de aparición seguido de una letra (20A, 20B, 20C...). Según esta propuesta, los clados que alcancen una prevalencia global del 20% o una prevalencia regional del 30% durante más de dos meses serán nombrados con su propia letra a partir de ese momento, así como las variantes emergentes que generen especial preocupación (VOC, del inglés *variant of concern*) (19). Otras clasificaciones, como la propuesta por Rambaut (cov-lineages.org) no están tan centradas en los clados como en la caracterización de los brotes (20). Según esta propuesta, la etiqueta de los principales linajes comienza con una letra. Desde el principio de la expansión del SARS CoV-2 se reconocieron dos linajes diferentes: A y B. Cada nuevo linaje descrito que desciende de uno de los anteriores es nombrado con un número (Ej: A.1, B.1). Cada linaje descendiente debe mostrar evidencias filogenéticas de haber surgido desde un linaje ancestral en una nueva población geográficamente distinta. En un momento dado, estos nuevos linajes pueden ejercer como linajes ancestrales de nuevos descendientes que aparezcan en un momento o entorno geográfico diferentes y entonces, recibirán un segundo sufijo numérico (Ej: A.1.1). Este proceso puede repetirse hasta alcanzar un máximo de tres subniveles. Si se diera el caso de un cuarto subnivel, el linaje sería descrito con una nueva letra (Ej: A.1.1.1 pasaría a nombrarse como C.1 y A.1.1.1.2 como C.2). Finalmente, la nomenclatura propuesta por la OMS para aquellos linajes considerados como VOC o VOI utiliza las letras del alfabeto griego para designar a cada uno de ellos.

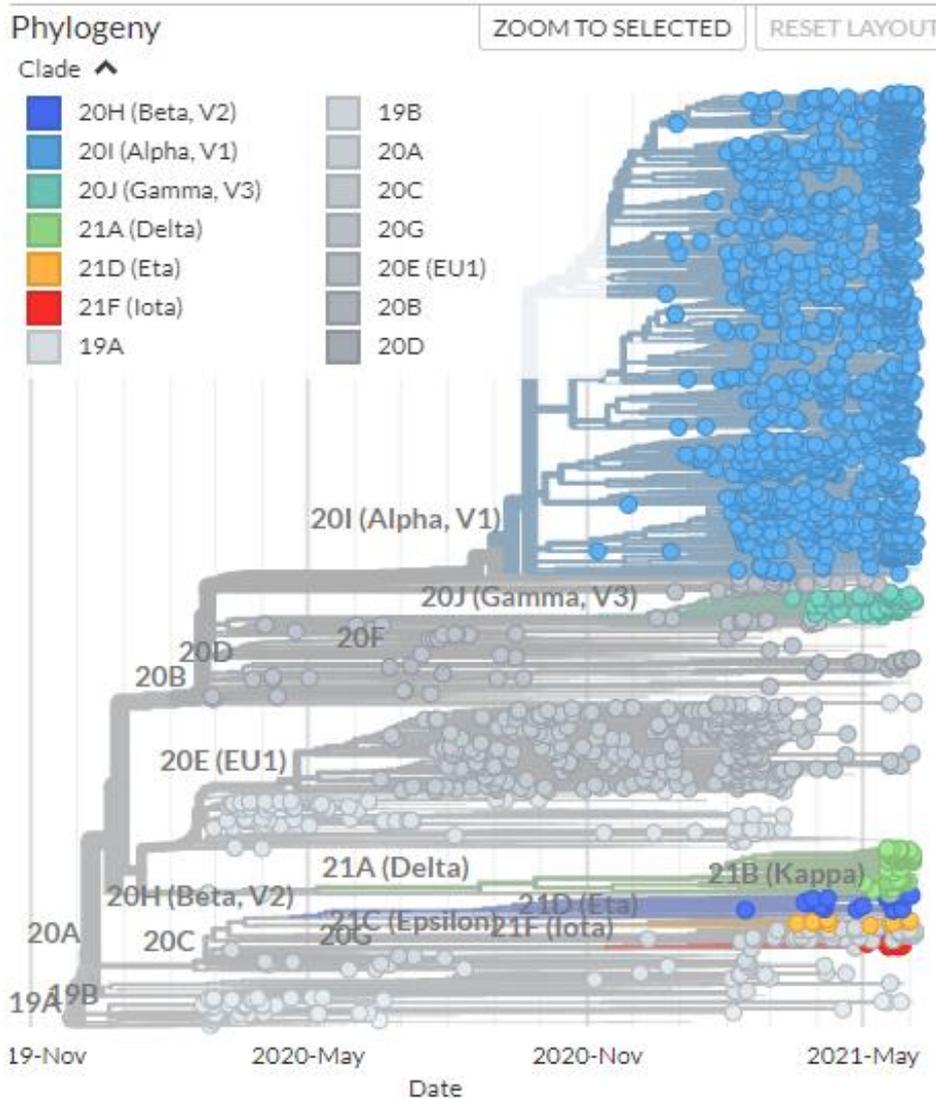
En la figuras 3 y 4 se puede observar la evolución en la frecuencia de los diferentes clados en Europa y España.

Figura 3. Evolución temporal de los diferentes clados en Europa hasta el 11 de junio de 2021



Fuente: nextstrain/groups/neherlab

Figura 4. Evolución temporal de los diferentes clados en España hasta mayo de 2021



Fuente: nextstrain/groups/neherlab

4.3. Variantes de mayor impacto o de interés en la salud pública

A lo largo del curso de la pandemia se han descrito numerosas variantes de SARS-CoV-2 que muestran diferencias genéticas con la secuencia original del virus. Algunas mutaciones parecen haber surgido de manera independiente en distintas variantes lo que podría indicar que confieren alguna ventaja adaptativa. Las diferentes mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto potencial en la salud pública a través de varios aspectos:

- Aumento en la transmisibilidad: puede suponer un aumento en el número de casos y por lo tanto en la presión sobre el sistema asistencial.
- Aumento en la gravedad y/o letalidad.
- Escape a la respuesta inmune (adquirida tras infección natural o generada por algunas vacunas y respuesta a anticuerpos monoclonales).
- Disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico.

- Disminución a la respuesta al tratamiento.

La OMS define a las variantes que cumplen con alguna de estas características como VOC (del inglés, *variant of concern*, que hemos traducido en español “mayor impacto”), mientras que considera VOI (del inglés, *variant of interest*, que hemos traducido “de interés”) a aquellas con cambios fenotípicos o mutaciones conocidas relacionadas con cambios fenotípicos en situación de transmisión comunitaria, transmisión en distintas agrupaciones o presencia en distintos países(21).

La información actualizada sobre la situación epidemiológica de las variantes del SARS-CoV-2 en España puede consultarse en:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

La información relativa al impacto en la salud pública de dichas variantes puede encontrarse en la evaluación rápida de riesgo:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/variantes.htm>



SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

5. Bibliografía

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 23 de enero de 2020;
2. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. Influenza Other Respir Viruses. 2019;13(3):226-32.
3. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2018;101:52-6.
4. 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 Lond Engl. 30 de enero de 2020;
5. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B [Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>
6. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 24 de enero de 2020;
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 15 de enero de 2021];181(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 3 de febrero de 2020;
9. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>
11. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science. 10 de abril de 2020;
12. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. Science. 24 de 2020;368(6489):409-12.

13. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 6 de febrero de 2020;
14. World Health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NCoV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
16. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 4 de marzo de 2020;
17. GISAID - Initiative [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.gisaid.org/>
18. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health [Internet]. [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018440>
19. Nextstrain [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://nextstrain.org/>
20. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];5(11):1403-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0770-5>
21. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 25.02.2021 [Internet]. Disponible en: file:///D:/Usuarios/lgarciasanmiguel/Downloads/20210225_Weekly_Epi_Update_VOC-Special-edition.pdf