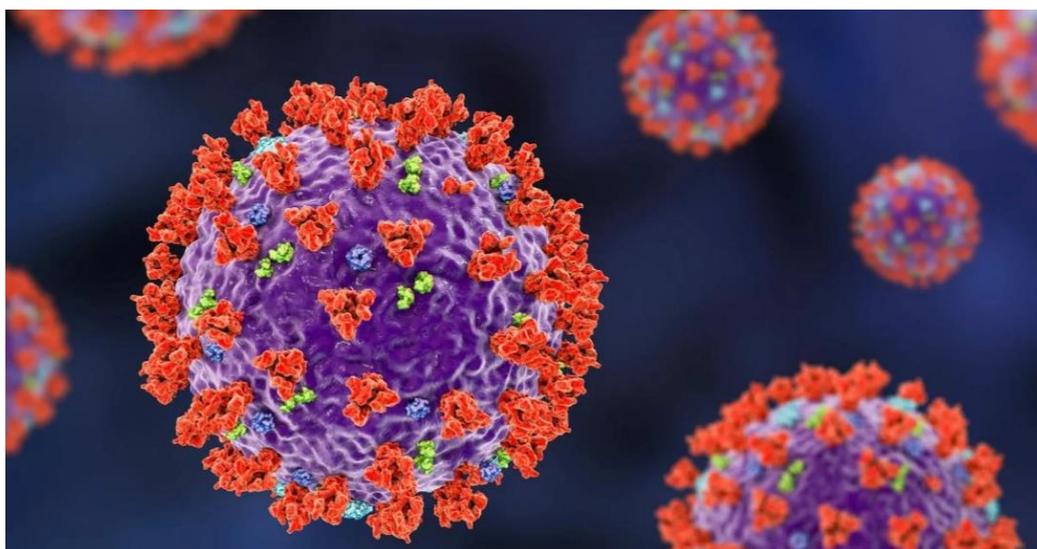


**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**EL CORONAVIRUS CAUSANTE DEL SÍNDROME  
RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS-CoV):  
UNA GRAVE AMENAZA PARA LA SALUD HUMANA**



**MARÍA MORENO MATEOS**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**GRADO EN FARMACIA**



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EL CORONAVIRUS CAUSANTE DEL SÍNDROME  
RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS-CoV):  
UNA GRAVE AMENAZA PARA LA SALUD HUMANA**

**AUTORA:** María Moreno Mateos.

**LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN:** Sevilla, 5 de julio de 2023.

**DEPARTAMENTO:** Microbiología y Parasitología.

**TUTORA:** M<sup>a</sup> Carmen Márquez Marcos.

**TIPOLOGÍA DEL PROYECTO:** Bibliográfico.

## **RESUMEN**

**Introducción:** algunas especies de la familia de los coronavirus han sido responsables de causar multitud de infecciones respiratorias de leves a graves en el ser humano. De todas ellas, el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) es el que mayor tasa de mortalidad presenta, lo que supone una seria preocupación para la salud humana. **Objetivo:** la finalidad de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre el MERS-CoV y la enfermedad que produce. **Metodología:** las fuentes de información más empleadas han sido artículos científicos consultados mediante bases de datos como *Pubmed*, y páginas webs oficiales del ámbito de la salud, como las de la OMS y el CDC, entre otras. **Resultados y discusión:** el MERS-CoV se transmite fundamentalmente de manera zoonótica a través del dromedario, quedando el contagio entre humanos como una vía posible pero muy limitada. Dado que la totalidad de casos confirmados han estado vinculados a países de Oriente Medio, especialmente a Arabia Saudí, se considera un virus endémico de dicha región. Por su parte, la infección afecta sobre todo a nivel pulmonar, aunque en los cuadros clínicos más severos puede extenderse a otros órganos, sobre todo en aquellas personas mayores, inmunodeprimidas y con comorbilidades, en cuyo caso suele tener un desenlace fatal. **Conclusiones:** la gravedad que puede alcanzar la enfermedad y la inexistencia de una terapia antiviral específica para su tratamiento priorizan avanzar en el desarrollo de una vacuna frente al MERS-CoV, por lo que la forma más eficaz de evitar y controlar el número de contagios hasta entonces será la correcta realización de las medidas profilácticas establecidas.

**Palabras clave:** MERS, MERS-CoV, coronavirus, zoonosis, enfermedad respiratoria.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>2</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>3</b>
4.1. Historia del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS).....	3
4.2. Características generales del MERS-CoV: estructura y organización del genoma ....	4
4.3. Clasificación taxonómica .....	7
4.4. Ciclo de vida .....	8
4.5. Transmisión y epidemiología.....	9
4.6. Fisiopatología de la infección y cuadro clínico .....	14
4.7. Diagnóstico de la enfermedad .....	16
4.8. Tratamiento.....	20
4.9. Profilaxis .....	23
4.10. Posibles desafíos y mejoras de las vacunas frente al MERS-CoV .....	25
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>26</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los coronavirus pertenecen a una extensa familia de virus que se ha propagado mundialmente, ocasionando sobre todo infecciones a nivel del sistema respiratorio que pueden abarcar desde un resfriado común hasta una enfermedad respiratoria severa mortal. Actualmente, se conocen siete especies coronavíricas patógenas para el ser humano, donde cabe destacar que tres de ellas han dado lugar a sucesos epidemiológicos relevantes a lo largo del tiempo (Louten, 2022).

Uno de ellos tuvo lugar entre los años 2002 y 2003 tras la aparición del SARS-CoV-1, el virus que causa el Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS), mientras que ha sido más recientemente, en el año 2019, cuando se ha identificado al SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19. Ambas tuvieron su origen en China, y a diferencia del SARS, cuya pandemia terminó tan solo un año más tarde, la emergencia sanitaria de la COVID-19 se ha dado por finalizada en mayo de este mismo año y ha afectado a casi todos los países del mundo (Fung et al., 2021; OPS, 2023).

No obstante, entre estos dos eventos, concretamente en el año 2012, surgió en Arabia Saudí el ahora denominado coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). En comparación con el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2, este virus se caracteriza por su transmisión zoonótica a través del dromedario o camello arábigo, así como por ser endémico de su zona de origen, aunque se ha demostrado que el contagio entre humanos y la propagación del virus a otras regiones es totalmente posible (Chakrabartty et al., 2022).

Si bien hoy en día solo se registran casos de manera esporádica, el MERS-CoV ha sido responsable de diversos brotes ocasionados principalmente en los primeros años posteriores a su aparición, y la elevada mortalidad observada justifica la grave amenaza que sigue representando para la salud dada la ausencia de una terapia o vacuna específica para tratar o prevenir su infección (OMS, 2022b).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo general de este Trabajo de Fin de Grado ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre los conocimientos actuales del MERS-CoV y la enfermedad que produce. Para ello, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Establecer una detallada descripción del MERS-CoV: clasificación taxonómica y características generales y estructurales, incluyendo también su ciclo de vida.
- Revisar el estado epidemiológico actual del MERS-CoV, así como sus distintas vías de transmisión.
- Analizar tanto la fisiopatología de la enfermedad como los cuadros clínicos que pueda producir el virus en los seres vivos, además de los métodos de diagnóstico existentes para detectarlo.
- Conocer las estrategias para el tratamiento del MERS al igual que los planes de prevención para controlar la enfermedad, haciendo especial hincapié en las vacunas que actualmente se encuentran en fase de desarrollo.

### 3. METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica ha sido elaborada a partir de múltiples fuentes de información, principalmente bases de datos científicas como *ScienceDirect*, *Viruses* y *Pubmed*, entre otras, siendo esta última la más empleada.

Para comenzar y obtener una visión global del virus y la enfermedad, se utilizaron las palabras “*MERS-CoV*” y “*Middle East Respiratory Syndrome*”. Debido a la gran cantidad de resultados obtenidos, se acotó la búsqueda aplicando los filtros “publicaciones de menos de 5 años” y “texto completo gratis”, además de ordenar que aparecieran únicamente aquellos textos cuyas palabras se incluyeran en el título o resumen. De esta manera, se consiguió disminuir bastante el número de artículos y se escogieron los más actualizados en la medida de lo posible.

A continuación, se llevó a cabo una búsqueda más exhaustiva mediante la adición de las siguientes palabras clave: “*history*”, “*taxonomy*”, “*structure*”, “*genome*”, “*clades*”, “*lifecycle*”, “*epidemiology*”, “*transmission*”, “*clinical*”, “*pathogenesis*”, “*symptoms*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, “*prevention*” y “*vaccine*”, también con los filtros mencionados anteriormente. Los resultados obtenidos permitieron conocer con más detalle los diversos puntos tratados en el presente trabajo.

Por otro lado, para completar diferentes aspectos como taxonomía, epidemiología o tratamiento y prevención ha sido imprescindible la consulta de algunos libros y de varias páginas web como la “*International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*”, “Centros

para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)” y en especial la “Organización Mundial de la Salud (OMS)”.

Finalmente, debido a que el idioma original de la mayoría de las fuentes utilizadas ha sido el inglés, se ha requerido el uso tanto de diccionario como de traductor online tales como “WordReference: <https://www.wordreference.com/>” y “DeepL: <https://www.deepl.com/es/translator>”, respectivamente.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Historia del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS)**

El primer caso notificado del MERS-CoV, aunque entonces desconocido, se dio en junio de 2012 en Jeddah (Arabia Saudí), donde fue aislado de la muestra de esputo de un paciente con neumonía grave que terminó falleciendo debido a un problema renal. Al ser un coronavirus nunca identificado previamente, el centro que lo examinó le dio el nombre provisional de HCoV (coronavirus humano)-ECM (*Erasmus University Medical Center*) (Naeem et al., 2020). Meses más tarde en un hospital de Reino Unido, se volvió a detectar en un segundo paciente procedente de Qatar el cual presentaba un cuadro respiratorio severo y que también falleció a causa de ello (Wikipedia, 2022). Se realizaron posteriormente varios análisis retrospectivos con muestras de diferentes pacientes de Oriente Medio, y fue entonces cuando descubrieron que dicho virus era el mismo que el causante de un brote que había infectado a 13 personas en Jordania en abril de 2012, siendo este probablemente el verdadero origen en humanos (Azhar et al., 2016).

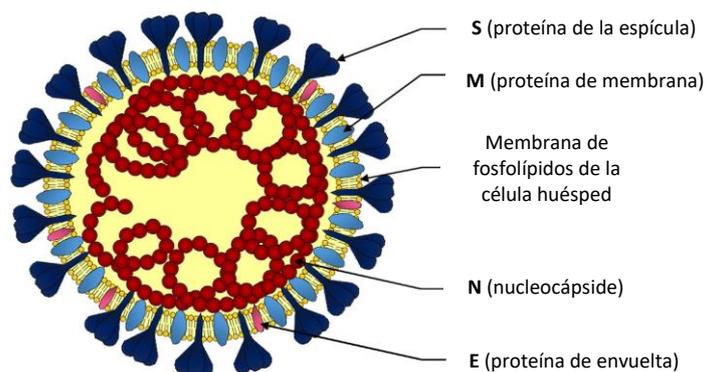
La principal fuente de infección con la que el virus se comenzó a asociar fue con el contacto tanto directo como indirecto con dromedarios, considerándose por ende una enfermedad zoonótica. No obstante, el personal sanitario que trataba a los infectados acababa también contrayendo la enfermedad. Esto indicaba que el virus además tenía la capacidad de transmitirse de persona a persona a través del aire, lo que causó un gran revuelo en los centros sanitarios mayoritariamente (Al-Osail y Al-Wazzah, 2017).

Desde tal fecha y hasta mayo de 2023 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha confirmado un total de 2604 casos en 27 estados miembros, de los cuales 936 han terminado falleciendo en vista de los síntomas que produce el virus, cuya cifra corresponde a una tasa de mortalidad del 36%. Sin embargo, la mayoría de los casos se

han dado en Oriente Medio, especialmente en Arabia Saudí, o han estado vinculados de una manera u otra a países de dicha región (OMS, 2023). Por ello y además del cuadro clínico que se observaba en los afectados, el consenso internacional pasó a nombrarlo en mayo de 2013 como MERS-CoV, el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (Azhar et al., 2016).

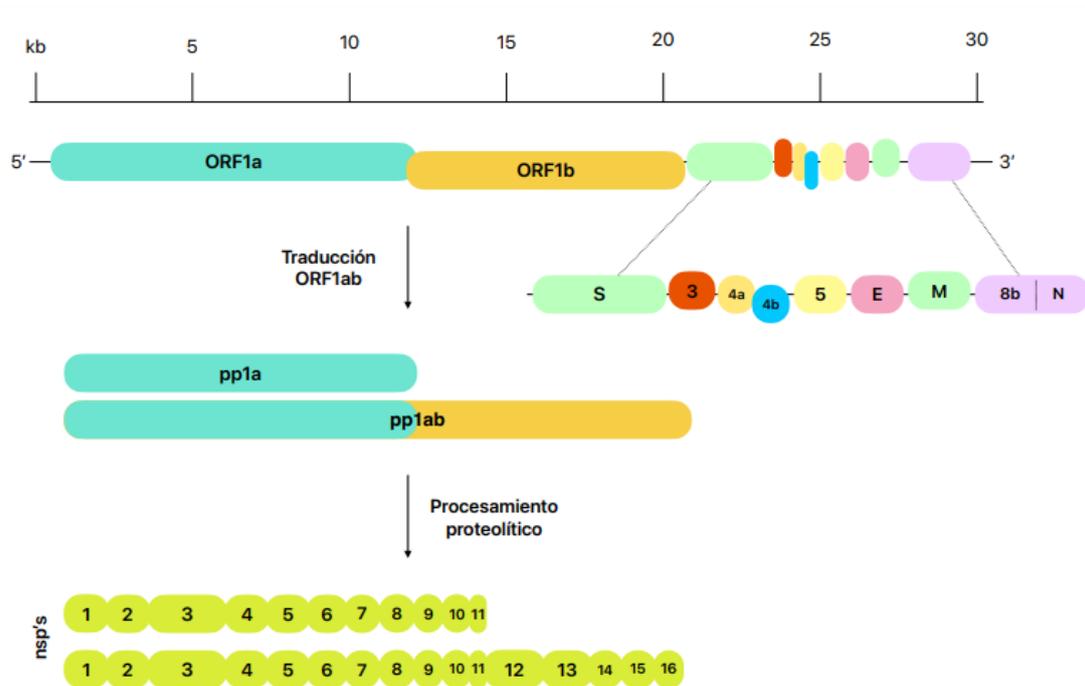
#### 4.2. Características generales del MERS-CoV: estructura y organización del genoma

El MERS-CoV es un virus zoonótico que pertenece a la familia *Coronaviridae*, cuyas especies se caracterizan por ser esféricas, de unos 100-140 nm de diámetro y poseer una cápside helicoidal y un genoma de ARN monocatenario. La nucleocápside (N) resultante se encuentra cubierta por una envoltura lipídica con diversas proteínas insertadas, donde destacan a nivel morfológico las proteínas de la espícula, responsables de otorgar a estos virus un aspecto similar a una corona que le dan su nombre a esta familia (Figura 1) (Peiris y Poon, 2021).



**Figura 1.** Estructura del MERS-CoV (adaptado de Bleibtreu et al., 2020).

El material genético se compone de una cadena lineal simple de ARN no segmentada que presenta polaridad positiva y está formada aproximadamente por 30 kilobases. La organización del genoma, común a todas las especies de esta familia, puede dividirse en tres partes: las dos primeras corresponden a los genes ORF1a y ORF1b que codifican el complejo de la replicasa viral, compuesto por las poliproteínas pp1a y pp1ab. Estas son posteriormente escindidas de manera proteolítica para dar un conjunto de dieciséis proteínas no estructurales (nsp's). Por otro lado, la parte restante codifica las proteínas de la cápside y las proteínas estructurales: S, M y E, así como varias proteínas accesorias, que en el caso del MERS-CoV son cinco: 3, 4a, 4b, 5 y 8b (Figura 2) (Lam-Cabanillas, 2021).



**Figura 2.** Organización del genoma del MERS-CoV (elaboración propia).

Las proteínas estructurales son proteínas glicosiladas que se sitúan a nivel transmembranal y constituyen la forma característica del virión. Cada una de ellas tiene establecida una función diferente:

- La proteína S o “de la espícula” es una proteína cuya forma trimérica se proyecta en la superficie y se compone de dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1 se encarga de reconocer y unirse mediante su dominio de unión (RBD) al receptor de la célula diana, lo que produce un cambio conformacional que permite a la subunidad S2 mediar la fusión de ambas membranas viral y celular (Song et al., 2019).
- La proteína M o “de membrana” es el componente proteico más abundante de la envoltura que interviene en la morfogénesis y ensamblaje viral. Así mismo, participa en el proceso de maduración de los viriones otorgándole forma y confiriéndole estabilidad a la envoltura (Alsheri et al., 2020). Por otro lado, los fragmentos de proteínas M y S que sobresalen por la superficie contienen regiones que estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes e inducen la secreción de interferones (Beltz, 2022).
- La proteína E o “de envuelta” es una proteína que escasamente se expresa en la estructura, pero abunda en las células infectadas. Tiene la capacidad de formar un

canal iónico selectivo de cationes, característico de viroporinas, que le permite participar en la liberación de las partículas virales una vez formadas. Además, actúa en conjunto con la proteína M para llevar también a cabo sus mismas funciones (Santos-Mendoza, 2023).

Con respecto a las proteínas no estructurales, son un total de dieciséis y su presencia es esencial para llevar a cabo tanto la replicación como la transcripción del virus. Sin embargo, hay varias de las que no se conoce con exactitud el papel que desempeñan, aunque en general la mayoría tiene una actividad bien definida.

- En primer lugar, las proteínas nsp3 y nsp5 se corresponden con las denominadas proteasa tipo papaína (PLpro) y 3CL proteasa (3CLpro), respectivamente. La PLpro tiene como función escindir las posiciones 1 a 3 de las poliproteínas pp1a y pp1ab, mientras que la 3CLpro lo hace en las posiciones 4 a 16 (Myeni et al., 2023).
- Las proteínas nsp7 y nsp8 forman un complejo con actividad primasa encargado de sintetizar los cebadores necesarios para procesar la nsp12, que es una ARN polimerasa dependiente de ARN viral (RdRp). Esta enzima, también conocida como ARN replicasa, es la principal responsable de llevar a cabo el proceso de replicación y transcripción del ARN (Grellet et al., 2022).
- Por su parte, la proteína nsp10 actúa como cofactor de la nsp14 y la nsp16. La primera tiene actividad tanto exonucleasa como N-7-metiltransferasa; la segunda solo presenta actividad 2'-O-metiltransferasa. Ambas tienen el papel de modificar el ARN, y a ellas se suman la nsp13 y nsp15, cuyas actividades son helicasa y endonucleasa específica de uridilato, respectivamente (Cui y Hao, 2020; Krishnan et al., 2020; Li et al., 2023).
- El resto de las proteínas no estructurales presentan funciones que no se conocen de manera precisa. Por ejemplo, se ve que la nsp1 suprime la expresión génica de la célula huésped al unirse a la subunidad 40S del ribosoma e impedir la traducción (Nakagawa y Makino, 2021), o la nsp9 se une al ARN para brindarle protección frente a la posible degradación, pero no está del todo claro (Beltz, 2022).

Finalmente, en lo que refiere a las proteínas accesorias, parece ser que no se ven implicadas en ningún punto de la replicación del genoma. No obstante, sí que cobran importancia en la patogénesis viral, en tanto que están relacionadas con la evasión del sistema inmunitario del hospedador, ya que varios estudios afirman que dichas proteínas son potentes antagonistas de interferones (Bello-Pérez et al., 2022).

### 4.3. Clasificación taxonómica

La familia de los coronavirus se encuentra dentro del orden *Nidovirales* y está compuesta por 4 géneros distintos: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El género *Betacoronavirus* se divide a su vez en varios linajes, donde cabe destacar que en los linajes B y C se incluyen las especies más patógenas para el ser humano, perteneciendo el MERS-CoV al linaje C (Figura 3) (Alsafi, 2022).

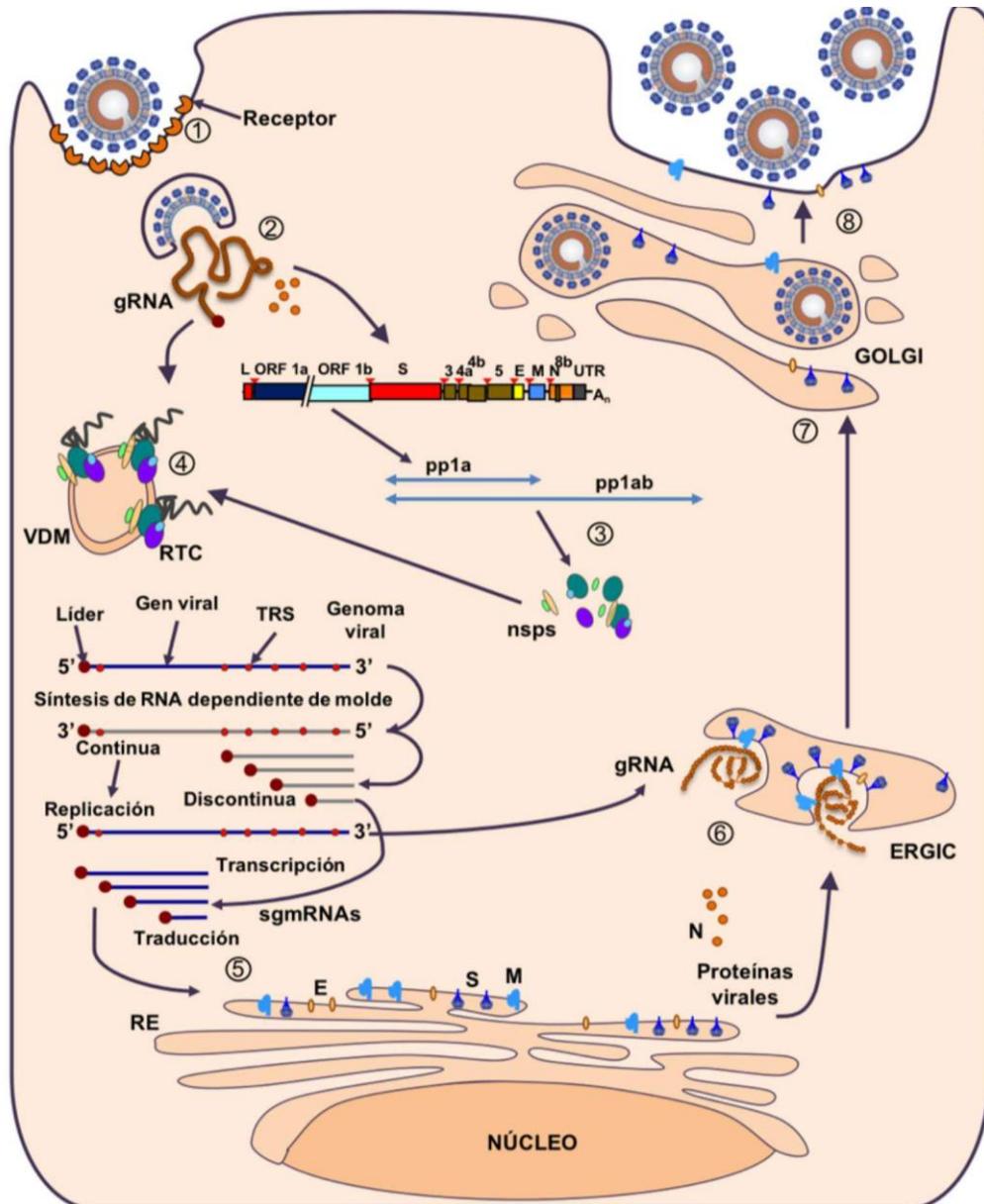
<b>DOMINIO</b>	<i>Riboviria</i>
<b>REINO</b>	<i>Orthornavirae</i>
<b>FILO</b>	<i>Pisuviricota</i>
<b>CLASE</b>	<i>Pisoniviricetes</i>
<b>ORDEN</b>	<i>Nidovirales</i>
<u>Suborden</u>	<i>Cornidovirineae</i>
<b>FAMILIA</b>	<i>Coronaviridae</i>
<u>Subfamilia</u>	<i>Orthocoronavirinae</i>
<b>GÉNERO</b>	<i>Betacoronavirus</i>
<u>Subgénero</u>	<i>Merbecovirus</i>
<b>Especie</b>	MERS-CoV

**Figura 3.** Clasificación taxonómica del MERS-CoV (adaptado de la ICTV, 2023).

Diversos estudios filogenéticos demuestran que existen al menos 3 clados diferentes del MERS-CoV, denominados como A, B y C. En un principio, las cepas del total de los casos que se dieron en el 2012, año en el que surge el virus en humanos, pertenecen al clado A. Dicho clado, caracterizado por una virulencia más agresiva que el resto, comprende tanto cepas humanas como camélidas, todas procedentes de países de Oriente Medio (Mostafa et al., 2020). Sin embargo, en el año 2013 surgen los clados B y C, lo que conllevó a una decadencia del clado A. Desde ese momento y hasta la actualidad, el clado B se ha coronado como predominante, correspondiéndose aproximadamente casi con el 100% de los casos positivos en MERS-CoV (Azhar et al., 2023). Este clado abarca múltiples cepas, también humanas y camélidas, pero su distribución geográfica se amplía más allá de Oriente Medio: incluye países tanto de Asia como de Europa (Rabaan et al., 2017). En cambio, el clado C se caracteriza por ser menos patógeno que los otros, ya que parece ser que las cepas que lo componen contienen delecciones de ciertas proteínas accesorias que se ven implicadas en la evasión del sistema inmunitario, tal y como se mencionó anteriormente (Peiris y Perlman, 2022). Además, todas fueron aisladas exclusivamente de dromedarios procedentes del continente africano, aunque hoy en día, el clado C se encuentra prácticamente extinguido, al igual que el clado A (Azhar et al., 2023).

#### 4.4. Ciclo de vida

En la figura 4 se representa de manera esquemática el ciclo de vida del MERS-CoV cuando infecta una célula.



**Figura 4.** Ciclo de infección por MERS-CoV (Gutiérrez, 2020).

La infección comienza con la unión de la proteína S al receptor celular, en concreto la subunidad S1 a través de su RBD a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4 o también llamada como CD26), respectivamente (paso 1). De esta manera, el virus entra mediante endocitosis y ocasiona un cambio conformacional que permite a la subunidad S2 fusionar las membranas viral y celular, lo que resulta en la liberación de la nucleocápside en el

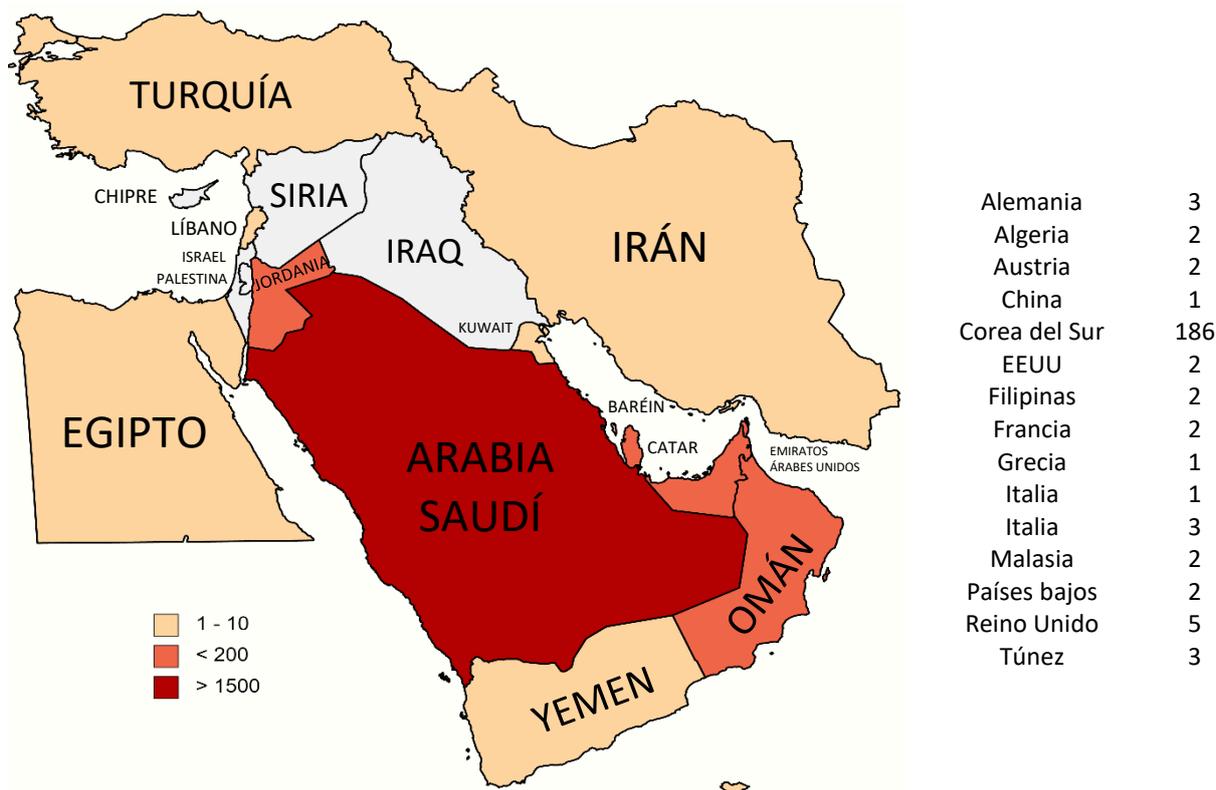
citoplasma (paso 2) (Alsaadi et al., 2019). A continuación, ocurre la traducción directa de ORF1a y ORF1b presentes en el ARN genómico, dando lugar a las poliproteínas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas se escinden sucesivamente a través de las proteasas PLpro y 3CLpro, codificadas por ORF1a, para generar un conjunto de dieciséis proteínas no estructurales (nsp1-nsp16) que se encargarán de formar el complejo de replicación-transcripción (RTC) (paso 3) (Skariyachan et al., 2019).

Una vez formado el RTC, este se acopla a unas vesículas de doble membrana (VDM) procedentes del retículo endoplasmático, donde empieza a tener lugar la replicación del genoma viral. Además, en dichas vesículas se producen moléculas de ARN de polaridad negativa que van a actuar como molde para sintetizar ARN subgenómico (ARNmsg), responsable de codificar tanto las proteínas estructurales como las proteínas accesorias (paso 4) (Durai et al., 2015).

Al tener lugar el proceso de traducción, se generan por un lado las proteínas S, M y E y se asocian a la membrana del retículo endoplasmático, desde donde son transportadas seguidamente al compartimento intermedio del retículo endoplasmático y aparato de Golgi (ERGIC). Simultáneamente, se sintetizan las proteínas de la cápside (N) y se ligan al ARN genómico viral para formar la nucleocápside, cuya estructura es helicoidal (paso 5). Tras ello, la nucleocápside interacciona con la proteína M para incorporarse a la partícula vírica, lo que conlleva a la invaginación de la membrana del ERGIC y a la consiguiente formación de unos viriones inicialmente inmaduros (paso 6). Dichos viriones se trasladan al aparato de Golgi para completar su proceso de maduración (paso 7), y salen posteriormente de la célula mediante exocitosis (paso 8). Este último paso pone fin al ciclo hasta que vuelvan a infectar a otra célula (Shehata et al., 2016).

#### **4.5. Transmisión y epidemiología**

El MERS es una enfermedad respiratoria que ha llegado a notificarse en 27 países desde que se identificó su virus causante. Del total de los 2604 casos confirmados en la actualidad, el 85% se han dado en Arabia Saudí, lo que equivale a 2196 casos solo en esta región y a cuya cifra se le atribuyen 855 muertes. Sin embargo, es cierto que el resto de las personas que dieron positivo habían viajado recientemente a algún lugar de Oriente Medio o bien habían estado en contacto con gente que lo hizo. Por tanto, aunque el MERS-CoV se considera endémico de la zona, puede llegar a propagarse a otras regiones (Figura 5) (OMS, 2023).

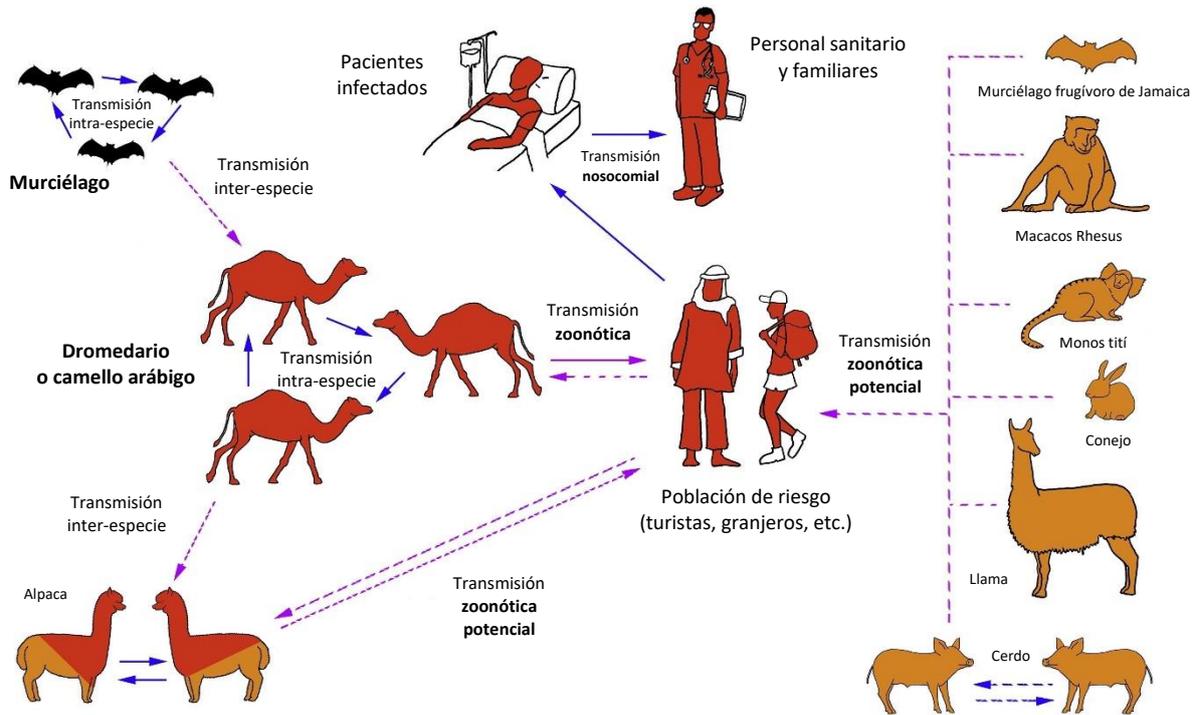


**Figura 5.** A la izquierda, mapa de los países de Oriente Medio con casos notificados hasta mayo de 2023 (Arabia Saudí: 2196; Baréin: 1; Egipto: 1; Emiratos Árabes Unidos: 93; Irán: 6; Jordania: 28; Kuwait: 4; Líbano: 2; Omán: 25; Qatar: 29; Turquía: 1; Yemen: 1). A la derecha, número de casos notificados en países fuera de Oriente Medio (adaptado de la OMS, 2022a; OMS, 2023).

Tal y como se ha indicado con anterioridad, el MERS-CoV es un virus de transmisión zoonótica cuyo principal reservorio confirmado son los dromedarios. No obstante, el verdadero origen de la infección viral continúa siendo hoy en día desconocido, al igual que para el resto de las especies coronavíricas. Pese a que no hay evidencia científica, la teoría que parece acercarse más a la realidad postula que el primer hospedador que albergó el MERS-CoV pudo ser alguna especie de murciélago, y que posteriormente acabó transmitiéndose a los dromedarios con el tiempo. Esto se debe a que en ninguna de las muestras analizadas que fueron recogidas de murciélagos se aisló el MERS-CoV, pero sí otras especies bastante emparentadas con el mismo (Banerjee et al., 2019).

En cambio, ha quedado debidamente demostrado que los dromedarios llevan hospedando al MERS-CoV durante al menos treinta años, puesto que existen análisis serológicos de estos animales, procedentes de la península arábiga y de África, que

presentaron una alta prevalencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus. Así mismo, hay pruebas que verifican la similitud en la secuencia genómica del MERS-CoV aislado tanto de dromedarios como de humanos infectados. Todo ello, en conjunto con otras investigaciones, lleva a concluir que dichos animales se consideran el hospedador natural del virus, en tanto que van a ser los responsables de producir infecciones recurrentes en el ser humano por medio de diferentes vías (Figura 6) (Al-Jasser et al., 2018; Louten, 2022).



**Figura 6.** Vías de transmisión del MERS-CoV. Línea continua: transmisión inter/intra-especie demostrada; línea discontinua: transmisión inter/intra-especie potencial (adaptado de Vergara-Alert et al., 2017).

La exposición a secreciones nasales de los dromedarios es la vía más susceptible de contagiarse directamente del MERS-CoV, aunque la transmisión puede darse también a través de las heces u orina. Esto indica que las personas más propensas a contraer la infección vírica son aquellas que de alguna manera están en contacto con estos animales, como es por ejemplo el caso de trabajadores de granjas camélidas o personas que asisten a eventos donde la participación del dromedario es especialmente importante (Te, 2020). Sin embargo, la vía de transmisión más frecuente es el consumo de alimentos derivados de estos camellos arábigos. Productos tales como la leche o la carne son muy habituales en esta región, e incluso la orina es normalmente consumida por supuestos beneficios para la salud, lo que puede conllevar a multitud de infecciones por MERS-CoV si el animal de partida lo alberga. A pesar de ello, hay que resaltar que no todas las personas que han

tenido algún tipo de contacto con dromedarios infectados han llegado a contraer la enfermedad (Memish et al., 2020).

Aparte de investigar a los dromedarios como la fuente de infección primaria, los científicos han llevado a cabo determinados ensayos con el fin de estudiar si existen otros hospedadores que pudieran ser capaces de transmitir el virus. Tras realizar infecciones experimentales en diversos animales, se observó que especies camélidas como las alpacas y las llamas, o los cerdos y los conejos, entre otros, eran susceptibles a la infección por MERS-CoV, por lo que podrían actuar como hospedadores potenciales del virus (Vergara-Alert et al., 2017).

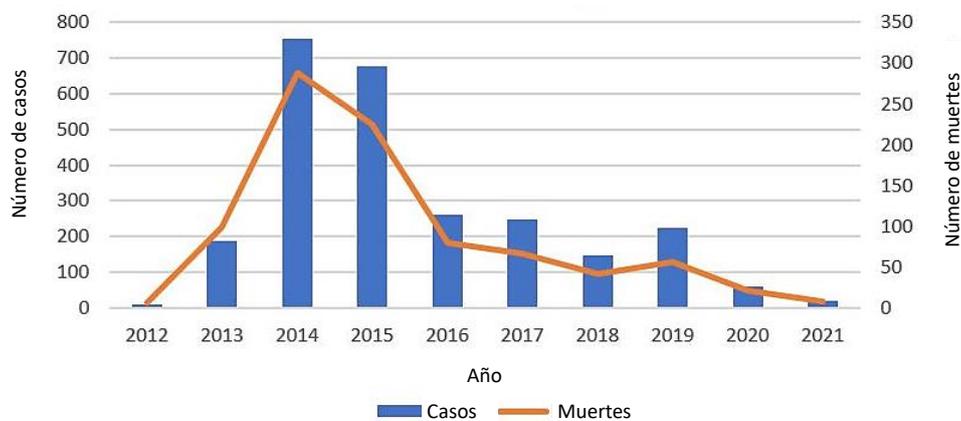
Por otro lado, si bien la transmisión entre humanos se considera una vía limitada, ha sido responsable de numerosos brotes locales, especialmente en hospitales y otros centros de salud. Siempre que exista contacto muy estrecho y prolongado en el tiempo, el virus tendrá la capacidad de transmitirse por el aire de una persona a otra, lo que implica mayoritariamente al personal sanitario que trata a los pacientes hospitalizados por MERS-CoV, así como a las familias de ambas partes (Ribeiro et al., 2022). Igualmente, uno de los factores que juega un papel significativo en la propagación del virus dentro de estos lugares es la presencia de patologías previas en el paciente, como por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas, siendo el peor caso si el individuo se encontrara inmunodeprimido. Sin lugar a duda, esto conduce a un gran número de infecciones nosocomiales, principal causa de los brotes originados en el ámbito hospitalario (Hui et al., 2018).

A su vez, casi todos los brotes registrados hasta hoy han tenido lugar en Arabia Saudí; el más grande se dio entre enero y mayo del año 2014 en Jeddah, donde se confirmaron un total de 255 casos, pero también hubo eventos epidémicos considerables en ciudades como Riyadh, Makka o Al-Hasa. Aun así, uno de los brotes de mayor importancia sucedió fuera de la zona endémica, concretamente en Corea del Sur. Esto fue ocasionado por una persona que había viajado a varios países de la península arábiga, y tras contraer la infección en mayo de 2015, se llegaron a confirmar posteriormente 185 casos positivos y 36 muertes asociadas (Al-Omari et al., 2019).

Por otra parte, la infección puede darse en cualquier individuo en lo que refiere a la edad y el sexo, independientemente de ambos factores. En cuanto a la edad, hay que destacar que la media de los afectados se encuentra entre los 55-57 años, pero también

se han llegado a registrar casos de niños y lactantes con menos frecuencia. Además, la tasa de mortalidad se ve aumentada 8 o 9 veces en los mayores de 65, mientras que en los niños se ve bastante reducida a menos que presenten comorbilidades. Respecto al sexo, el género masculino tiene en general una tasa de incidencia superior que el género femenino. Esto puede deberse a la cultura y las costumbres de la península arábiga, donde los hombres pasan más tiempo en contacto con dromedarios que las mujeres. Por el contrario, la tasa de incidencia femenina predomina frente a la masculina respecto a las infecciones producidas en los entornos sanitarios, como fue el caso del brote de Corea del Sur mencionado en el párrafo anterior, lo que se explica por el mayor número de mujeres que trabaja en estos lugares (Alnuqaydan et al., 2021).

Desde el descubrimiento del MERS-CoV en 2012, los años que se han visto más afectados en cuanto a número de casos han sido los tres siguientes posteriores a este, sobre todo 2014 y 2015. A partir de ahí, los contagios han caído drásticamente gracias a la implantación de medidas preventivas por parte del gobierno, pero lamentablemente siguen registrándose casos esporádicos de este virus, que puede llegar a ser letal para ciertas personas (Figura 7) (Azhar et al., 2023).



**Figura 7.** Número de casos y muertes asociadas al MERS-CoV por año desde 2012 hasta 2021 en Arabia Saudí (adaptado de la OMS, 2022c).

En resumen, un contagio del MERS-CoV puede ser resultado del contacto directo e indirecto con dromedarios o de una relación estrecha con personas infectadas. Lo primero implica el contacto con secreciones procedentes de estos animales (nasales, fecales o urinarias) o el consumo de productos derivados de ellos (leche, carne u orina); lo segundo involucra sobre todo a personas inmunocomprometidas o con otras patologías y familiares y trabajadores sanitarios que cuidan de personas contagiadas. Por su parte, esta enfermedad se considera endémica de Oriente Medio, ya que prácticamente todos los

casos han ocurrido en zonas de dicha región, o se han visto vinculados a ella de alguna forma u otra.

#### **4.6. Fisiopatología de la infección y cuadro clínico**

Tan pronto como el MERS-CoV entra en el organismo mediante cualquiera de las vías comentadas en el apartado anterior, comienza el ciclo de infección en las células del nuevo hospedador. En este proceso juega un papel crucial la proteína S, que se une al receptor DPP4 para dar inicio a la replicación del virus. En principio, las células a las que ataca son aquellas en las que se localiza dicho receptor, altamente expresado en la superficie de las células epiteliales que componen el tracto respiratorio inferior (Willman et al., 2019). Aquí se incluyen de manera específica las células bronquiales y alveolares, siendo las más afectadas los neumocitos de tipo I y tipo II que forman parte de los alveolos pulmonares, donde se han encontrado mayoritariamente antígenos del MERS-CoV. En consecuencia, la infección en estas células desarrolla una enfermedad respiratoria que puede ser clasificada de leve a severa. El virus también tiene la capacidad de infectar y replicarse en macrófagos, monocitos, células dendríticas y células T activadas, induciendo una respuesta inflamatoria y la apoptosis de las células de defensa, lo que probablemente sea la explicación de que la tasa de mortalidad se corresponda con la notable cifra del 36%. Igualmente, el MERS-CoV puede afectar a otros tejidos puesto que el receptor DPP4 también se encuentra en el riñón, hígado, intestino delgado y próstata, entre otros órganos. Esto supone posibles complicaciones en los órganos indicados, pudiendo llegar a tener un desenlace fatal en aquellos pacientes que de entrada no presenten un buen estado de salud (Barth et al., 2021; Irani, 2022). Por el contrario, el receptor DPP4 en dromedarios se encuentra casi exclusivamente en el tracto respiratorio superior, y a diferencia de los humanos, en ellos tan solo se producen síntomas casi imperceptibles, lo que va a fomentar un aumento del número de contagios (Alnemare, 2021).

En humanos, el período de incubación se establece de 2 a 14 días desde el inicio de la infección, cuya media se sitúa a los 5-7 días, que es cuándo los síntomas comienzan a aparecer. La manifestación clínica varía principalmente en función del individuo y los diferentes factores que influyen en su calidad de vida, tales como edad, morbilidades asociadas o estado de inmunosupresión. Debido a ello, es probable que, al inicio, personas sanas cursen la enfermedad de manera asintomática o bien con signos y síntomas menores como dolor de cabeza o garganta, fiebre, escalofríos, fatiga, tos improductiva o rinorrea. Además, en algunos pacientes se han dado también síntomas gastrointestinales como

diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Aun con estas manifestaciones tan generales o siquiera sin ninguna, la transmisión del virus es igualmente posible y hace que se dificulte su detección en tanto que aumente la propagación hacia otras personas (Baharoon y Memish, 2019; Pustake et al., 2022).

En caso de que el paciente presente algunos de los factores de riesgo que aparecen en la tabla 1, la progresión de la enfermedad hace que los síntomas, sobre todo respiratorios, se agraven. Es entonces cuando se produce disnea o dificultad para respirar, que conlleva a la inflamación de los pulmones y resulta en una neumonía, cuya severidad podrá llegar a requerir la hospitalización del paciente e incluso la necesidad de un aporte complementario de oxígeno. Fuera del sistema respiratorio y a tal punto de la enfermedad, también se dan síntomas como mialgia o dolor muscular, hipotensión, taquicardia o pericarditis (Alshahrani et al., 2018; Beltz, 2022).

La última fase de la enfermedad se caracteriza, en primer lugar, por el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA), donde el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos es urgente y se hace imprescindible el suministro de oxigenoterapia para intentar garantizar su supervivencia. Luego, se ocasiona un daño importante normalmente a nivel del sistema hepático y/o renal que, junto con el SRDA, deriva de inmediato en shock séptico o produce un fallo multiorgánico que concluye con la muerte (Memish et al., 2020; Babarinsa et al., 2021).

En definitiva, una infección por MERS-CoV causa una enfermedad cuya gravedad depende primordialmente del estado de salud general del paciente. Aquellas personas que presenten uno o más factores de riesgo cursarán con un cuadro clínico, sobre todo respiratorio, muy severo, mientras que en los individuos sanos se dará de manera muy leve o incluso asintomática.

**Tabla 1.** Resumen de los cuadros clínicos y los síntomas/signos clínicos ocasionados por el MERS-CoV (elaboración propia).

PERÍODO DE INCUBACIÓN 2-14 días	INICIO DE LOS SÍNTOMAS ≈ 5-7 días	EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD
<b>Personas sanas</b> Edad < 65 Cualquier género Sin comorbilidades	<u>Asintomático</u>	
	<u>Cuadro general leve</u> Dolor de cabeza o garganta Fiebre Escalofríos Fatiga Tos improductiva Rinorrea Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	
<b>Personas de riesgo</b> Edad > 65 Inmunocomprometido/a Diabetes mellitus Hipertensión Asma Insuficiencia renal crónica Enfermedad hepática Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad arterial coronaria Fumador/a Otras patologías previas	<u>Cuadro general</u> + Mialgia Hipotensión Taquicardia Pericarditis	<u>Cuadro grave</u> Disnea Neumonía
		<u>Cuadro muy grave</u> Síndrome respiratorio de deficiencia aguda (SRDA) Shock séptico Fallo multiorgánico

#### 4.7. Diagnóstico de la enfermedad

A partir del momento en el que surge la sospecha de una infección por MERS-CoV, es importante llevar a cabo un proceso de diagnóstico apropiado para confirmar si el individuo se encuentra realmente contagiado y en tal caso poder controlar la enfermedad de manera adecuada. Para ello, existe una combinación de métodos que tienen en cuenta tanto la evaluación clínica y epidemiológica como múltiples pruebas de laboratorio, siendo esto último el paso clave para detectar con veracidad un resultado positivo o negativo (Peeri et al., 2020).

En primer lugar, se realiza un diagnóstico clínico que consiste en la anamnesis del paciente a fin de observar los signos y síntomas que presenta, como por ejemplo fiebre, tos improductiva, rinorrea, disnea o problemas gastrointestinales. Se recopilan además datos sobre su historial médico para conocer si pertenece a algún grupo de riesgo determinado y es, por tanto, más susceptible a contraer la enfermedad. De la misma manera, es importante saber si dicha persona procede de la zona endémica o ha viajado recientemente a algún país de la región, así como si ha estado en contacto con personas contagiadas o animales, especialmente dromedarios. No obstante, puesto que al inicio de la infección los síntomas se consideran inespecíficos, esta evaluación no es suficiente para verificar si padece la enfermedad, solo sirve como información adicional o complementaria (Piamo-Morales y García-Rojas, 2020).

Por tanto, para confirmar de manera sólida una sospecha de infección se requiere un diagnóstico basado en pruebas de laboratorio (Tabla 2):

- Las técnicas moleculares o genéticas consisten en detectar el ARN viral y son válidas cuando existe una infección activa. La más empleada con frecuencia y considerada como *gold standard* es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), en la cual se van a amplificar principalmente el gen de la proteína E y los genes ORF1a y ORF1b, considerándose un resultado positivo con la presencia de al menos dos de ellos. Esta prueba se caracteriza por una alta sensibilidad y especificidad, aunque es de larga duración y requiere maquinaria específica y personal cualificado. Sin embargo, se han comercializado varios kits que ahorran bastante tiempo a la hora de realizar la prueba. La recogida de muestra puede proceder del tracto respiratorio superior (de elección el hisopo nasofaríngeo, pero también puede ser orofaríngeo) o del tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado traqueal o lavado bronquioalveolar) (Pang et al., 2020; Chong et al., 2021; Luu et al., 2023).
- Otro método de identificación consiste en el aislamiento en cultivo celular, aunque requiere de una prueba adicional como la RT-PCR para su confirmación. Para llevarla a cabo se implican diferentes líneas celulares tales como Vero E6 o LLC-MK2 (células del epitelio renal de monos Rhesus) y las muestras recogidas proceden más comúnmente del tracto respiratorio inferior. El mayor inconveniente es que hay que trabajar con virus vivos, por lo que se necesitan instalaciones de bioseguridad adecuadas (laboratorios BSL3) al haber riesgo de

infección. Así mismo, el procedimiento requiere mucho tiempo y carece de elevada sensibilidad, de modo que este método se emplea más que nada para estudiar la patogénesis del virus y el desarrollo de vacunas y fármacos antivirales, ya que resulta de gran utilidad a la hora de comprobar si un fármaco es capaz de inhibir al virus (Chan et al., 2015; Chong et al., 2021).

- Las pruebas serológicas se realizan en muestras de sangre del paciente y son útiles en aquellos que ya han pasado la infección previamente, por lo que se emplean ante todo para estudios epidemiológicos. Se suele realizar el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas o enzimoimmunoanálisis (ELISA) o bien el ensayo por inmunofluorescencia indirecta (IFI), donde se ponen de manifiesto los anticuerpos generados generalmente contra la proteína S (CDC, 2019). Ambos ensayos deberán ser validados por un proceso de seroconversión a partir de dos muestras de sangre tomadas con una separación de al menos 14 días (Arabi, 2017). La ventaja de estas pruebas es que son notablemente más baratas y rápidas que las anteriores, además de la buena reproducibilidad que presentan, pero no sirven para detectar una infección activa (Chong et al., 2021).
- Los ensayos de neutralización, incluidos también dentro de las técnicas serológicas, son el *gold standard* para confirmar la presencia de anticuerpos en caso de obtener por ELISA o IFI un resultado positivo. En este método se evalúa la capacidad que muestran los anticuerpos para neutralizar el virus e inhibir por tanto su entrada, siendo el más empleado la microneutralización, aunque también puede realizarse por reducción de placas (PRNT) o por pseudopartículas. No obstante, consume bastante tiempo y es laborioso, y al igual que el aislamiento en cultivo celular requiere de laboratorios BSL3 ya que existe riesgo de infección (CDC, 2019; Yan et al., 2020; OMSA, 2021).
- Las pruebas radiológicas tales como la radiografía de tórax o la tomografía computarizada son de gran utilidad para estudiar el estado de los pulmones y las anomalías que puedan resultar en ellos. En consecuencia, permitirá observar la manera en que progresa la enfermedad y la respuesta que presenta el paciente frente al tratamiento empleado (Zumla et al., 2015; Nassar et al., 2018).

**Tabla 2.** Resumen de los métodos de laboratorio para el diagnóstico del MERS-CoV (elaboración propia).

	Base	Ventajas	Inconvenientes	Tipo de muestra	Referencias
<b>RT-PCR</b>	Detección del ARN viral	Gold standard Alta sensibilidad y especificidad Infección activa Kits comerciales	Lento Personal cualificado Maquinaria específica	Hisopo nasofaríngeo u orofaríngeo Espujo Aspirado traqueal Lavado bronquialveolar	Pang et al., 2020; Chong et al., 2021; Luu et al., 2023
<b>AISLAMIENTO EN CULTIVO</b>	Cultivo vivo del virus	Desarrollo de vacunas y fármacos Estudios de la patogénesis	Lento Baja sensibilidad Alto coste Personal cualificado Laboratorios BSL3 por riesgo de infección RT-PCR para su confirmación	Espujo Aspirado traqueal Lavado bronquialveolar	Chan et al., 2015; Chong et al., 2021
<b>SEROLOGÍA (ELISA O IFI)</b>	Detección de los anticuerpos generados frente al virus	Rapidez Bajo coste Estudios epidemiológicos	Infección pasada Neutralización para su confirmación	Sangre	Arabi, 2017; CDC, 2019; Chong et al., 2021
<b>NEUTRALIZACIÓN</b>	Determinación de la capacidad de los anticuerpos para neutralizar el virus	Gold standard para confirmar resultado de ELISA o IFI Alta especificidad	Lento y laborioso Alto coste Personal cualificado Laboratorios BSL3 por riesgo de infección	Sangre	CDC, 2019; Yan et al., 2020; OMSA, 2021
<b>PRUEBAS RADIOLÓGICAS</b>	Radiografías del aparato respiratorio	No invasivo Observación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Instalaciones apropiadas No confirma un diagnóstico	Radiografía de tórax Tomografía computerizada	Zumla et al., 2015; Nassar et al., 2018

#### 4.8. Tratamiento

Hoy en día no existe ninguna terapia antiviral aprobada para tratar específicamente la enfermedad que causa el MERS-CoV. Por ello, el abordaje terapéutico se enfoca ante todo en paliar los signos y síntomas clínicos mediante la administración de fármacos y medidas de apoyo para los órganos perjudicados a raíz de las complicaciones que pueden surgir en ellos (Babarinsa et al., 2021).

El tratamiento para los pacientes que presenten un cuadro clínico leve bastará simplemente con la administración de analgésicos y/o antipiréticos apropiados en base a la sintomatología que padezcan. En cambio, para aquellas personas que sufran una evolución desfavorable y cursen con manifestaciones clínicas severas, será necesario evaluar qué terapia existente podría aplicarse con el fin de frenar la grave progresión de la enfermedad y con ello aumentar la supervivencia. Entre las diferentes estrategias terapéuticas se incluyen primordialmente la inmunoterapia y el uso de antivirales y otros fármacos ya comercializados. Al mismo tiempo, es fundamental un tratamiento de sostén para los órganos vitales que se vean afectados, en tanto que es importante dar apoyo mental a los pacientes, dadas las circunstancias de aislamiento (Ganesh et al., 2021).

En cuanto a la inmunoterapia, hay diversos estudios que manifiestan cierta eficacia tanto para tratar como para prevenir la enfermedad, pero no se consideran suficientes como para aprobarlo de manera oficial. Además, este tipo de terapia se ve limitada por una estrecha ventana terapéutica, un elevado coste y el gran tiempo que consume (Cantón, 2020).

- Una de las opciones más prometedoras es la transferencia de plasma convaleciente, es decir, suero con anticuerpos procedentes de los pacientes que se han recuperado de la enfermedad. En un ensayo preclínico que tuvo lugar, se transfirió suero de dromedarios ya inmunes a un grupo de ratones infectados, cuyo resultado fue una disminución en la pérdida de peso y en la patología pulmonar. Luego, en el brote de Corea del Sur, este tipo de suero fue administrado a determinados pacientes que presentaban fallo respiratorio y se observó una actividad neutralizante frente al MERS-CoV, lo que sugiere el potencial terapéutico de este tratamiento y la necesidad de realizar más ensayos para comprobar realmente su eficacia y seguridad (Memish et al., 2020; Rabaan et al., 2021).

- Así mismo, se está estudiando la administración de anticuerpos monoclonales o policlonales con actividad neutralizante específica frente a la proteína S del MERS-CoV. En varios ensayos *in vivo*, han llegado a conferir hasta un 100% de protección en ratones infectados. Sin embargo y al igual que el plasma convaleciente, se precisa más investigación para aprobarlo como profilaxis o tratamiento (Cantón, 2020).
- Por último, los interferones también han mostrado tener un efecto inhibitorio en la replicación del MERS-CoV tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, en los cuales se ha observado que el virus es 100 veces más sensible a los interferones tipo alfa (IFN- $\alpha$ ) que a los interferones tipo beta (IFN- $\beta$ ). Estos suelen emplearse en combinación con otros fármacos (descritos posteriormente) con el fin de aumentar su eficacia (Bleibtreu et al., 2020; Peiris y Poon, 2021).

Tal y como se ha indicado, existen antivirales y otros fármacos ya desarrollados que en principio se emplean para tratar otras enfermedades distintas, pero que se han llegado a utilizar de forma *off-label* para el manejo de casos severos de la enfermedad. Los antivirales más estudiados son los siguientes:

- La ribavirina es un análogo sintético de guanosina que impide la síntesis de ARN viral. Se ha comprobado *in vitro* que este fármaco es capaz de inhibir al MERS-CoV, aunque la concentración necesaria para ello es superior a la aceptada por el organismo. Por ello, se ha estudiado su uso en combinación con IFN- $\alpha$ , cuyo resultado ha sido un sinergismo entre ellos que hace que disminuya la concentración de ambos fármacos y exista por tanto menos toxicidad asociada. Dicha combinación parece aumentar la supervivencia en general y ha sido la más empleada para tratar pacientes en graves condiciones (Rabaan et al., 2021).
- Remdesivir es un profármaco análogo de la adenosina que también impide la síntesis de ARN viral. Aparte de obtener un efecto inhibitorio en cultivos *in vitro*, hay ensayos *in vivo* realizados en ratones donde se observó una disminución en la tasa de replicación viral y en la patología pulmonar, cuyo efecto se incrementa al usarlo combinado con IFN- $\beta$  (Sheahan et al., 2020).
- Lopinavir y ritonavir son ambos inhibidores de proteasas del VIH. Su uso en conjunto ha mostrado ser eficaz contra el MERS-CoV *in vitro* e *in vivo*, pero al combinarse con INF- $\beta$  y/o ribavirina se aumenta notablemente su potencia

respecto a cuando se utilizan de forma individual, dando lugar a una mejora general de los signos y síntomas clínicos (Momattin et al., 2019).

Otros de los fármacos en investigación son el micofenolato de mofetilo o la ciclosporina, pertenecientes al grupo de los inmunosupresores, la cloroquina, la nitazoxamida o la niclosamida, incluidos dentro de los antiparasitarios, así como el silvestrol, un producto natural que inhibe a la helicasa. Aunque la mayoría carece de ensayos *in vivo* y/o en humanos, todos estos fármacos han mostrado ser eficaces *in vitro*, por lo que se consideran potencialmente útiles como posible tratamiento del MERS (Beltz, 2022).

Los glucocorticoides, por su parte, son antiinflamatorios que en principio deberían resultar beneficiosos para bajar la inflamación de los pulmones, tal y como se ha demostrado en algunos ensayos. No obstante, también se ha observado que la administración temprana de este grupo de fármacos inhibe la respuesta inmune del hospedador, lo que produce un aumento de la carga viral y, en consecuencia, un retraso en la eliminación del virus, ejerciendo un efecto perjudicial en el organismo. Por tanto, dada la existente controversia respecto a su uso, han quedado restringidos para casos graves o como por ejemplo para la prevención del SRDA, siempre y cuando el beneficio supere el riesgo (Chen et al., 2021; Irani, 2022).

Por otro lado, el uso de antibióticos podría ser requerido para controlar las infecciones bacterianas que pudieran verse asociadas a la enfermedad, ya que aquellos pacientes que presenten factores de riesgo serán más susceptibles de padecerlas (Peeri et al., 2020).

Finalmente, en la mayoría de los casos será imprescindible un tratamiento de sostén para mantener en la medida de lo posible el buen funcionamiento de los órganos vitales, principalmente pulmones, hígado y riñones. Aquellos pacientes que sufran insuficiencia respiratoria aguda pueden ser tratados con oxigenoterapia, como la oxigenación por membrana extracorporal (OMEC) o la ventilación mecánica mientras que, en el caso de presentar insuficiencia renal, será necesario realizar un correcto proceso de diálisis (Memish et al., 2020).

#### 4.9. Profilaxis

En vista de lo grave que puede llegar a ser la enfermedad del MERS y la alta tasa de mortalidad que presenta, es sumamente importante adoptar correctas medidas de prevención con el fin de reducir el máximo número posible de infecciones.

El desarrollo de una vacuna eficaz, segura y asequible contra el MERS-CoV sería la mejor forma de frenar su transmisión entre animal-humano y humano-humano (Baharoon y Memish, 2019). Actualmente, aunque no existe ninguna vacuna específica aprobada ni para humanos ni para dromedarios, existen 6 tipos que se encuentran al menos en ensayos preclínicos: vacunas basadas en vectores virales, vacunas de ADN, vacunas subunidad, vacunas basadas en nanopartículas, vacunas inactivadas y vacunas vivas atenuadas (Luu et al., 2023), e incluso se está investigando la tecnología de ARNm como posible candidata (Choi y Kim, 2021).

La mayoría de las vacunas en desarrollo se basan en la proteína S del virus, bien en su totalidad o en una parte de ella, normalmente en el RBD de la subunidad S1, dado que se trata del principal responsable del proceso infeccioso (Yong et al., 2019). Además, en su desarrollo se intentan cumplir los objetivos propios de una vacuna ideal: que proporcione elevada protección, sea duradera en el tiempo y se administre a través de una sola dosis, ocasione el menor número posible de reacciones adversas, sea aplicable a todos los grupos de personas y también sea económicamente rentable. Sin embargo, el estudio de una vacuna para el MERS se ve obstaculizado principalmente por el hecho de tratarse de una enfermedad delimitada a un área concreta y cuyos casos en humanos surgen de manera esporádica (Baharoon y Memish, 2019).

De todas las vacunas en ensayos preclínicos, tres consiguieron llegar a ensayos clínicos tras superar los anteriores con buenos resultados, es más, ya han completado la fase I de ensayos clínicos y han tenido éxito en cuanto a seguridad, lo cual era el principal objetivo. Las tres fueron generalmente bien toleradas por los participantes: los efectos adversos se dieron de forma leve o moderada, siendo los más comunes dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga y malestar general. Así mismo, mostraron buena eficacia respecto a inmunogenicidad, pero se necesita seguir avanzando para obtener resultados concluyentes sobre este aspecto (Tabla 3) (Kandeel et al., 2023).

**Tabla 3.** Características de las vacunas candidatas contra el MERS-CoV (elaborada a partir de *ClinicalTrials.gov*, 2023)

VACUNA CANDIDATA	GLS-5300	ChAdOx1	MVA-MERS-S
<b>TIPO Y COMPOSICIÓN</b>	Vacuna de ADN que expresa la proteína S completa	Vacuna con vector adenoviral de chimpancé que expresa la proteína S completa	Vacuna con vector viral Vaccinia Ankara modificado que expresa la proteína S completa
<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	Fase I	Fase Ib	Fase I
<b>POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN</b>	3 dosis con 4 y 12 semanas de diferencia  Intramuscular + electroporación	1 dosis  Intramuscular	2 dosis con 28 días de diferencia  Intramuscular
<b>RESULTADOS</b>	Anticuerpos neutralizantes en el 50% de individuos tras la 2ª dosis	Anticuerpos neutralizantes en el 92% de individuos	Anticuerpos neutralizantes en el 78% de los individuos tras la 2ª dosis y en el 100% tras la dosis de refuerzo
<b>PROGRESO</b>	Fase Ib/IIa también completada, pero sin resultados	Avanza a fase II	Fase Ib activa de una segunda generación: MVA-MERS-S-DF1
<b>REFERENCIA</b>	Modjarrad et al., 2019	Bosaeed et al., 2022	Koch et al., 2020; Fathi et al., 2022

Por tanto y debido a que aún las vacunas están en proceso de desarrollo, han de recurrirse a otras estrategias. Una profilaxis adecuada para el MERS consiste fundamentalmente en la concienciación pública respecto a las posibles vías de transmisión del virus y los diferentes factores de riesgo que agravan la enfermedad, así como las medidas que se pueden llevar a cabo para evitar la propagación del virus y disminuir con ello el número de contagios, que según el CDC (2019) y la OMS (2022b) son las siguientes:

- Llevar a cabo un proceso adecuado de diagnóstico en caso de sospecha de contagio, bien por presentar síntomas y/o por haber estado en contacto con animales o personas enfermas, así como realizar un periodo de cuarentena para

los individuos que aún bajo estas condiciones no presenten síntomas. Del mismo modo, las personas que hayan dado positivo en una infección deben ser correctamente aisladas hasta el cese de los signos y síntomas y la obtención de una prueba negativa.

- Mantener una buena higiene personal es crucial; realizar un lavado constante de manos bien con agua y jabón o con gel hidroalcohólico, además de usar mascarillas que cubran nariz y boca, sobre todo aquellas personas que pertenezcan a algún grupo de riesgo, trabajan con dromedarios, o están al cuidado de pacientes infectados, ya sea en centros sanitarios o en casa.
- Evitar comer o tomar de forma cruda aquellos productos de origen camélido, como son la carne o la leche. Es preferible garantizar la seguridad de su consumo a través de procesos adecuados de cocción, pasteurización u otros tratamientos térmicos.
- Proporcionar información a los viajeros, sobre todo extranjeros, que visiten cualquier zona de Oriente Medio; lo más probable es que no conozcan absolutamente nada acerca del MERS.

#### **4.10. Posibles desafíos y mejoras de las vacunas frente al MERS-CoV**

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, las vacunas que se encuentran en fase de desarrollo se basan generalmente en la proteína S completa o en el RBD de la subunidad S1. Sin embargo, cabe destacar que el RBD es concretamente el fragmento más susceptible de sufrir mutaciones, lo que significa que la vacuna no va a tener la misma eficacia en cuanto a la capacidad inicial de neutralizar estas cepas variantes del MERS-CoV. Por ello, la producción de una vacuna de amplio espectro que sea eficaz contra las múltiples cepas que puedan surgir, incluyendo sus variantes en humanos, camellos y murciélagos es especialmente importante.

Para el diseño de futuras vacunas se han planteado diferentes estrategias; así, por ejemplo, se ha observado que de entre las diversas cepas aisladas, la subunidad S2 se ha mantenido relativamente sin cambios, lo que sugiere su potencial como diana en el desarrollo de una vacuna universal. El mayor inconveniente aquí es la baja capacidad que presenta para inducir una respuesta inmunitaria con fuerte actividad neutralizante, por lo que deberían diseñarse estudios encaminados a mejorar dicho aspecto.

Por otro lado, las vacunas basadas en células T dirigidas tanto a la subunidad S2 como a otras proteínas del MERS-CoV se consideran otra buena opción a la hora de mejorar la cobertura y eficacia contra múltiples cepas. De hecho, tanto esta estrategia como la anterior han dado resultados muy positivos frente a variantes del SARS-CoV-2 y el virus del Zika.

Así mismo, al igual que para ciertas vacunas aprobadas contra la COVID-19, podrían diseñarse vacunas basadas en la tecnología del ARNm para la proteína S completa o alguno de sus fragmentos, buscando reducir al máximo la activación inmunitaria innata asociada a dicho ARNm, mejorar su estabilidad y aumentar la inmunogenicidad y la actividad neutralizante frente al MERS-CoV. Una de las mayores ventajas de esta tecnología sería la rápida adaptación posible de la vacuna frente a una nueva cepa emergente, ya que bastaría simplemente con sustituir la respectiva secuencia de codificación del antígeno.

Por último, también se está considerando el desarrollo de una vacuna pancoronavirus basada en la estrategia “mosaico” que presente la capacidad de adaptarse frente a todas las cepas de coronavirus que surjan. No obstante, esto se considera uno de los mayores retos, debido principalmente a que cada coronavirus utiliza un receptor distinto, aunque la posibilidad de dirigirlo a la subunidad S2 u otras proteínas que suelen conservarse igual podría ser la clave para tener éxito en este tipo de vacunas (Tai et al., 2022).

## **5. CONCLUSIONES**

Tras la elaboración de la presente revisión bibliográfica, pueden extraerse las conclusiones que se muestran a continuación:

1. El MERS-CoV es un virus zoonótico que se transmite principalmente a través de del contacto directo e indirecto ya sea mediante secreciones procedentes del dromedario o camello arábigo o alimentos contaminados de los mismos. Sin embargo, existen otras especies de animales susceptibles a contraer la infección, por lo que podrían considerarse potencialmente como hospedadores del virus. Por otro lado, aunque el contagio entre seres humanos se considera una vía limitada a un contacto muy estrecho, ha sido responsable de numerosos brotes epidémicos, especialmente en hospitales y otros centros de salud.

2. La mayoría de los casos confirmados de MERS se han dado en Arabia Saudí, su zona de origen, o bien en alguna otra región de Oriente Medio. De hecho, pese a que el virus ha conseguido propagarse a otros países en momentos puntuales, siempre ha existido algún tipo de vínculo con dicho territorio, por lo que se considera como un virus endémico.
3. La infección en los seres humanos afecta principalmente al sistema respiratorio y su severidad depende del estado de salud del individuo que la contraiga: aquellos inicialmente sanos y sin ningún tipo de enfermedad sufrirán un cuadro clínico respiratorio leve o incluso gastrointestinal que no suele ir más allá de lo común. No obstante, en las personas de avanzada edad, inmunodeprimidas o que presenten comorbilidades, el cuadro puede agravarse llegando al SRDA y extendiéndose a los sistemas hepático y renal, en cuyo caso suele ocasionar la muerte por fallo multiorgánico.
4. La actual ausencia tanto de medicamentos antivirales específicos como de una vacuna aprobada frente al MERS-CoV para el tratamiento o prevención dificultan el control de la enfermedad, con lo cual es sumamente importante seguir avanzando en todos los estudios y ensayos que se encuentran en fase de desarrollo. Del mismo modo lo es realizar un buen diagnóstico ante una sospecha de infección y controlar los casos positivos, así como dar a conocer a la población de las zonas endémicas las medidas profilácticas establecidas para intentar frenar la transmisión del virus.
5. La investigación de una vacuna universal tanto para las diferentes cepas que puedan surgir del MERS-CoV como para los coronavirus que por desgracia emergerán en un futuro debería ser prioritaria, especialmente el desarrollo de una vacuna basada en la tecnología del ARNm o una vacuna pancoronavirus, ya que se consideran las más acertadas para prevenir futuros brotes epidémicos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Jasser FS, Nouh RM, Youssef RM. Epidemiology and predictors of survival of MERS-CoV infections in Riyadh region, 2014-2015. *J Infect Public Health*. 2019; 12(2): 171-177.
- Alnemare AK. Middle East respiratory syndrome-what every otolaryngologist should know: a review. *Int J Gen Med* 2020; 13: 483-489.
- Alnuqaydan AM, Almutary AG, Sukamaran A, Yang BTW, Lee XT, Lim WX et al. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) virus-pathophysiological axis and the current treatment strategies. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22(5): 173.
- Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. MERS coronavirus outbreak: implications for emerging viral infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 93(3): 265-285.
- Al-Osail AM, Al-Wazzah MJ. The history and epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12: 20.
- Alsaadi EAJ, Neuman BW, Jones IM. A fusion peptide in the spike protein of MERS coronavirus. *Viruses* 2019; 11(9): 825.
- Alsafi RT. Lessons from SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 infections: what we know so far. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022; 1156273.
- Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1): 3.
- Alsheri MA, Manee MM, Alqahtani FH, Al-Shomrani BM, Uversky VN. On the prevalence and potential functionality of an intrinsic disorder in the MERS-CoV proteome. *Viruses* 2021; 13(2): 339.
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(6): 584-594.
- Azhar EI, Lanini S, Ippolito G, Zumla A. The Middle East respiratory syndrome coronavirus-a continuing risk to global health security. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 972: 49-60.

- Azhar EI, Velavan TP, Rungtung I, Traore T, Hui DS, McCloskey B et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus-a 10-year (2012-2022) global analysis of human and camel infections, genomic sequences, lineages, and geographical origins. *Int J Infect Dis.* 2023; 131: 87-94.
- Babarinsa IA, Okunoye GO, Odukoya O. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-1) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) infections in pregnancy-an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 263: 171-175.
- Baharoon S, Memish ZA. MERS-CoV as an emerging respiratory illness: a review of prevention methods. *Travel Med Infect Dis.* 2019; 32: 101520.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses* 2019; 11(1): 41.
- Barth RF, Buja LM, Barth AL, Carpenter DE, Parwani AV. A comparison of the clinical, viral, pathologic, and immunologic features of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and Coronavirus 2019 (COVID-19) diseases. *Arch Pathol Lab Med.* 2021; 145(10): 1194-1211.
- Bello-Pérez M, Hurtado-Tamayo J, Requena-Platek R, Canton J, Sánchez-Cordón PJ, Fernández-Delgado R et al. MERS-CoV ORF4b is a virulence factor involved in the inflammatory pathology induced in the lungs of mice. *PLoS Pathog.* 2022; 8(9): e1010834.
- Beltz LA. Pathogenic coronaviruses of humans and animals. 1ª ed. Londres: Academic Press; 2022.
- Bleibtreu A, Bertine M, Bertin C, Houhou-Fidouh N, Visseaux B. Focus on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Med Mal Infect.* 2020; 50(3): 243-251.
- Bosaeed M, Balkhy HH, Almaziad S, Aljami HA, Alhatmi H, Alanazi H et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe* 2022; 3(1): e11-e20.
- Cantón J. Relevancia de la proteína 4b de MERS-CoV en el antagonismo de la respuesta inmune innata y virulencia [Tesis doctoral]. Universidad autónoma de Madrid: 2020 [en línea]. [Consultado en Mayo 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/691983>

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). 2019 [en línea]. [Consultado en Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/lab-testing.html>
- Chakrabartty I, Khan M, Mahanta S, Chopra H, Dhawan M, Choudhart OP et al. Comparative overview of emerging RNA viruses: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and current treatment. *Ann Med Surg.* 2022; 79: 103985.
- Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(2): 465-522.
- Chen Y, Guo L, Jiao Y, Fan F, Liu J, Chen M. Imaging features of COVID-19: what we can learn from SARS and MERS (review). *Exp Ther Med.* 2021; 21(4): 356.
- Choi JA, Kim JO. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccine development: updating clinical studies using platform technologies. *J Microbiol.* 2022; 60(3): 238-246.
- Chong ZX, Liew WPP, Ong HK, Yong CY, Shit CS, Ho WY et al. Current diagnostic approaches to detect two important betacoronaviruses: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Pathol Res Pract.* 2021; 225: 153565.
- Cui S, Hao W. Deducing the crystal structure of MERS-CoV helicase. *Methods Mol Biol.* 2020; 2099: 69-85.
- Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exp Mol Med.* 2015; 47(8): e181.
- Fathi A, Dahlke C, Krählin V, Kuoke A, Okba NMA, Raadsen MP. Increased neutralization and IgG epitope identification after MVA-MERS-S booster vaccination against Middle East respiratory syndrome. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 4182.
- Fung M, Otani I, Pham M, Babik J. Zoonotic coronavirus epidemics: severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(4): 321-337.
- Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: an updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021; 10: 100694.

- Grellet E, L'Hôte I, Imbert I. Replication of the coronavirus genome: a paradox among positive-strand RNA viruses. *J Biol Chem*. 2022; 298(5): 101923.
- Gutiérrez FJ. Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio: patología y protección [Tesis doctoral]. Universidad autónoma de Madrid: 2020 [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/692006>
- Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(8): e217-e227.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy details. 2023 [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: [https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode\\_id=202201864](https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202201864)
- Irani S. Immune responses in SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV infections: a comparative review. *Int J Prev Med*. 2022; 13: 45.
- Kandeel M, Morsy MA, El-Lateef HMA, Marzok M, El-Beltagi HS, Al Khodair KM et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1, MVA-MERS-S, and GLS-5300 DNA MERS-CoV vaccines. *Int Immunopharmacol*. 2023; 118: 109998.
- Koch T, Dahlke C, Fathi A, Kupke A, Krähling V, Okba NMA et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 827-38.
- Krishnan DA, Sangeetha G, Vajravijayan S, Nandhagopal N, Gunasekaran K. Structure-based drug designing towards the identification of potential anti-viral for COVID-19 by targeting endoribonuclease NSP15. *Inform Med Unlocked*. 2020; 20: 100392.
- Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E. Bases moleculares de la patogénesis de covid-19 y estudios *in silico* de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Hum*. 2021; 21(2): 417-432.
- Li F, Ghiabi P, Hajian T, Klima M, Li ASM, Yazdi AK et al. SS148 and WZ16 inhibit the activities of nsp10-nsp16 complexes from all seven human pathogenic coronaviruses. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2023; 1867(4): 130319.
- Louten J. *Essential Human Virology*. 1ª ed. Nueva York: Academic Press; 2022.

- Luu B, McCoy-Hass V, Kadiu T, Ngo V, Kadiu S, Lien J. Severe acute respiratory syndrome associated infections. *Physician Assist Clin* 8. 2023; 8(3): 495-530.
- Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020; 395: 1063-77.
- Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(9): 1013-1022.
- Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis*. 2019; 30: 9-18.
- Mostafa A, Kandeil A, Shehata M, El Shesheny R, Samy AM, Kayali G et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): state of science. *Microorganism*. 2020; 8(7): 991.
- Myeni SK, Bredenbeek PJ, Knaap RCM, Dalebout TJ, Morales ST, Sidorov IA et al. Engineering potent live attenuated coronavirus vaccines by targeted inactivation of the immune evasive viral deubiquitinase. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 1141.
- Naeem A, Hamed ME, Alghoribi MF, Aljabr W, Alsaran H, Enani MA et al. Molecular evolution and structural mapping of n-terminal domain in spike gene of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Viruses*. 2020; 12(5): 502.
- Nakagawa K, Makino S. Mechanisms of coronavirus nsp1-mediated control of host and viral gene expression. *Cells*. 2021; 10(2): 300.
- Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuabeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(15): 4956-4961.
- National Institutes of Health (NIH). *ClinicalTrials.gov*. 2023 [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Middle%20East%20Respiratory%20Syndrome&page=1&viewType=Table>
- Organización Mundial de la Salud. A Middle East respiratory syndrome: global summary and assessment of risk-16 November 2022. 2022a [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MERS-RA-2022.1>

- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio. 2022b [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- Organización Mundial de la Salud. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-Saudi Arabia. 2022c [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON363>
- Organización Mundial de la Salud. Actualización sobre la situación del MERS. 2023 [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: <https://www.emro.who.int/health-topics/merz-cov/merz-outbreaks.html>
- Organización Mundial de Sanidad Animal. Acceso al manual terrestre. 2021 [en línea]. [Consultado en Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/>
- Organización Panamericana de Salud. Se acaba la emergencia por la pandemia, pero la COVID-19 continúa. 2023 [en línea]. [Consultado en Junio 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua>
- Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JIP et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. J Clin Med. 2020; 9(3): 623.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? Int J Epidemiol. 2020; 49(3): 717-726.
- Peiris M, Perlman S. Unresolved questions in the zoonotic transmission of MERS. Curr Opin Virol. 2022; 52: 258-264.
- Peiris M, Poon LLM. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (Coronaviridae). Encyclopedia of Virology. 2021; 814-824.
- Piamo-Morales, García-Rojas M. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos. Panorama Cuba y Salud. 2021; 15(3): 64-75.

- Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: an overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11: 10-7.
- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Sah R, Alqumber MA, Haque S, Patel SK et al. MERS-CoV: epidemiology, molecular dynamics, therapeutics, and future challenges. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021; 20(1): 8.
- Rabaan AA, Bazzi AM, Al-Ahmed SH, Al-Tawfiq JA. Molecular aspects of MERS-CoV. *Front Med*. 2017; 11(3): 356-377.
- Ribeiro CDS, van Roode M, Farag E, Nour M, Moustafa A, Ahmed, M et al. A framework for measuring timeliness in the outbreak response path: lessons learned from the Middle East respiratory syndrome (MERS) epidemic, September 2012 to January 2019. *Euro Surveill*. 2022; 27(48): 2101064.
- Santos-Mendoza T. The envelope (E) protein of SARS-CoV-2 as a pharmacological target. *Viruses*. 2023; 15(4): 1000.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 222.
- Shehata MM, Gomaa MR, Ali MA, Kayali G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review. *Front Med*. 2016; 10(2): 120-36.
- Skariyachan S, Challapilli SB, Packirisamy S, Kumargowda ST, Sridhar VS. Recent aspects on the pathogenesis mechanism, animal models and novel therapeutic interventions for Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Front Microbiol*. 2019; 10: 569.
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Zhu H et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019; 11(1): 59.
- Tai W, Zhang X, Yang Y, Zhu J, Du L. Advances in mRNA and other vaccines against MERS-CoV. *Transl Res*. 2022; 242: 20-37.
- Te N. Revealing the role of early immune responses to control MERS-CoV infection in a camelid model [Tesis doctoral]. Universidad autónoma de Barcelona: 2020 [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/671333>
- Vergara-Alert J, Vidal E, Bensaid A, Segaléz J. Searching for animal models and potential target species for emerging pathogens: experience gained from Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus. *One Health*. 2017; 3: 34-40.

- Wikipedia, la enciclopedia libre. MERS. 2023 [en línea]. [Consultado en Marzo 2023]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/wiki/MERS>
- Willman M, Kobasa D, Kindrachuk J. A comparative analysis of factors influencing two outbreaks of Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS) in Saudi Arabia and South Korea. *Viruses*. 2019; 11(12): 1119.
- Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol*. 2020; 30: e2106.
- Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Recent Advances in the vaccine development against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1781.
- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9997): 995-1007.