



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



***INFECCIONES EMERGENTES CAUSADAS POR
CORONAVIRUS. LOS VIRUS
SARS-COV Y MERS-COV***

CRISTINA CASTILLO MARTÍN

Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia



Infecciones emergentes causadas por coronavirus. Los virus SARS-CoV y MERS-CoV

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

Alumna: Cristina Castillo Martín

Tutor: Dr. Joaquín José Nieto Gutiérrez

Departamento de Microbiología y Parasitología

Presentado en Sevilla, a 6 de julio de 2016

<u>Índice</u>	<u>Página</u>
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Objetivos.....	6
3.1. Metodología.....	7
4. Los coronavirus.....	7
4.1. Estructura.....	8
4.2. Acción patógena general.....	9
4.3. Clasificación de los coronavirus.....	9
4.4. Epidemiología general.....	10
5. El virus del SARS: Síndrome Respiratorio Agudo y Severo.....	11
5.1. Estructura del virus SARS-CoV.....	11
5.2. Fisiopatología y sintomatología de la infección por el virus SARS-CoV.....	13
5.3. Aparición del SARS: la pandemia del 2003.....	14
5.4. Epidemiología y posible origen del SARS.....	15
5.5. Métodos de detección del virus y diagnóstico clínico.....	16
5.6. Métodos de tratamiento, control y prevención. Lecciones aprendidas.....	17
5.7. Últimos hallazgos científicos y perspectivas actuales.....	19
6. El virus del MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.....	21
6.1. Estructura del virus MERS-CoV.....	21
6.2. Fisiopatología y sintomatología de la infección por el virus MERS-CoV.....	22
6.3. Epidemiología.....	23
6.4. Evolución de la pandemia: cinco años de MERS.....	24
6.5. Métodos de detección y diagnóstico.....	26
6.6. Medidas de tratamiento, control y prevención.....	28
6.7. Perspectivas actuales.....	29
7. Conclusiones.....	32
8. Bibliografía.....	33

Lista de abreviaturas:

- ACE2: del inglés “*Angiotensin I Converting Enzyme 2*”, o enzima convertidora de angiotensina I.
- ADN, ARN: ácidos desoxirribonucleico y ribonucleico, respectivamente.
- CDC: *Center for Disease Control*, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
- CIDRAP: *Center for Infectious Disease Research and Policy*, Centro para la Investigación y medidas de Control de las Enfermedades Infecciosas.
- DPP4: del inglés “*Dipeptidyl peptidase 4*”, o dipeptidil peptidasa 4
- ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*, Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades
- ELISA: del inglés “*Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay*”, o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
- IFA: del inglés “*ImmunoFluorescence Assay*”, o ensayo por inmunofluorescencia.
- IgG: Inmunoglobulina G.
- Kb: kilobases
- OMS: Organización Mundial de la Salud, en inglés *World Health Organization*.
- ORF: del inglés “*Open Reading Frames*”, o Marcos de Lectura Abierta
- PCR: del inglés “*Polymerase Chain Reaction*”, o reacción en cadena de la polimerasa.
- RBD: del inglés “*Receptor-Binding Domain*”, o dominio de unión al receptor.
- SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humano.

1. Resumen

La emergencia de una nueva enfermedad infecciosa es algo que sucede desde el principio de los tiempos y puede verse influida por numerosos factores que condicionan su aparición y la forma en la que afecta a la población. Para ilustrar cómo surgen estas nuevas enfermedades infecciosas, puede tomarse el ejemplo de la familia de los coronavirus. Estos virus de ARN, prácticamente desconocidos hasta hace poco tiempo, tienen una distribución global y suelen causar síntomas respiratorios leves en el ser humano. Sin embargo, hay dos excepciones que pueden poner en peligro la vida del enfermo: los virus SARS-CoV y MERS-CoV, causantes del SARS y el MERS, respectivamente.

El SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), cuyo primer caso apareció en China en noviembre de 2002, tuvo un inicio explosivo pero de corta duración, no habiéndose dado más casos desde entonces. Eso no indica que no haya sido importante, ya que causó más de 800 muertes y 8.000 enfermos, siendo reconocida como la primera pandemia del siglo XXI y originando un cambio fundamental en la forma de llevar a cabo el control de las infecciones.

El MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) es aún más reciente, surgiendo en 2012, y con brotes de aparición periódica desde entonces. Constituye actualmente una gran amenaza sanitaria por su elevada tasa de mortalidad, cercana al 40%, y la gravedad de la sintomatología que origina. Pese a todo, la baja tasa de transmisibilidad del virus MERS-CoV hace que, en cinco años, el número total de enfermos sea cercano a los 1.800, con más de 600 fallecidos documentados.

Estos dos virus, y la forma en la que se ha tratado su aparición tanto desde el campo científico y epidemiológico, constituyen un gran ejemplo a seguir en la forma de tratar y controlar las enfermedades infecciosas futuras que amenacen a nuestra sociedad.

Palabras clave: Enfermedades emergentes, coronavirus, SARS, MERS, neumonía atípica

2. Introducción

Las enfermedades infecciosas emergentes ocupan un lugar privilegiado en los medios de comunicación. Virus como el causante de la fiebre Chikungunya, el Ébola o el más reciente virus de Zika aparecen a diario en las noticias, mostrando datos que dan a entender al público que cada vez más enfermedades surgen con el objetivo de amenazar su salud y las de sus familias. Pero, ¿es esto cierto? ¿Por qué siguen apareciendo nuevas infecciones? ¿Son éstas más frecuentes en la actualidad?

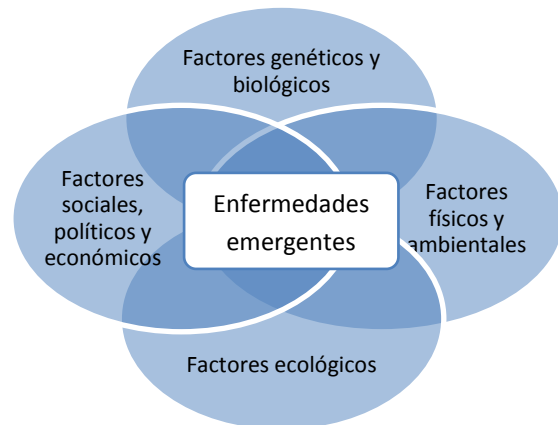
Según la OMS, una enfermedad emergente es “aquella que aparece en una población por primera vez, o que ya existía anteriormente, pero que está aumentando su incidencia o distribución geográfica de forma rápida” ([OMS, 2016](#)). Aplicando esta definición a las enfermedades infecciosas, esta enfermedad debe estar causada por un patógeno y, en muchas ocasiones, son de origen zoonótico, como sucede en el caso del SIDA, la gripe aviaria en humanos, la enfermedad de Lyme..., entre otras. Por otro lado, una enfermedad resurgente o reemergente es aquella que se creía controlada pero que vuelve a aumentar su incidencia de forma alarmante en determinadas zonas del globo, expandiéndose a nivel mundial, como en el caso de la tuberculosis, la difteria y el Dengue ([Feldmann y cols., 2002](#)). La pregunta a la que debe responder la Ciencia es por qué motivo surgen estas nuevas enfermedades.

Los motivos, o factores, que influyen en la aparición de una nueva enfermedad infecciosa son múltiples y complejos, siendo esta emergencia fruto de la convergencia de más de un factor

(Rodríguez Ferri, 2004). Para facilitar su estudio, suelen agruparse en varias categorías que pueden verse ilustradas en la Figura 1. Una vez observados los factores que influyen en la aparición de las enfermedades emergentes, la cuestión sería repasar si la situación en la que el mundo se encuentra en la actualidad es más propicia que la de otros momentos de la historia para que estas surjan.

Con respecto a los factores genéticos y biológicos, la aparición de nuevos patógenos siempre ha ocurrido a lo largo de la historia. Sin embargo, el hecho de tener elementos para luchar frente a ellos, como los antibióticos, ha originado sobre ellos una presión selectiva mayor a la que han tenido en el pasado para evolucionar y buscar maneras de eludir estos mecanismos de erradicación, ya sea haciéndose resistentes a los fármacos o volverse incluso más virulentos. Si a esto se une la presencia cada vez mayor de grupos poblacionales más susceptibles a la enfermedad, como los diabéticos, trasplantados, ancianos, inmunodeprimidos, etc... podemos observar que, desde esa perspectiva, la situación es óptima para la aparición y reaparición de enfermedades (Feldmann y cols., 2002).

Figura 1: Modelo de convergencia para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes.



Además de estos factores, la intervención del ser humano desde el punto de vista social, político y económico ha sido, y sigue siendo, de vital importancia para la aparición de nuevas enfermedades. Desde el aumento de la población y de la densidad de población, pasando por los cambios en la alimentación y en la forma de producción industrial de estos alimentos, hasta llegar al fenómeno de la globalización y la posibilidad de un individuo de desplazarse de punta a punta del mundo en cuestión de horas. Todos estos hechos influyen de manera dramática en el equilibrio natural, favoreciendo la aparición de patógenos desconocidos hasta la fecha y aumentando la posibilidad de que estos patógenos infecten a numerosos individuos en cualquier parte del mundo.

Por último, entre los factores ecológicos y ambientales encontramos cambios en las infraestructuras como puede ser la construcción de pantanos y su repercusión directa en el aumento de las poblaciones de mosquitos, conocidos vectores de diferentes enfermedades infecciosas. Sin embargo, el factor más importante de este grupo va a ser el cambio climático. Aunque a día de hoy no se sabe a ciencia cierta hasta qué punto el cambio climático puede

cambiar la situación actual, sí se sabe de qué manera puede cambiar los patrones de las enfermedades conocidas, al cambiar la temperatura, el patrón de las estaciones... ([Lipkin, 2013](#)). Por poner un ejemplo de lo que puede suponer el cambio climático en una enfermedad infecciosa, se sabe que la malaria, enfermedad infecciosa parasitaria transmitida por mosquitos, aumenta su incidencia tras periodos prolongados de lluvia y con el aumento de temperatura. Si se cumplen las previsiones, en las que se estima un aumento de la temperatura global y la presencia de periodos de lluvias torrenciales intercalados con otros de sequía extrema, es de esperar que la malaria se extienda y aumente el número de casos, pudiendo volver a países de los que se había erradicado, como España ([Patz y cols., 2003](#)).

Para ilustrar la importancia sanitaria que pueden tener estas enfermedades infecciosas emergentes, se ha escogido centrar la presente revisión bibliográfica en las causadas por virus, en particular los de la familia *Coronaviridae*. Casi desconocidos hasta hace relativamente poco tiempo, los coronavirus han ido cobrando cada vez más importancia debido a su dispersión a nivel mundial, y principalmente por las dos epidemias causadas por los miembros más conocidos y mortíferos de la familia, los virus SARS-CoV y MERS-CoV. Con una alta tasa de mortalidad debido a su capacidad de causar neumonías atípicas graves en los enfermos, su irrupción repentina en la población y su epidemiología aún no del todo conocida, constituyen un magnífico ejemplo de cómo surgen las infecciones emergentes y de cómo el mundo del siglo XXI es capaz de afrontarlas: con investigación y un uso racional del conocimiento obtenido (Figura 2).



Figura 2: Fotografía de boda tomada durante el brote de MERS en Corea del Sur de 2015, convirtiéndose en un símbolo de la enfermedad en el país, con todos los invitados y los novios provistos de mascarillas.

3. Objetivos

El objetivo del presente Trabajo es proporcionar al lector una idea global acerca de las enfermedades infecciosas emergentes, centrándose en particular en las causadas por los virus de la familia de los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, para lo cual se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada. La razón de escoger estos virus en particular se debe a su elevada tasa de mortalidad, a la ausencia actual de tratamientos y medidas preventivas eficaces y al desconocimiento sobre la epidemiología de ambos y sus verdaderos reservorios animales. En

concreto, se profundiza en los estudios en curso sobre nuevos tratamientos y medidas de prevención, teniendo en cuenta los conocimientos actuales que se tienen sobre ellos.

En primer lugar, se pretende que el lector obtenga unas nociones generales de la idiosincrasia de la familia de los coronavirus, en especial de los que afectan al ser humano. Para ello, se describe su estructura general, sus efectos sobre el ser humano, los distintos tipos existentes y la epidemiología de los mismos, haciendo hincapié en su distribución global y en los reservorios animales que pueden tener.

A continuación, se resumen los conocimientos existentes hasta la fecha sobre los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, describiéndose desde su estructura y síntomas clínicos que originan hasta los medios de prevención y tratamiento existentes y en desarrollo, pasando por los brotes epidémicos que han aparecido de ambos virus hasta la fecha y la forma en la que se han ido afrontando por las autoridades sanitarias.

Todo esto no tiene otro objetivo que extraer conclusiones con conocimiento de causa acerca de la amenaza real sobre la Salud Pública que constituyen estos virus, y de si el mundo estaría preparado frente a una futura pandemia causada por ellos.

3.1. Metodología

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se han empleado principalmente recursos bibliográficos electrónicos.

Por un lado, se ha realizado una búsqueda en distintas bases de datos (PubMed, Scopus, ScienceDirect), empleando palabras clave como “MERS”, “SARS”, “coronavirus”, “treatment”, “epidemiology”, “vaccine”, “emerging diseases” o “pathology”, entre otras. De esas bases de datos se han obtenido artículos originales y, sobre todo, revisiones provenientes de diferentes revistas especializadas, destacando algunas como *The Lancet*, *The Journal of Virology*, *The Journal of Pathology*, *The Journal of Emerging Diseases*, o *Nature Reviews in Microbiology*, entre otras.

Por otro lado, se han utilizado páginas web de los distintos organismos sanitarios de referencia, como la OMS, la CDC, la ECDC, o el CIDRAP, y de los distintos gobiernos, como el Ministerio de Sanidad español y el de Arabia Saudí, para obtener datos actualizados sobre los brotes y las guías realizadas para englobar la información contrastada obtenida hasta la fecha.

4. Los coronavirus

A continuación, se describirá de forma breve las características generales de la subfamilia de los coronavirus (CoVs), virus capaces de originar infecciones respiratorias benignas o graves en

el ser humano, antes de exponer de forma detallada cada uno de los virus que centran la presente revisión bibliográfica, los virus SARS-CoV y MERS-CoV.

4.1. Estructura

La morfología de los coronavirus es generalmente esférica, de entre 120 y 160 nm de diámetro ([Wang Cowled, 2015](#)). Presentan una bicapa lipídica más externa o envoltura en la cual se encuentran insertadas una serie de proyecciones proteicas a modo de espículas ([Graham y cols., 2013](#)) (Figura 3). Entre estas proteínas se encuentran:

- Espícula (S): de gran tamaño, es una glicoproteína trimérica de membrana de tipo I, en la que pueden diferenciarse dos partes, una subunidad S1 N-terminal y una región C-terminal S2, localizada en el interior de la envoltura ([Lu y cols., 2015](#)). Tiene una función fundamental a la hora de permitir la entrada del virión, o partícula vírica completa, en la célula a infectar, ya que interacciona con su receptor en la membrana celular de la célula diana, alterando su conformación y permitiendo la entrada del virus en la célula mediante un proceso de fusión. Su colocación en la superficie del virión, de forma equidistante, fue la que inspiró el nombre de la subfamilia, debido a la semejanza que presenta la partícula viral al ser observada al microscopio electrónico con una corona.
- Proteína matriz (M): es una glicoproteína de membrana integral de tipo III, y la constituyente mayoritaria de la envoltura del virus.
- Proteína de membrana (E): es una proteína de membrana pentamérica que funciona como un canal iónico e interviene en los procesos de permeabilización de la envoltura. Constituye un factor de virulencia para el virus del SARS-CoV.
- Hemaglutinina esterasa: sólo está presente en algunos coronavirus, como el virus HKU-1, contribuyendo a la entrada en la célula diana mediante la interacción con residuos de ácido siálico presentes en la membrana de ésta ([Huang y cols., 2015](#)).

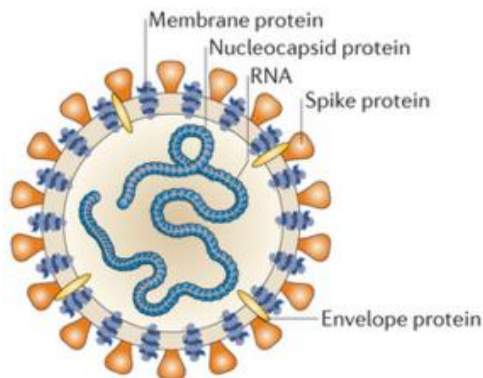


Figura 3: Representación esquemática de la estructura general de un coronavirus, donde se indican las partes más importantes y comunes a todos los coronavirus, como la proteína matriz (“membrane protein”), la nucleocápside (“nucleocapsid protein”), el ácido nucleico (RNA), la espícula (“spike protein”), y la proteína de membrana (“envelope protein”).

Son virus de ARN de cadena simple positiva, poliadenilada e infecciosa ([de Groot y cols., 2012](#)), siendo de las más largas de este tipo (con 25.5-32 kb) que se pueden encontrar en la

naturaleza. Dicho ARN viene protegido en una nucleocápside proteica que, además de su función en la encapsidación del genoma, también interviene en la síntesis y traducción del ARN, actúa como chaperona del ARN y actúa como antagonista del interferón tipo 1, protegiendo al genoma vírico frente a la destrucción en el interior del organismo infectado.

En la cadena de ARN se encuentran todos los genes necesarios para la síntesis de las proteínas estructurales: la espícula, la proteína de membrana, la proteína matriz, las proteínas de la nucleocápside y la replicasa-transcriptasa 1, entre otros ([Su y cols., 2016](#)).

4.2. Acción patógena general

La acción patógena del coronavirus en particular dependerá del tejido que infecte, que variará según el animal infectado. En los seres humanos, los coronavirus solo van a ser capaces de entrar y replicarse en el interior de células epiteliales respiratorias, originando síndromes principalmente respiratorios, mientras que en otros animales son capaces de causar otro tipo de manifestaciones, como, por ejemplo, las gastroenteritis porcinas originadas por el *Alfacoronavirus I*.

La entrada de los coronavirus al interior de las células epiteliales respiratorias se produce gracias al contacto de la espícula con sus receptores en la célula diana, que permiten la entrada de los viriones al citoplasma mediante un proceso de endocitosis. Las células infectadas presentan un aspecto vacuolado, presentando los cilios dañados y con capacidad de formar sincitios. Esto desencadena la producción de mediadores inflamatorios, incrementando las secreciones y provocando la inflamación de la zona, lo que origina las manifestaciones fisiológicas ([Graham y cols., 2013](#)).

4.3. Clasificación de los coronavirus

Todos los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae* ([de Groot, 2012](#)), de la familia *Coronaviridae*, perteneciente al orden de los *Nidovirales*. Dentro de esta subfamilia, los coronavirus se clasifican en cuatro géneros diferentes: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, de reciente descubrimiento. La pertenencia a uno u otro género se determina mediante la comparación de siete subunidades peptídicas diferentes, siendo considerado un nuevo virus como perteneciente al mismo género siempre que coincidan en un 46% o más en las secuencias de ARN que codifican para esas subunidades. Los géneros más importantes desde el punto de vista patógeno para el ser humano y, por tanto, los más estudiados, son los *Alfacoronavirus* y los *Betacoronavirus*. Los estudios actuales indican que la mayoría de estos virus tienen como reservorio animal al murciélago, donde

posiblemente se ha producido la mayor parte de su evolución. ([Wang Cowled, 2015](#)) ([Wu y cols., 2016](#)). Dentro de ellos, se encuentran aquellos coronavirus capaces de causar infecciones en el ser humano ([Su y cols., 2016](#)) y que han sido identificados hasta la fecha:

- *Alfacoronavirus*: los virus HCoV-229E y HCoV-NL63 ([Cabeça y cols., 2012](#)), ambos causantes de forma habitual de infecciones de carácter leve del tracto respiratorio superior, como resfriados, bronquitis,...
- *Betacoronavirus*: los virus SARS-CoV y MERS-CoV, que originan neumonías atípicas, y los virus HCoV-HKU1, y HCoV-OC43, que causan infecciones de menor gravedad en el tracto respiratorio superior.

4.4. Epidemiología general

La epidemiología de los coronavirus humanos tiene un cierto patrón estacional ([Domínguez y cols., 2014](#)), principalmente en aquellos que causan infecciones del tracto respiratorio superior. Así, presentan un pico de mayor incidencia durante los meses de invierno, lo que permite diferenciarlos de otros virus que causan resfriados, como los rinovirus, cuyo periodo de máxima aparición suele ser en primavera y otoño (Figura 4). La infección no es capaz de producir una respuesta inmunitaria duradera, por lo que es posible la reinfección por el mismo coronavirus en el mismo año. La prevalencia estimada de los coronavirus como causa del resfriado común es de un 4.3% durante el año, pero esta prevalencia aumenta hasta un 7.4-15.6 % durante los meses de diciembre y marzo, en los que se presenta un pico de mayor incidencia de las infecciones originadas por coronavirus.

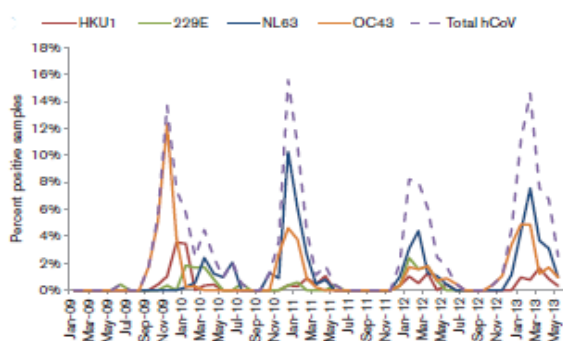


Figura 4: Gráfica extraída de un estudio realizado en el Children's Hospital en Colorado (EEUU) ([Domínguez y cols., 2014](#)), donde se puede apreciar el porcentaje de muestras respiratorias (n=15287) que dieron positivo para los cuatro coronavirus endémicos: HKU1 (rojo), OC43 (naranja), 229E (verde) y NL63 (azul), y el total de los coronavirus desde

Además de la época del año, la prevalencia de los diferentes coronavirus va a depender de la zona geográfica, siendo la incidencia variable dependiendo del país y del año en concreto. Por ejemplo, aunque en el estudio mostrado en la Figura 2 el coronavirus más común fue el HCoV-NL63, en un estudio bianual realizado en Tailandia en el invierno 2003-2004 el que más circulaba era el HCoV-OC43, y al año siguiente, el HCoV-HKU1 ([Dare y cols., 2007](#)).

Los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU-1 tienen una excelente adaptación al ser humano y circulan libremente en la población mundial, sin tener ningún reservorio conocido. Esto no es así para los virus del MERS-CoV y del SARS-CoV (Figura 5), los cuales no presentan una adaptación tan completa al ser humano y mantienen sus reservorios animales, principalmente el murciélago, el que se estima que es el organismo hospedador y en el que han sufrido las mutaciones genéticas que, finalmente, les ha permitido infectar a nuevas especies. Esto explica el hecho de que el MERS-CoV y el SARS-CoV aparezcan en las poblaciones humanas de forma esporádica, mientras que el resto de los coronavirus humanos siempre estén circulando en las poblaciones humanas, ya sea con mayor o menor incidencia según la época del año en concreto ([Su y cols., 2016](#)). Además, el hecho de que los coronavirus que circulen por diferentes especies tengan una mayor tasa de recombinación del ARN que los que solo se transmiten en una, siendo ya de por sí de moderada-alta la capacidad de mutación de los coronavirus, puede contribuir a una mayor agresividad de la infección, y a la posibilidad de adaptarse para infectar una mayor variedad de especies.

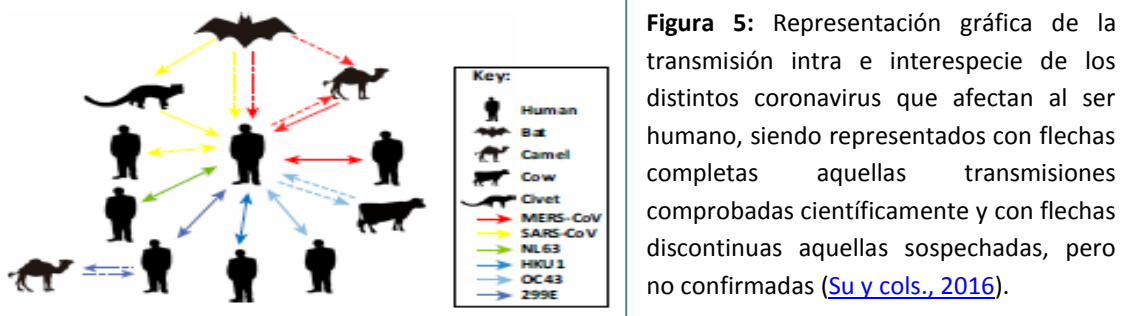


Figura 5: Representación gráfica de la transmisión intra e interespecie de los distintos coronavirus que afectan al ser humano, siendo representados con flechas completas aquellas transmisiones comprobadas científicamente y con flechas discontinuas aquellas sospechadas, pero no confirmadas ([Su y cols., 2016](#)).

5. El virus del SARS: Síndrome Respiratorio Agudo y Severo

A continuación, se describen en detalle los principales datos disponibles hasta la fecha de uno de los dos coronavirus humanos que mayor impacto a nivel clínico han tenido, debido a su gran potencial pandémico y su alta tasa de mortalidad en pacientes de alto riesgo, el virus SARS-CoV.

5.1. Estructura del virus SARS-CoV

El virus SARS-CoV es un betacoronavirus que, al igual que el resto de miembros de su subfamilia, presenta un genoma de tipo ARN monocatenario de cadena positiva, poliadenilado, con una longitud aproximada de 29.727 nucleótidos. La organización del genoma es la típica de los coronavirus, presentando 14 ORFs, con los genes de las proteínas del virión en un determinado orden: 5' – replicasa, espícula, proteína de membrana, proteína matriz, y proteína de la nucleocápside – 3' ([Perlmen Dadenkar, 2005](#)) (Figura 6).

Las proteínas estructurales presentan una serie de características propias en el virus:

- Espícula(S): como en la mayoría de los coronavirus, tiene una importancia vital en la entrada del virión en la célula hospedadora. Para entrar, la región de unión al receptor, o RBD, en la subunidad S1, debe unirse a su receptor en la célula, que en este caso va a ser la glicoproteína de membrana ACE2 (Figura 7). Una vez unidos, la fusión entre el virión y la membrana de la célula hospedadora es llevada a cabo por la subunidad S2 (Lu y cols., 2015) (Figura 8).

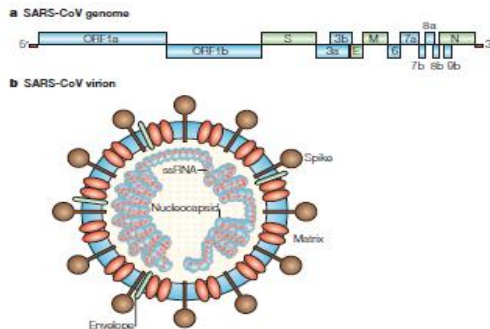


Figura 6: A: Representación esquemática del genoma del virus SARS-CoV. B: Representación del virión del virus del SARS-CoV (Perlmén Dadenkar, 2005).

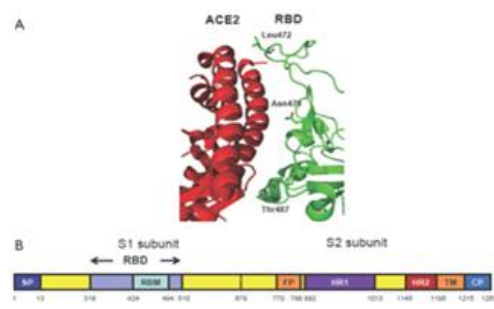
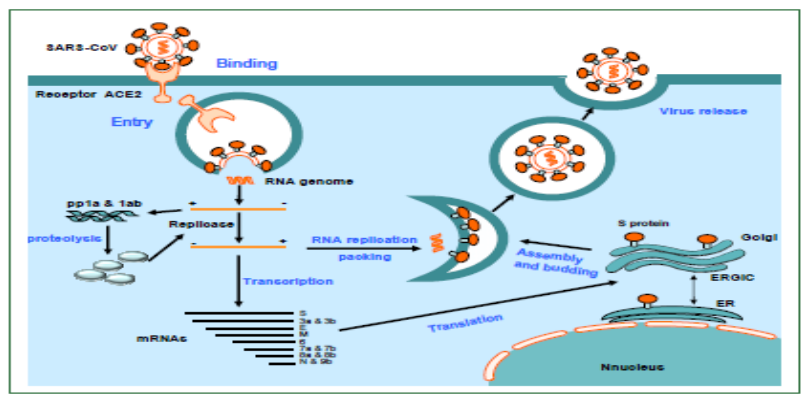


Figura 7: A: Unión de la RBD de la espícula al receptor ACE2 de la célula. B: Representación esquemática de la secuencia peptídica de la espícula (Zhu y cols., 2013)

- Proteína de membrana (E): de pequeño tamaño, presenta en el SARS-CoV al menos un dominio transmembranal. A diferencia del resto de proteínas de la membrana, no es esencial para el proceso de replicación; sin embargo, es responsable de la patogénesis del virus, y presenta un canal iónico catiónico que contribuye a su equilibrio electrolítico (Pervushin y cols., 2009).
- Proteína matriz (M): importante en la formación de la membrana, ya que interacciona con las proteínas S y E, además de con la nucleocápside, formando la estructura final (Rota y cols., 2003).
- Nucleocápside (N): proteína dimérica encargada del empaquetamiento del ARN en el interior del virión. Es capaz de interactuar con el ARN en numerosos sitios, proporcionándole además protección frente a la hidrólisis (Chen y cols., 2007).

Figura 8: Resumen del ciclo replicativo del virus SARS-CoV (Zhu y cols., 2013)



5.2. Fisiopatología y sintomatología de la infección por el virus SARS-CoV

Como hemos mencionado, el virus SARS-CoV se une a la célula hospedadora por los receptores de ACE2 presentes en las células del epitelio bronquial, en concreto infecta a los neumocitos tipo I, originando una neumonía atípica de especial gravedad. A nivel de los tejidos, aumenta la permeabilidad de los capilares alveolares, originando edema pulmonar e hipoxia, además de hiperplasia e infiltración de neutrófilos, lo que contribuye también a un aumento en la cantidad de citoquinas inflamatorias ([Graham y cols., 2013](#)).

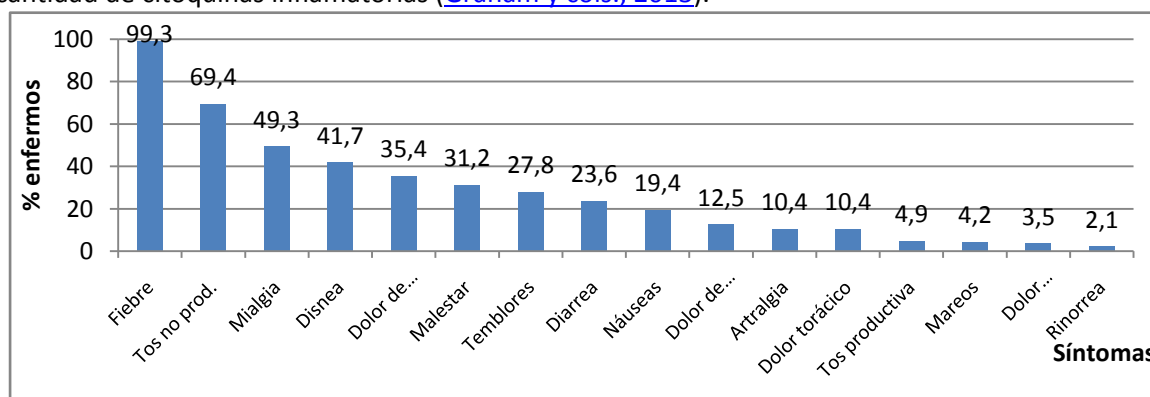


Figura 9: Síntomas de SARS reportados por los 144 enfermos del brote de Toronto (Canadá) en marzo-abril de 2003 al ser admitidos en el hospital ([Booth y cols., 2003](#)).

Los síntomas de la infección comienzan a manifestarse en los pacientes entre 3 y 10 días desde el contacto de riesgo, siendo los primeros síntomas en aparecer la fiebre (75%), y los síntomas inespecíficos (51%), como el dolor de cabeza, las mialgias o el malestar generalizado, además de las diarreas en un tercio de los casos (Figura 9). Los síntomas respiratorios suelen aparecer posteriormente. La evolución de la enfermedad permite la aparición de otros síntomas, como la disnea o la tos no productiva, así como infiltrados en los pulmones, que surgen en un 90% de los pacientes, tanto como unilateral como bilateral (Figura 10), necesiándose ventilación mecánica. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan entorno a las dos semanas de la aparición de los síntomas, un pequeño porcentaje (inferior al 10%) puede sufrir una recidiva durante la segunda semana de enfermedad, y entorno al 10% de los pacientes mueren debido a la infección.



Figura 10: Radiografía de una mujer de 33 años infectada por el virus del SARS-CoV.

A: En el día 4 tras la hospitalización, la radiografía es normal.

B: En el día 8 aparecen signos precoces de enfermedad señalados por las flechas de color negro.

C: En el día 11 son perceptibles opacidades extensas bilaterales ([Booth y cols., 2003](#)).

Es importante reseñar en este punto que la tasa de mortalidad aumenta espectacularmente con la edad del infectado, pasando de un 1% en personas de hasta 5 años, a un 70% en personas de más de 65 años. En este caso, la insuficiencia hepática y renal es la principal complicación y causa de la mortalidad (Booth y cols., 2003).

5.3. Aparición del SARS: la pandemia del 2003

En noviembre de 2002 fue detectado el primer caso del SARS en la provincia de Guandong, en China. Sin embargo, el primer anuncio oficial de la enfermedad no fue hasta el 11 de febrero de 2003, donde el gobierno anunció que más de 300 personas habían sufrido una grave neumonía atípica de etiología desconocida en dicha provincia.

La dispersión del virus fuera de China se produjo el 21 de febrero de dicho año, cuando un médico infectado llegó a Hong Kong para asistir a un congreso y transmitió el virus a diferentes pacientes y visitantes del hospital en el que es ingresado, además de varios huéspedes del hotel en el que se alojó inicialmente, que, a su vez, transmitieron el virus a otros países (Figura 11). En este momento fue cuando se transformó en una pandemia de alcance mundial, surgiendo brotes en diversos

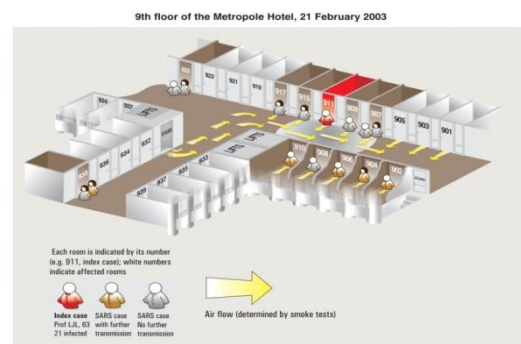


Figura 11: Esquema de propagación del virus del SARS-CoV en el hotel Metropole de Hong-Kong (China) el día 21 de febrero de 2003 a partir de un médico procedente de la provincia de Guandong.

puntos del globo, como Vietnam (feb. 2003), Singapur (feb. 2003), Toronto (mar. 2003) y, por supuesto, Hong Kong y otras zonas de China, aunque surgieron casos importados en muchos otros países (Figura 12).

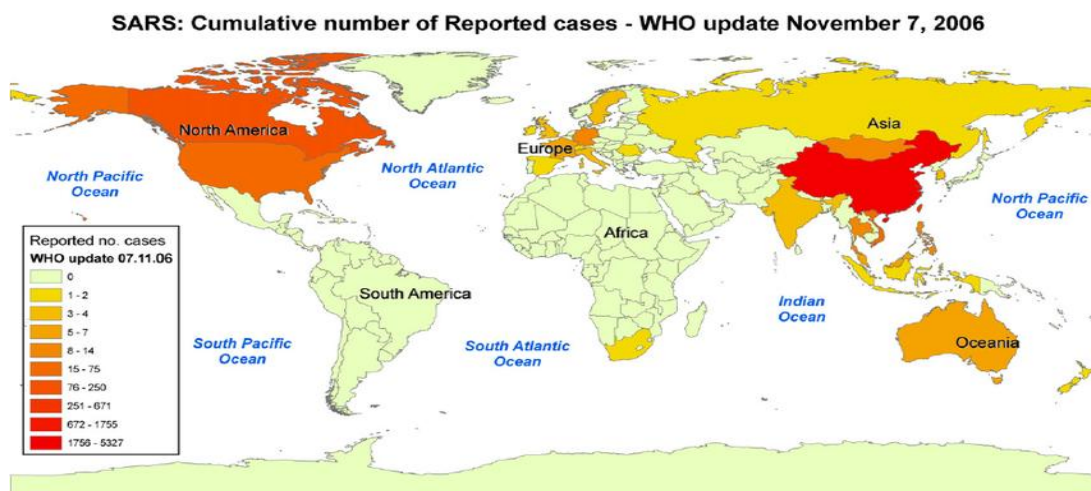


Figura 12: Distribución geográfica de los casos de SARS reportados por la OMS en todo el mundo.

La rápida respuesta de las autoridades sanitarias de los diferentes países y de la OMS para evitar la propagación, además de la actuación del personal sanitario, permitió la contención de la infección. Destaca la del Dr. Carlo Urbani en Hanoi, el primero en identificar el virus a finales de febrero y poner en marcha múltiples medidas para frenar el contagio, erradicando el brote en Vietnam mucho más rápido que en el resto de países. Pese a la actuación de los servicios sanitarios, y a la puesta en marcha de medidas de aislamiento para los infectados y el uso de mascarillas, el balance total de infectados por el virus del SARS es de unos 8100, siendo el número de fallecidos de 774, entre ellos el propio doctor Urbani ([informe OMS, 2003](#)).

5.4. Epidemiología y posible origen del SARS

La transmisión del virus fue, principalmente, por inhalación de aerosoles procedentes de pacientes infectados, ya fuese de forma directa, o bien por la deposición de las gotas en fómites y superficies, en los cuales se mantiene el virus vivo durante un cierto tiempo. El grado de susceptibilidad a ser contagiado por el virus puede deberse a múltiples causas, como por ejemplo la capacidad de ciertos infectados de propagar el virus con mayor facilidad, o “supertransmisores”, como un paciente de Hong Kong que fue capaz de infectar a 300 personas del complejo residencial Amoy Gardens, en el que vivía su hermano. Además, el personal sanitario en contacto con enfermos, el entorno familiar del paciente y el personal de laboratorio en contacto con muestras infectadas son considerados como grupos de riesgo ([Normille, 2013](#)).

Figura 13: Gobierno chino confiscando civetas en un mercado húmedo (*wet market*). Las pobres medidas de bioseguridad e higiene y el estrecho contacto con los animales pudieron haber favorecido el paso de la civeta al hombre.



Al estudiar la filogenia del virus SARS-CoV, se observaron una serie de marcadores que indicaban que el virus podría tener un origen animal, ante lo cual se investigó en busca del paciente cero, y el posible animal del cual se infectó. Tras una exhaustiva investigación, se encontraron anticuerpos frente al virus en civetas (*Paguma larvata*) y perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*), animales muy comunes en los mercados en China ([Guan y cols., 2003](#)) (Figura 13). Sin embargo, debido a hallazgos posteriores de virus con características muy similares al SARS-CoV, se determinó que el hospedador original del virus podrían ser ciertos murciélagos y que las civetas actuaban como intermediarios entre el hombre y el murciélago, lo que se confirmó al estudiar ciertos marcadores genéticos hipervariables (ORF8) en ambos virus ([Wu y cols., 2016](#)). Estudios recientes han mostrado la posibilidad de transmisión directa

del virus del SARS desde los murciélagos a los humanos, aunque aún existe mucha controversia sobre el tema ([Lu y cols., 2015](#)).

5.5. Métodos de detección del virus y diagnóstico clínico

El diagnóstico de la infección por el virus del SARS se basa principalmente en las distintas características clínicas y epidemiológicas presentados por el paciente, acompañadas de diferentes pruebas, como la radiografía torácica, la oximetría pulsátil, la gasometría, y el análisis de diversos parámetros sanguíneos ([Lim y cols., 2004](#)). Los pacientes que presenten síntomas compatibles con la infección por SARS pueden ser clasificados en dos grupos según la probabilidad de que ese sea su diagnóstico:

- Caso sospechoso: si tiene fiebre y tos o disnea, o bien ha fallecido por enfermedad respiratoria aguda. Además, debe haber tenido contacto próximo con una persona que puede haber sufrido SARS, o ha estado viviendo o visitando una zona en la que hay transmisión local.
- Caso probable: paciente que sufre neumonía atípica o síndrome de estrés respiratorio y que presenta infiltrados en una radiografía, un caso sospechoso que da como positivo en un test de laboratorio, o un caso sospechoso que presenta en la autopsia señales de haber sufrido síndrome de estrés respiratorio sin causa aparente.

El criterio de exclusión será, principalmente, que un diagnóstico alternativo sea capaz de diagnosticar la enfermedad ([OMS, 2003](#)).

En cuanto al diagnóstico de laboratorio de la infección por SARS, puede realizarse por diferentes métodos, siempre teniendo en cuenta que hay que trabajar con un nivel de bioseguridad III, y que un resultado negativo en cualquiera de las pruebas no excluye la presencia del virus. Además, pueden usarse una gran variedad de muestras, como las de orina, heces ([Lau y cols., 2005](#)), el esputo expectorado (el preferido, siempre que esté disponible), sangre y plasma.

- Serología: puede realizarse por ELISA o por IFA. Será considerado como positivo cuando el test sea negativo en la fase aguda, y positivo en la convalecencia, o bien cuando hay un aumento del título de anticuerpos entre la fase aguda y la convalecencia.
- Aislamiento del virus en cultivos celulares: el virus crece bien, produciendo efectos citopáticos en células Vero E6 entre los días 2 y 6, y en células FRK entre los días 2 y 4 ([Richardson y cols., 2004](#)). Será dado como un caso positivo el aislamiento del virus en cualquier muestra, además de una confirmación por PCR.

- Pruebas de tipo molecular: son las más sensibles, sobre todo mediante la técnica de RT-PCR (PCR en tiempo real), usando como diana los genes *pol1b* o *nc* del virus, obteniéndose una gran sensibilidad. De hecho, se han desarrollado diversos kits de detección molecular del virus que pueden ser comercializados en caso de que el virus reaparezca en la población ([Mahony y cols., 2011](#)). Para que un caso sea dado como positivo, debe dar positivo en al menos dos muestras de origen diferente, o bien el mismo tipo de muestra en días diferentes, o en todo caso repitiendo la PCR sobre la misma muestra.

5.6. Métodos de tratamiento, control y prevención. Lecciones aprendidas

En el momento de la pandemia, el desconocimiento de las características específicas del virus hizo que los médicos se centraran en paliar los síntomas sufridos por los pacientes con técnicas típicas de las afecciones respiratorias, como la oxigenoterapia, o la ventilación mecánica. El uso de estas técnicas se complementó con el uso de distintos fármacos empleados para tratar otras patologías víricas, como la ribavirina, el lopinavir, los corticosteroides, el interferón tipo I ([Loutfy y cols, 2003](#)), o la transfusión de plasma o inmunoglobulinas provenientes de pacientes convalecientes, solos o en combinación. Sin embargo, ninguno de ellos demostró ser especialmente eficaz, o incluso causando un efecto dañino sobre el paciente, como es el caso de la ribavirina o los corticosteroides ([Stockman y cols., 2006](#)). Una vez se identificó la etiología de la enfermedad, se comenzaron a ensayar diferentes agentes terapéuticos, incluyendo antibióticos como el levofloxacino, la cefuroxima, la eritromicina...

Figura 14: Imagen tomada durante el brote de SARS de 2003 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Tan Tock Seng (Singapur), en la que puede observarse la indumentaria del personal sanitario.



El éxito en la erradicación de la pandemia no se fundamentó, como puede apreciarse, tanto en la eficacia del tratamiento como en la extraordinaria labor de control llevada a cabo por los diferentes sistemas sanitarios involucrados. Por un lado, los sistemas sanitarios y los diferentes hospitales pusieron en marcha drásticas medidas para evitar el contagio, empleando las precauciones estándar a la hora de tratar con pacientes con enfermedades contagiosas, con el uso de guantes, mascarillas y vestuario apropiado (Figura 14), y el aislamiento riguroso de los pacientes. Además, se aplicaron las medidas específicas para prevenir la transmisión en el caso de que sea por vía respiratoria, como fue minimizar la formación de aerosoles, los cuidados

especiales al llevar a cabo la limpieza de los utensilios empleados en el paciente y las estancias en las que se ha alojado, los sistemas de ventilación... ([OMS, 2013](#)).

A nivel nacional e internacional, los distintos países, junto con el CDC y la OMS, llevaron a cabo una extraordinaria labor de coordinación, gracias al Sistema GOARN (*Global Outbreak Alert and Response Network*, o Red Mundial OMS de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos), formada por diferentes expertos e Institutos. Así, se sirvieron de dos herramientas muy importantes, la GPHIN (*Global Public Health Intelligence Network*), red canadiense de información que emplea una aplicación informática que explora la red buscando sistemáticamente determinadas palabras clave, y la red OMS de laboratorios de vigilancia de la gripe. Estos sistemas de notificación, unidos al uso de un sistema de mapas para la localización de nuevos casos y el análisis de la dinámica de la epidemia, facilitaron la toma rápida de decisiones y la puesta en marcha de las distintas medidas de control, contribuyendo a la desaparición de la transmisión persona-persona en sólo cinco meses ([OMS, 2003](#)).

La epidemia de SARS constituye un referente para la Salud Pública, ya que fue la primera pandemia del siglo XXI y por los buenos resultados obtenidos en el control del brote y, finalmente, la erradicación del mismo. Se comprobó por primera vez la importancia de la alerta temprana y de la existencia de una comunicación fluida entre países y organismos sanitarios, además de la ventaja que supone el compromiso de los gobiernos en la puesta en marcha de medidas para limitar el contagio dentro del país y entre los distintos países. En un mundo cada vez más globalizado, se ve imprescindible la puesta en marcha de medidas que impidan el desplazamiento de enfermedades, por lo que esta pandemia fue de las primeras que hicieron que se impusiesen controles sanitarios en aeropuertos, cruceros, estaciones...([Al-Tawfiq y cols., 2014](#)) En aquellos países en los que la inversión per cápita en Salud Pública es escasa, la duración de la infección y las tasas de contagio fueron mayores, lo que sirvió para resaltar la importancia de tener buenas infraestructuras sanitarias y un organismo o comité encargado de la coordinación en estos casos ([Koplan y cols., 2013](#)). De hecho, fue la epidemia de SARS la que hizo que la Unión Europea fundase el ECDC, ya que anteriormente carecía de un organismo encargado de regular de forma común en materia de salud pública. Sin embargo, toda esa coordinación es inútil si no se sabe contra lo que se está luchando, por lo que la investigación epidemiológica contribuyó en gran medida al éxito durante y después de la pandemia, siendo identificado el agente etiológico cuando aún había brotes activos.

5.7. Últimos hallazgos científicos y perspectivas actuales.

Vacunas y nuevos tratamientos

La investigación científica actual con respecto al virus SARS-CoV está enfocada en la búsqueda de agentes terapéuticos eficaces y de medidas de prevenir una posible infección, además de desarrollar métodos de diagnósticos más rápidos y eficaces para detectar el virus. La aparición de nuevas técnicas biotecnológicas que permitan la producción de proteínas antigénicas del virus, como las de la nucleocápside o la proteína matriz, en grandes cantidades y a bajo coste en plantas de la familia de las Solanáceas (*Nicotiana benthamiana*) acercan la posibilidad de desarrollar métodos rápidos que, en poco tiempo, detecten el virus en el suero de los infectados ([Demurtas y cols., 2016](#)).

Tipo de vacuna	Modo de fabricación	Lugar frente al que genera la respuesta inmunitaria
Vacunas de virus inactivado	Viriones inactivados mediante productos químicos o radiación ionizante	Virus completo, con o sin adyuvante
Vacunas de virus vivo atenuado	Mutación dirigida de un fragmento del genoma	Proteínas no estructurales
Vacunas de vector viral	Genoma de un virus no relacionado que se modifica para que exprese el gen de interés	Espícula y nucleocápside
Vacunas subunidad	Componentes antigénicos producidos <i>in vitro</i>	Espícula y nucleocápside
Vacunas de ADN	Inyección directa de los genes que codifican para los componentes antigénicos	Espícula y nucleocápside

Tabla 1: Resumen de las estrategias que se pueden emplear para el desarrollo de vacunas frente al SARS ([Graham y cols., 2013](#)).

Se han desarrollado múltiples estrategias para generar vacunas frente al virus, como vacunas de virus inactivados, vacunas de virus atenuados, vacunas recombinantes basadas en vectores virales, de tipo subunidad, o vacunas de ADN desnudo (Tabla 1). Cada una de estas alternativas presenta sus ventajas y desventajas, estimulando la respuesta inmunitaria de una forma y duración específica ([Graham y cols., 2013](#)) y siendo administradas por diferentes vías, ya sea intramuscular, intranasal, a través de la mucosa ocular ([Gurjar y cols., 2013](#)).... Por ejemplo, las vacunas de ADN, en las que se inyectan en el músculo del individuo plásmidos purificados de ADN circular que codifican para fragmentos proteicos del virus que actúan como antígenos, como los de la espícula. A pesar de generar una buena respuesta inmunitaria también generan muchas reacciones adversas en los pacientes ([Martin y cols., 2008](#)). Tras diversos estudios, se ha determinado que la proteína de la espícula, debido a su localización en la capa membranosa

más externa del virus y a su importante función a la hora de introducirse el virión en la célula, es la proteína que mejores características presenta para ser utilizada en la fabricación de una vacuna, y por ello la mayoría de los estudios actuales están enfocados al desarrollo de vacunas con la misma ([Escriou y cols., 2014](#)). Sin embargo, aún no hay ninguna vacuna comercializada frente al virus SARS-CoV, ni ninguna que haya pasado a estudios de fase III con un gran número de pacientes.

Otra de las vías de investigación actuales es la búsqueda de nuevos agentes antivirales efectivos frente al virus del SARS-CoV. Además de tratar de probar antivirales de amplio espectro ya empleados frente a otros virus, como la combinación lopinavir-ritonavir, o en general otros compuesto ya descubiertos, como la cloroquina ([Keyaerts y cols., 2004](#)), la indometacina ([Amici y cols., 2006](#)), la niclosamida ([Wu y cols., 2006](#)), la hexametilamilorida ([Pervushin y cols., 2009](#)), la glicirricina, la reserpina, la vancomicina... ([Pyrç y cols., 2007](#)); también se están diseñando fármacos específicos para determinadas dianas terapéuticas.

El objetivo primordial sería la interrupción del ciclo de replicación, por lo que las dianas terapéuticas más investigadas son las dos proteasas encargadas de producir proteínas no estructurales, la proteasa similar a la papaína (papain-like protease o PLpro) y la proteasa similar a la 3C (3C-like protease), ribozimas, la espícula, el lugar de unión al receptor de la ACE2... Entre aquellos que presentan mejores resultados está el interferón alfacon 1, sólo o en combinación con ribavirina ([Chen y cols., 2004](#)), con eficacia demostrada impidiendo la unión del virus al receptor ACE2 ([Kumaki y cols., 2008](#)). Sobre la proteasa 3CL van a actuar derivados de la serina, que tienen la ventaja de que son muy selectivos y no van a originar toxicidad en el paciente ([Konno y cols., 2016](#)), problema que sí presentan el interferón, la ribavirina o los corticosteroides; y sobre la PLpro actúan una gran variedad de compuestos, como compuestos naturales de tipo flavonoides, derivados del naftaleno, el ion zinc, derivados de la tiopurina... ([Báez-Santos y cols., 2014](#)).

¿Posible reaparición del SARS?

Desde 2003, no hay ningún caso registrado de SARS; sin embargo, esto no es sinónimo de que se deba bajar la guardia con respecto a la investigación y a la prevención. La detección reciente del coronavirus SARS-like-HCoV en murciélagos, no infeccioso en humanos, constituye una gran amenaza potencial, ya que cualquier mutación podría hacer que pudiera infectar al ser humano, y estudios recientes demuestran que su espícula tiene cierta afinidad por el receptor ACE-II, aunque de momento con un menor potencial patógeno ([Menachery y cols., 2016](#)). Este hecho, unido al reciente aislamiento del virus del SARS en diversos animales salvajes ([Wang](#)

[Cowled, 2015](#)); hace pensar que no sería extraña la aparición de un nuevo brote, ante el cual el mundo debe encontrarse preparado en esta ocasión.

6. El virus del MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

En este apartado se expondrán los datos más importantes conocidos hasta la fecha del coronavirus de nueva aparición, el virus MERS-CoV, descubierto en 2012 y que presenta un brote activo en Oriente Medio a la fecha de finalización de la presente revisión bibliográfica.

6.1. Estructura del virus MERS-CoV

El virus MERS-CoV es un coronavirus de tipo beta, con una cadena de ARN positiva de una longitud de 30.119 nucleótidos. Al igual que en el resto de coronavirus, su genoma es policistrónico, y codifica para proteínas estructurales y no estructurales, teniendo en la apertura de la replicasa ORF1b el fragmento que codifica para las proteínas de membrana y la nucleocápside ([Shehata y cols., 2016](#)). En la Figura 15 se muestra una comparación entre los genomas del virus MERS-CoV y SARS-CoV.

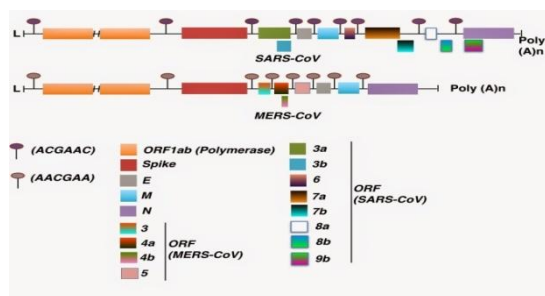


Figura 15: Comparación entre las secuencias de los genomas de los Coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV.

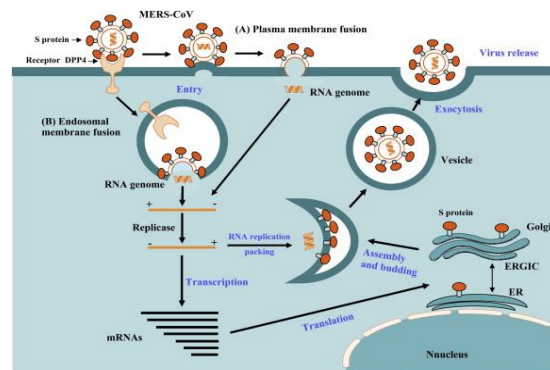


Figura 16: Representación esquemática del ciclo replicativo del virus MERS-CoV ([Lu y cols., 2013](#)).

Tanto las proteínas del virus MERS-CoV como su ciclo replicativo van a ser muy similares a las del resto de betacoronavirus, como los que infectan a murciélagos, y como el SARS-CoV (ver apartado 5.1.), salvo algunas diferencias. Así, se une a las células hospedadoras a través de la subunidad S1 de la espícula, que se une al receptor de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4) de la superficie de las células del epitelio bronquial humano, a diferencia del virus SARS-CoV, que se unía al receptor de la ACE-2 ([Reguera y cols., 2014](#)). Ambos virus van a unirse a diferentes células del aparato respiratorio; el SARS-CoV infecta a los neumocitos tipo I, mientras que el MERS-CoV se une preferencialmente a los neumocitos tipo II, y a las células bronquiales no ciliadas ([Graham y cols., 2013](#)) (Figura 16). Realmente no sólo es capaz de unirse al receptor de DPP4 de esas determinadas células, sino que es capaz también de hacerlo a otras células con

ese mismo receptor, como las renales, intestinales, hepáticas o prostáticas, lo que va a determinar la fisiopatología del virus en estadios avanzados de la infección ([Raj y cols., 2013](#)).

6.2. Fisiopatología y sintomatología de la infección por el virus MERS-CoV

Como ya se ha indicado en el apartado anterior, el virus del MERS-CoV va a infectar a los neumocitos tras entrar en el organismo a través de las vías respiratorias. Sin embargo, el paciente no va a presentar síntomas hasta que haya transcurrido el periodo de incubación, que puede variar entre 2 y 15 días, lo que dificulta en gran medida el aislamiento preventivo del infectado. Su mecanismo fisiopatológico, a falta de estudios más profundos, se estima muy similar al del SARS-CoV, por lo que la sintomatología también va a serla.

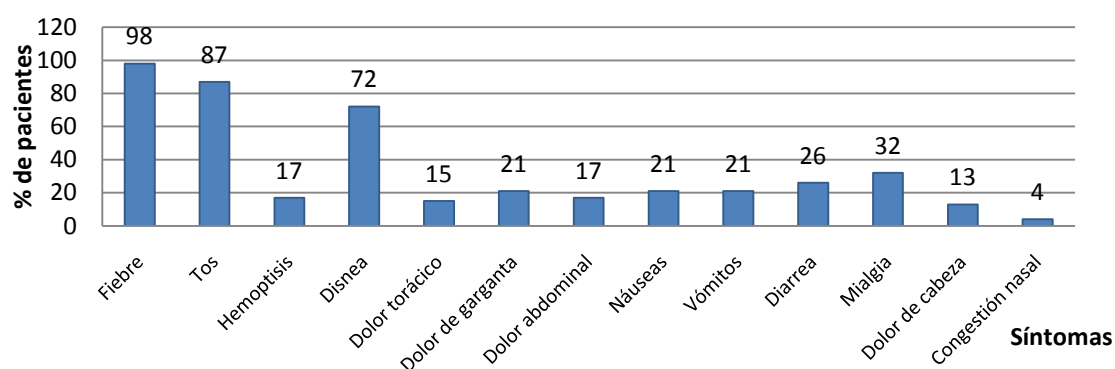


Figura 17: representación gráfica de los síntomas más comunes presentados por los pacientes infectados por el MERS-CoV ([Assiri y cols., 2013](#))

Los síntomas más comunes de la infección por el virus MERS-CoV son la fiebre elevada y los síntomas respiratorios, como disnea, tos... compatibles con una neumonía atípica, aunque los síntomas digestivos (diarreas, náuseas, o vómitos) también van a ser muy comunes (Figura 17) ([Assiri y cols., 2013](#)). Las radiografías torácicas y tomografías computarizadas muestran opacidades aéreas e intersticiales, siendo variables en distribución y extensión, en ocasiones de naturaleza subpleural y peribroncovascular. La presencia de estas opacidades hace que un gran porcentaje de los afectados por el virus (40-70%) necesiten de ventilación mecánica y otras medidas de respiración asistida ([Senga y cols., 2016](#)).

De forma más acusada de como ocurría con la infección por SARS-CoV, tanto en la susceptibilidad de sufrir la enfermedad, como en la posibilidad de sufrir complicaciones que lleven a la muerte al paciente, va a encontrarse una importante correlación con la presencia de enfermedades previas en el paciente (Figura 18), siendo la diabetes y las enfermedades crónicas de tipo pulmonar y renal las más frecuentes. Entre estas complicaciones se encuentran la hipercaliemia con taquicardia ventricular asociada, coagulación intravascular diseminada que lleva a parada cardíaca, pericarditis, fallo multiorgánico y coinfección con otros patógenos ([van der Brand y cols., 2015](#)). La edad también va a influir, siendo la

mortalidad mayor a medida que aumenta la edad del paciente, y llegando a una tasa del 86% en mayores de 80 años ([Alsaahfi Cheng, 2016](#)), cuando la tasa de mortalidad tiene un valor aproximado de un 43% del total de enfermos en Arabia Saudí ([Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí, 2016](#)).

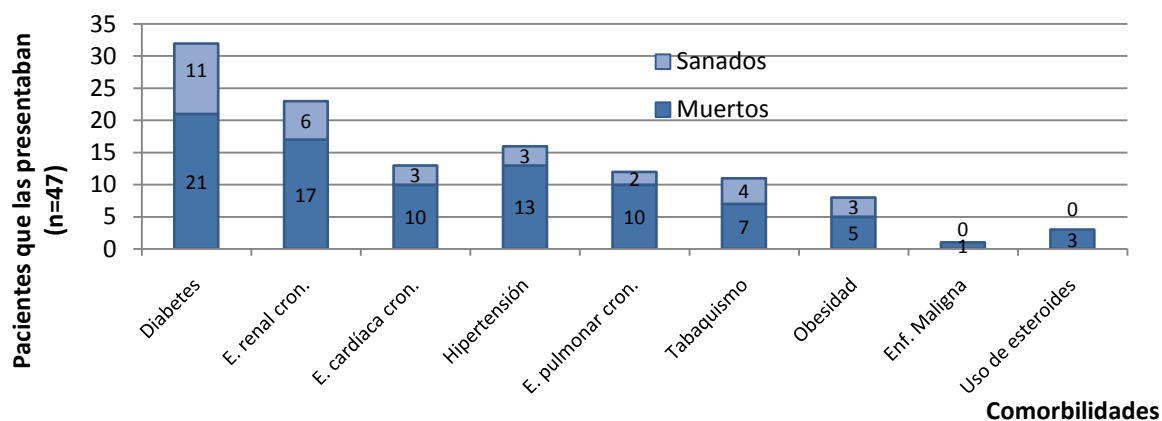
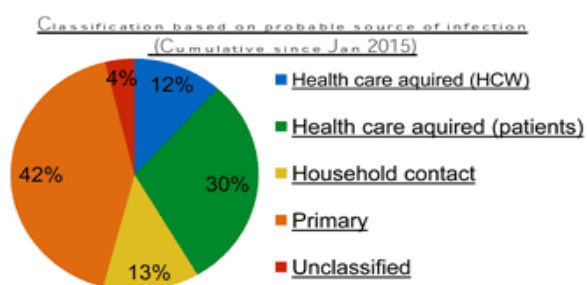


Figura 18: representación gráfica de las comorbilidades más frecuentes presentadas por los pacientes con MERS, y la mortalidad asociada ([Assiri y cols., 2013](#))

6.3. Epidemiología

Es en las características epidemiológicas donde los virus MERS-CoV y SARS-CoV presentan un mayor número de diferencias. Los datos epidemiológicos recogidos hasta la fecha (22 de mayo de 2016), con 1.733 casos confirmados en laboratorios de infección por MERS-CoV y 628 muertos, demuestran a priori una menor transmisibilidad del virus, a la vez que una mayor virulencia, con una tasa de mortalidad mundial de cerca del 36% de los enfermos ([OMS, 2016](#)).

Figura 19: Clasificación de los casos de MERS desde enero de 2015 en Arabia Saudí según la posible fuente de contacto ([Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí](#)).

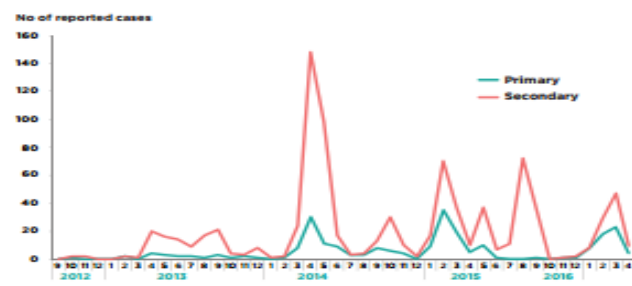


Como se aprecia en la Figura 19, los casos de infección por MERS-CoV se suelen clasificar según el tipo de contagio por el cual ha adquirido la infección, siendo la forma de contagio más común la primaria; es decir, por contacto con los animales que se saben que son hospedadores, o pueden serlo, los dromedarios (Figura 20). Parece ser que un tipo de murciélago frugífero del género *Taphoratus* es el reservorio original del virus, pero no está comprobada la transmisión directa entre murciélagos y humanos, sino que se piensa que el virus sufrió una serie de mutaciones que le permitió infectar a los dromedarios y de ellos, a los

humanos ([Lu y cols., 2015](#)) ([Su y cols., 2016](#)). Se estima que el virus está presente en los dromedarios de Arabia Saudí, al menos, desde 1992, presentando entorno a un 72% de los dromedarios anticuerpos frente al virus ([Alagaili y cols., 2014](#)). Otros países, como Egipto, Omán, Etiopía o España (Islas Canarias), también presentan camellos con serología positiva frente al virus MERS-CoV, pero no todos han presentado casos autóctonos de transmisión primaria ni evidencias de circulación del virus ([Gutiérrez y cols., 2015](#)).

La transmisión secundaria es por el contagio directo persona-persona, ya que el virus se va a encontrar en las secreciones del enfermo, si bien la tasa de transmisión del virus es baja y la cantidad de viriones que se excretan es muy pequeña. Por lo tanto, este tipo de contagio ocurre normalmente en los centros sanitarios, por transmisión a pacientes y al personal sanitario, y en las viviendas en las que habitaban los enfermos, por contagio a sus familiares ([Arwadi y cols., 2016](#)). Se piensa que esto se ve favorecido por la permanencia del virus en las superficies y en la atmósfera de los lugares en los que se hubiera encontrado el enfermo después de una desinfección con los medios rutinarios ([Bin y cols., 2016](#)). Normalmente, los casos secundarios de infección por MERS-CoV presentan una sintomatología más leve, o incluso pueden ser asintomáticos, por lo que el rastreo de los contactos de los enfermos se vuelve vital para evitar la expansión del virus y la aparición de brotes o “clusters”, que aparecen de forma periódica en centros sanitarios y en familias cuyo uno de sus miembros ha sido infectado.

Figura 20: curva epidémica de los casos de MERS reportados en la región del Mediterráneo oriental desde septiembre de 2012 a abril de 2016 ([OMS, 2016](#)).



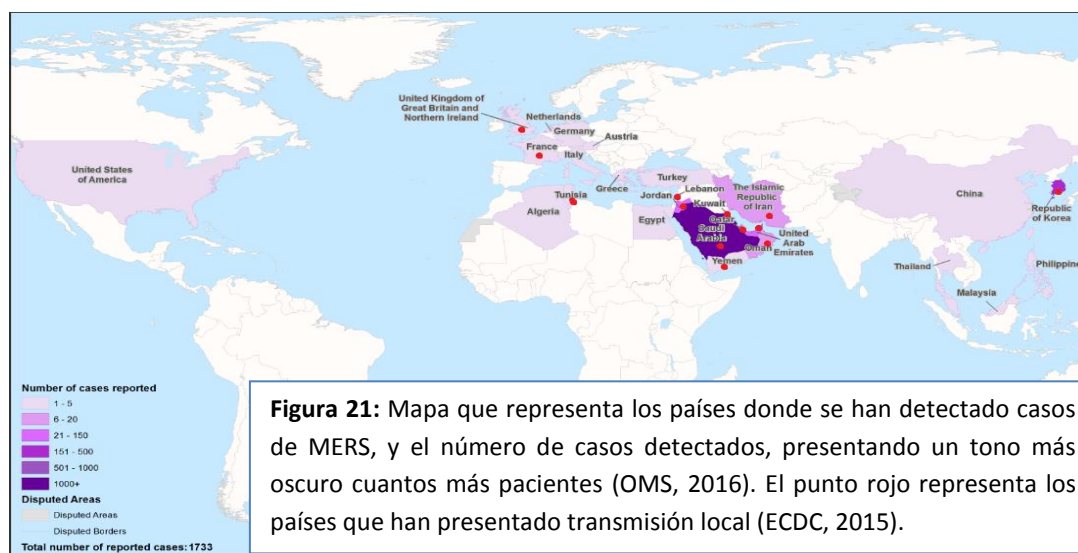
Otra característica epidemiológica a tener en cuenta con respecto al MERS-CoV es la estacionalidad, ya observada en otros tipos de coronavirus humanos (ver apartado 4.4.). Analizando los datos epidemiológicos recogidos desde el año 2012, puede establecerse un patrón de estacionalidad de marzo a mayo y de septiembre a noviembre que puede observarse en la Figura 20. Sin embargo, esta estacionalidad es difícil de discernir debido a la aparición de casos esporádicos y a las amplificaciones de brotes por aparición de casos secundarios ([Al-Tawfiq y cols., 2016](#)).

6.4. Evolución de la pandemia: cinco años de MERS

El primer caso documentado de infección por MERS-CoV fue en Arabia Saudí en septiembre de 2012, en un hombre de 60 años de Bisha, hospitalizado por una grave neumonía atípica que

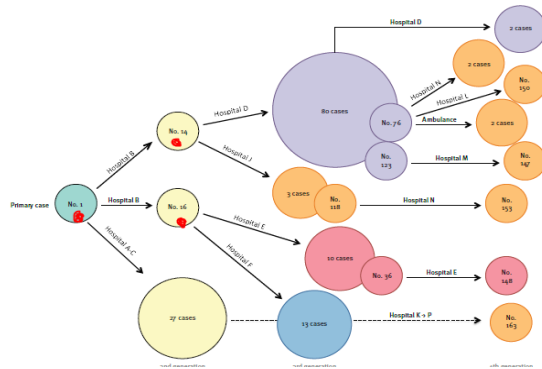
causó su muerte. Aunque inicialmente se pensó que podría ser un caso de SARS, por la similitud de los síntomas, pronto se observó que se debía a un nuevo coronavirus. Lo que desconcertó a los investigadores fue que, al rastrear todos los contactos del paciente cero, no encontraron a ningún otro enfermo, pero sí que se encontró un murciélago cerca de su vivienda que presentaba al virus en la saliva ([Shehata y cols., 2016](#)).

Desde entonces, de manera esporádica, surgen casos de nuevas infecciones por MERS-CoV casi todas las semanas en Arabia Saudí, en distintas ciudades de todo el país, o incluso en otros países de la Península Arábiga. Hasta la fecha, se han dado casos de MERS en 27 países de todo el mundo, en la mayor parte de los casos viajeros procedentes de países de la Península Arábiga, y sin casos secundarios (Figura 21), o con transmisión local muy reducida ([OMS, 2016](#)).



La principal excepción a esta regla la constituye el brote de Corea del Sur del año 2015, en el que sí que hubo transmisión local. El 20 de mayo de 2015 se notificó a la OMS del primer caso de laboratorio confirmado de MERS en un hombre de 68 años con historial de viaje reciente a Oriente Medio. A partir de este caso, y entre mayo y octubre de 2015, se dio un brote de MERS en Seúl que se saldó con 186 enfermos y un total de 36 muertos ([ECDC, 2015](#)). En este brote aparecieron características epidemiológicas más similares a las del SARS que a las del MERS, como el gran número de casos, o la aparición de los “supertransmisores”, siendo sólo tres individuos de los que se originan la mayor parte de los casos (Figura 22). Esto, unido a la aparición de “clusters”, o brotes, en varios centros sanitarios, hizo que hasta octubre de 2015 no se diera oficialmente por terminado el brote de MERS en Corea del Sur ([Cowling y cols., 2015](#)).

Figura 22: Diagrama que representa de forma simplificada la transmisión del virus del MERS-CoV en el brote de Corea del Sur entre el 11 de mayo y el 19 de junio de 2015. Puede observarse el fenómeno de los “supertransmisores” (punto rojo), a partir de los cuales parten todos los casos ([Cowling y cols., 2015](#)).



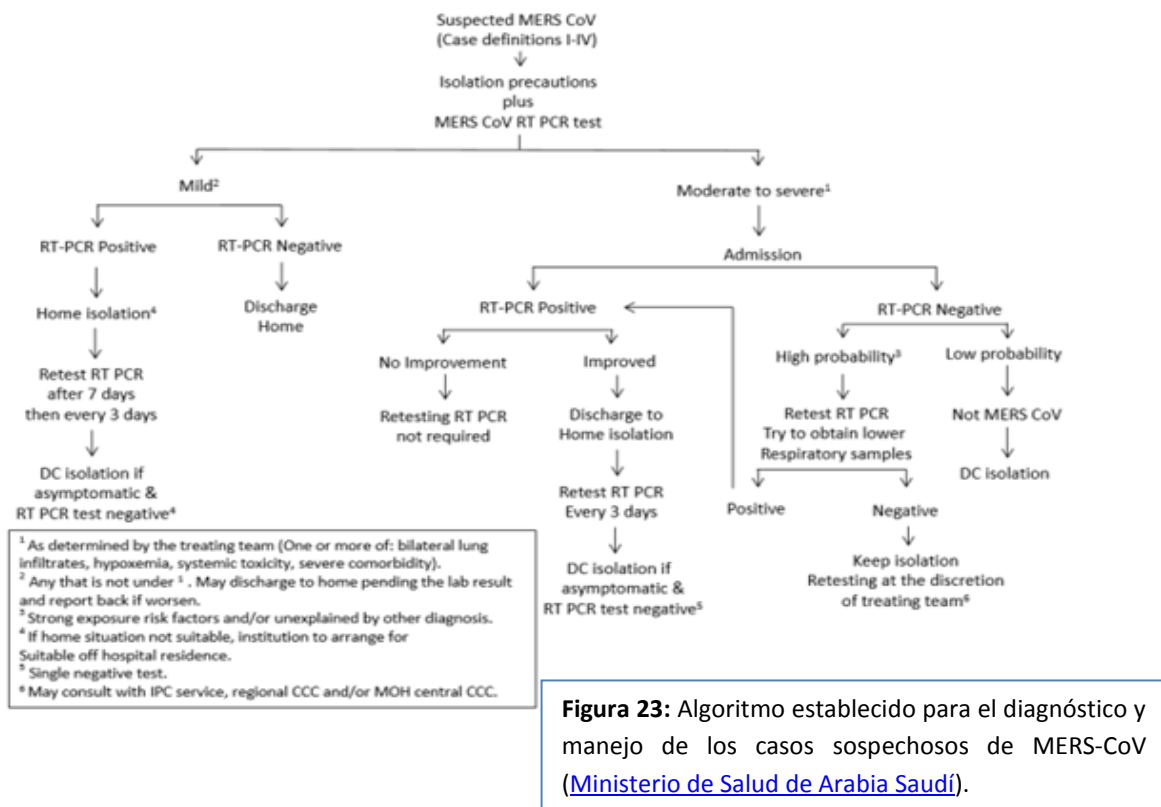
El brote ocurrido en Corea del Sur, por sus características y número de afectados, es el más importante ocurrido hasta la fecha. El resto de casos que han surgido de infección por el virus del MERS-CoV han sido o bien casos aislados relacionados con un contagio directo por contacto con dromedarios, o bien brotes de extensión reducida, aunque prolongados en el tiempo, normalmente en la misma familia del paciente, o en el centro hospitalario donde se le haya tratado. El último brote documentado del virus hasta la fecha, en Buraydah (Arabia Saudí), ha sido de este tipo. La OMS ha confirmado, entre el 22 de febrero y el 12 de marzo de 2016, un total de 23 casos de MERS, incluyendo 7 muertes, procedentes del hospital de la ciudad, siendo solo 5 de los casos primarios, y el resto de los contagios habiendo tenido lugar en el hospital. El Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí, por su parte ha documentado 35 casos relacionados con el brote de Buraydah, siendo de estos 9 casos primarios y 23 secundarios. Desde el 1 de enero de 2016, se han dado 99 casos de MERS en Arabia Saudí, de los cuales solo 34 se han debido a un contagio secundario ([Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí, 2016](#)) ([CIDRAP, 2016](#)).

6.5. Métodos de detección y diagnóstico

Los métodos de diagnóstico y la detección de los casos, al igual que en el caso del virus SARS-CoV, están protocolizados y estandarizados de forma mundial. Estos protocolos comenzaron a elaborarse por la OMS en conjunto con los países del Golfo Pérsico y algunos de los otros países con casos en 2013, siendo adoptados por el resto de países, por lo que se podría decir que son universales ([OMS, 2014](#)).

Los casos en los que se debe comenzar a sospechar que haya una infección por el virus MERS-CoV son aquellos en los que sea una persona con una enfermedad febril respiratoria aguda, con evidencia clínica, radiológica o histopatológica de enfermedad pulmonar parenquimatosa, que tenga un historial de viaje a la Península Arábiga o países vecinos en los 14 días anteriores al inicio de la sintomatología, y cuya enfermedad no tenga cualquier otra causa conocida. Además, también debe sospecharse de una persona que tenga una enfermedad febril

respiratoria aguda, y haya tenido contacto estrecho con un caso confirmado de infección por el virus MERS-CoV, o bien en cualquier “cluster” hospitalario de infección respiratoria aguda grave sin causa que lo justifique. Un caso será confirmado siempre que cumpla todas esas características y el diagnóstico sea corroborado por un resultado positivo de una prueba de laboratorio, ya sea por PCR o por demostración de anticuerpos específicos (Figura 23). En el caso de que estas pruebas no puedan realizarse, o bien los resultados no sean concluyentes, se considerará el caso como probable ([Ponencia de Alertas de Salud Pública y Planes de Preparación y Respuesta, 2015](#)).



Una de las pruebas de la laboratorio que se pueden realizar para confirmar la infección es la RT-PCR, en la que se detecta el ARN viral en muestras del tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado endotraqueal o fluido de lavado broncoalveolar) de los pacientes afectados, detectándose al menos dos genes diana. Las muestras nasofaríngeas no son tan fiables como las del tracto respiratorio inferior, por lo que sólo se emplean en el caso de que sea imposible tomar las otras muestras ([Kapoor y cols., 2014](#)). Como genes diana se suelen emplear genes específicos de los coronavirus y que presenten gran variabilidad según el serotipo, como los genes que codifican para la espícula o la nucleocápside; en la actualidad se usan rutinariamente como diana las regiones ORF1ab y upE del ORF5 ([Hoteit y cols., 2016](#)).

Otra opción es la confirmación por seroconversión, para lo que se necesitan dos muestras de la sangre del paciente, tomadas con al menos 14 días de diferencia, a las que se aplica un

inmunoensayo y un test de neutralización ([OMS, 2015](#)). Para realizar el inmunoensayo se puede emplear la técnica de ELISA, para el cual ya hay test comerciales que permiten la detección de las IgG producidas frente a la S1 del MERS-CoV, o bien la de IFA, que también se encuentra comercializado y permite la detección de IgM, mediante previa eliminación de las IgG para evitar interferencias ([Corman y cols., 2016](#)). En el caso del ensayo de neutralización, lo que se observa es la reacción de los anticuerpos del suero del paciente ante la adición de virus de MERS-CoV, generalmente formando aglomerados que alteren la densidad óptica ([Meyer y cols., 2014](#)).

También sería posible la confirmación del virus como causa de la infección aislando el virus en cultivos celulares, como los de células Caco-2 (células de carcinoma de colon humano) ([Corman y cols., 2016](#)). Además, puede inducirse la enfermedad en modelos animales, empleando animales susceptibles de forma natural a la infección, como los macacos Rhesus, los titís o los propios camellos y dromedarios ([Uyeki y cols., 2016](#)), u otros modificados genéticamente para que sean susceptibles a la infección, como ratones modificados empleando vectores adenovirales para que sean capaces de expresar los receptores humanos DPP4, entre otros ([Zhao y cols., 2014](#)). Estas técnicas no son prácticas a la hora de diagnosticar un caso, ya que tardan demasiado tiempo en dar resultados, lo que podría poner en peligro la vida del paciente, además de que son mucho más caras y complejas, por lo que su uso se reduce a la investigación.

6.6. Medidas de tratamiento, control y prevención

Una vez que se confirme el caso de MERS-CoV, debe realizarse una doble labor por parte de los servicios hospitalarios, tratando al enfermo y evitando que el virus se transmita al resto de enfermos de la unidad. Debido a la inexistencia de medicamentos específicos para erradicar al virus, el tratamiento de los pacientes será, principalmente, sintomático, empleando técnicas como la oxigenoterapia, en caso de tener disnea o hipooxemia; reposición de fluidos, en caso de presentar IRAS (Infección Respiratoria Aguda Severa); monitorización de las constantes,... siempre dependiendo de la gravedad e idiosincrasia particular del paciente ([OMS, 2015](#)).

Con respecto al tratamiento farmacológico, además de los empleados para tratar las comorbilidades de los pacientes o antibióticos para tratar posibles coinfecciones, se han utilizado pocos medicamentos hasta la fecha. La ribavirina ha sido el agente terapéutico más empleado, solo o en combinación con los distintos interferones alfa 2-a ([Omrani y cols., 2014](#)), alfa 2-b o beta 1-a, o incluso con inhibidores de la proteasa del virus VIH, como lopinavir o ritonavir, observándose resultados variables, aunque mejora la supervivencia de forma general ([Zumla y cols. 2016](#)). El uso de corticosteroides, al igual que en el caso del SARS-CoV, no sólo

no está recomendado, sino que puede agravar el estado del paciente en caso de presentar una IRAS. Además de esto, y a pesar de no estar recogido por ningún protocolo, en ciertos casos refractarios al tratamiento con antivirales, se ha estado usando plasma de pacientes en estado de convalecencia. Aunque ciertos estudios documentan su eficacia, lo cierto es que las evidencias de su utilidad son insuficientes para ser establecido como tratamiento ([Chong y cols., 2015](#)).

Al mismo tiempo que se trata a los enfermos se deben poner en marcha medidas para evitar el contagio y la propagación del virus. Desde la OMS, el CDC y otros organismos sanitarios de referencia mundial se han estandarizado una serie de protocolos desarrollando las medidas a poner en marcha ante la aparición de casos, que engloban las precauciones estándar a la hora de tratar enfermedades infecciosas, las precauciones de contacto y precauciones de transmisión por aerosoles. Entre estas medidas se pueden destacar el aislamiento de los pacientes sospechosos en habitaciones individuales con presión negativa, la indumentaria del personal sanitario según sea un proceso que pueda o no generar aerosoles (Figura 24), los procedimientos de limpieza a la hora de desinfectar las estancias y el material empleados por el enfermo, la forma de tratar los residuos... ([Ponencia de Alertas de Salud Pública y Planes de Preparación y Respuesta, 2015](#)) ([OMS, 2015](#))

Figura 24: Personal sanitario llevando la indumentaria protectora recomendada para llevar a cabo procedimientos en los que se puedan producir aerosoles durante el brote de Corea del Sur de junio de 2015.



6.7. Perspectivas actuales

Nuevos tratamientos

El MERS, pese al bajo número de personas infectadas a lo largo de los cinco años que han pasado desde la aparición del primer caso, aún es noticia debido a la gravedad de los síntomas que provoca y al hecho de que aún no exista una forma eficaz de erradicar la infección o de, al menos, evitar padecerla.

Numerosas líneas de investigación en la actualidad buscan un tratamiento que elimine la infección por el MERS-CoV, ya sea con medicamentos ya comercializados y empleados para otras enfermedades, o bien buscando nuevas dianas terapéuticas más específicas del virus. Además de los ya empleados en los brotes, como el lopinavir-ritonavir, el interferón y la ribavirina, con actividad comprobada tanto *in vivo* como *in vitro* ([Chan y cols., 2015](#)), otros

medicamentos previamente utilizados en otras patologías han demostrado su eficacia frente al virus MERS-CoV. Entre ellos se encuentran el ácido micofenólico, que inhibe la síntesis de ADN, la ciclosporina y otros inmunosupresores, como el imatinib o el everolimus, que ponen trabas a la replicación viral, el mesilato de camostato en combinación de la catepsina, que actúan sobre las proteasas del hospedador, la clorpromazina, ouabaina y cloroquina, que inhiben la endocitosis ([Zumla y cols., 2016](#)), la teicoplanina, que inhibe la entrada del virus en la célula ([Zhou y cols., 2016](#)), o incluso la nitazoxanida, un antiparasitario con una marcada actividad inhibitoria sobre el virus y de eficacia *in vitro* contrastada ([Rossignol, 2016](#)).

Para minimizar los efectos adversos y maximizar la eficacia, se están desarrollando fármacos que actúen sobre las etapas del ciclo replicativo del virus de forma más específica. Basándose en los estudios ya hechos sobre el SARS-CoV (ap. 5.6), los investigadores han tratado de buscar fármacos que actúen sobre las mismas dianas terapéuticas previamente investigadas, pero empleando tecnologías que entonces no estaban tan plenamente desarrolladas como en la actualidad, principalmente los anticuerpos. Por ejemplo, las proteasas PLpro y 3C-like, se han caracterizado en detalle para buscar los puntos concretos hacia los que dirigir los anticuerpos ([Wu y cols., 2015](#)), o para diseñar péptidos que puedan inhibirlas mimetizando a sus ligandos naturales ([St John y cols., 2015](#)). Sin embargo, el principal objetivo de los investigadores es buscar inhibir directamente la entrada del virus y el daño celular, por lo que la mayoría de estudios se centran en inhibir la unión de la espícula con su receptor, el receptor DPP4 o CD26. Esta proteína, principalmente la subunidad S, presenta múltiples epítomos sobre los que diseñar anticuerpos, permitiendo la posibilidad de administrar más de un anticuerpo al mismo paciente para minimizar la aparición de resistencias y maximizar la eficacia. Se han obtenido buenos resultados obtenidos en algunos como los anticuerpos REGN3051 y el REGN3048, administrados de forma conjunta ([Pascal y cols., 2015](#)), el 3B11-N ([Johnson y cols., 2016](#)), el LCA60, de forma profiláctica y tras la exposición ([Corti y cols., 2015](#)). Sin embargo, ninguno de estos se ha ensayado aún en seres humanos.

Desarrollo de vacunas

Para el desarrollo de vacunas frente al virus MERS-CoV se están utilizando diferentes estrategias, de forma similar a lo ocurrido con el SARS-CoV (apartado 5.7). La proteína más empleada para generar la respuesta inmunitaria, por su potencial inmunogénico y su función mediadora para que el virus entre en la célula, va a ser la de la espícula, ya sea al completo o solo la subunidad S1 ([Perlman Vijay, 2016](#)). Entre los ejemplos de vacunas en desarrollo se encuentran vacunas de tipo subunidad que mimetizan el RBD, administradas por vía parenteral ([Lan y cols., 2015](#)) o intranasal ([Ma y cols. 2014](#)), las vacunas que emplean un vector viral,

como el virus Ankara, para la expresión de la espícula ([Song y cols., 2013](#)), las vacunas de ADN desnudo con la información genética que codifica para la espícula ([Muthumani y cols., 2015](#)), vacunas vivas atenuadas...

Además de la vacunación humana, la existencia de un hospedador intermediario, como es el dromedario, posibilita la vacunación veterinaria. Se han realizado algunos estudios, pero la alta prevalencia del virus MERS-CoV en los animales, la gran amplitud del territorio y el hecho de que la presencia del virus no ponga en riesgo la vida de los animales infectados hacen que ésta no sea la estrategia más afortunada para intentar frenar la aparición de nuevos casos ([Modjarrad, 2016](#)).

Potencial pandémico

Aunque hasta la fecha no haya surgido ningún brote de MERS de especial gravedad, las autoridades mundiales, y en especial la de Arabia Saudí, siguen prestando especial atención a cualquier nuevo caso de infección con el virus. La OMS publica mensualmente un informe con la actualización estadística sobre nuevos casos del virus, mientras que Arabia Saudí lo publica diariamente. Además, las instituciones han llevado campañas intensivas de información en las zonas afectadas con el objetivo de concienciar a la población acerca de las medidas a tomar para evitar el contagio, como la adecuada higiene de manos, el uso de mascarillas, evitar el consumo de leche de dromedario sin pasteurizar, limitar el contacto con los dromedarios... Sin embargo, parecen no haber tenido la difusión adecuada, ya que entre la población sigue habiendo mucho desconocimiento sobre el virus y sus presentaciones clínicas, y pocos toman medidas para evitar el contagio. ([Al-Mohrej y cols., 2015](#)).

Figura 25: Dos peregrinas ataviadas con mascarillas para protegerse frente a un posible contagio de MERS-CoV durante el Hajj.



Una fuente de preocupación hacia el virus y su propagación mundial es la peregrinación a la Meca o Hajj, evento anual en Arabia Saudí que concentra a millones de musulmanes procedentes de todo el mundo y que podría resultar en un contagio masivo de MERS y aparición de casos por todo el globo ([Al-Tawfig y cols., 2014](#)). Por ello, se han tomado medidas especiales de control tanto a la llegada como a la partida de los peregrinos por parte de los distintos gobiernos implicados, y en especial Arabia Saudí recomienda no viajar a los miembros de los distintos grupos con más riesgo de sufrir complicaciones de la enfermedad, como los

ancianos o los pacientes con enfermedades basales ([Technical supervisory committee for hospitals and primary care centers during Hajj, 2015](#)). Estas medidas específicas, unidas a las habituales para evitar el contagio (Figura 25), han mostrado su efectividad y hasta la fecha no ha surgido ningún brote epidémico, pero eso no significa que no pueda surgir en un futuro, por lo que debe mantenerse la vigilancia, puesto que las consecuencias pueden ser letales.

7. Conclusiones

Nuevas enfermedades infecciosas han surgido esporádicamente desde el inicio de la historia de la Humanidad. En la actualidad, las condiciones económicas, sociales, y principalmente ecológicas, son las propicias para que esta frecuencia de aparición aumente, o cambie peligrosamente el patrón de las enfermedades ya existentes.

Las infecciones por los coronavirus, una familia de virus que hasta muy recientemente solo eran conocidos por causar enfermedades benignas en animales, son un ejemplo de infecciones emergentes. Los virus del SARS-CoV y del MERS-CoV, por su virulencia y las repercusiones que han tenido sus brotes, son considerados los miembros más representativos de esta familia. Aunque ambos han tenido un impacto sanitario menor a lo que se preveía inicialmente, han aportado una serie de lecciones sobre cómo afrontar con garantías una enfermedad potencialmente mortal infecciosa que no se sabe cómo tratar y cómo evitar el contagio:

- La colaboración entre la OMS y los distintos países afectados por el brote es imprescindible, con un flujo de información fluida que permita conocer todos los casos confirmados de la infección en todo momento y las características de esos casos para poder establecer patrones sobre los cuales guiar la prevención y tratamiento.
- Establecimiento de una serie de claras guías clínicas que permitan estandarizar el tratamiento y la profilaxis en todos los territorios es absolutamente vital para contener los posibles brotes infecciosos.
- Debe fomentarse la investigación, incluso mientras el brote esté activo, ya que cualquier información que se pueda obtener sobre el agente etiológico puede significar una gran diferencia en el desarrollo posterior de la epidemia.
- Es muy conveniente la puesta en marcha de labores de difusión de información sobre las enfermedades en cuestión entre la población, para que se puedan tomar medidas preventivas eficaces de forma general que minimicen la transmisión y que sean capaces de identificar los síntomas.
- Es imprescindible la colaboración de la población, siguiendo las recomendaciones dadas por los diferentes organismos para minimizar la expansión de la enfermedad.

La erradicación del SARS y la, por el momento, mínima expansión del MERS son resultados muy positivos a esta nueva forma multidisciplinar de enfocar el control de las enfermedades infecciosas, por lo que estas directrices deberían tenerse en cuenta a la hora de afrontar la aparición de nuevas infecciones emergentes.

8. Bibliografía

- Alagaili A, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff S, de Wit E et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*. 2014; 5(2): e00884-14-e00884-14.
- Al-Mohrej O, Al-Shirian S, Al-Otaibi S, Tamim H, Masuadi E, Fakhoury H. Is the Saudi public aware of Middle East respiratory syndrome?. *J Infect Public Health*. 2016; 9(3): 259-266.
- Alshahafi A, Cheng A. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015. *Int J Infect Dis*. 2016; 45: 1-4.
- Al-Tawfiq J, Omrani A, Memish Z. Middle East respiratory syndrome coronavirus: current situation and travel-associated concerns. *Front Med*. 2016; 13: 87-93.
- Al-Tawfiq J, Zumla A, Memish Z. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel Med Infect Dis*. 2014; 12(5): 422-428.
- Amici C, Di Caro A, Ciucci A, Chiappa L, Castilletti C, Martella V et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther*. 2006; 11(8): 1021-1030
- Arwadi MA, Alraddadi B, Basler C, Azhar E, Abuelzein E, Sindy A et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission in extended family, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(8). Doi: 10.3201/eid2208.152015
- Assiri A, Al-Tawfiq J, Al-Rabeeh A, Al-Rabiah F, Al-Hajjar S, Al-Barrak A et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(9): 752-761.
- Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-Coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res*. 2015; 115: 21-38.
- Bin SY, Heo JY, Song MS, Lee J, Kim EH, Park SJ et al. Environmental contamination and viral shedding in MERS patients during MERS-CoV outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(6): 755-760.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289(21): 2801-2809.

- Cabeça TK, Carraro E, Watanabe A, Granato C, Bellei N. Infections with human coronaviruses NL63 and OC43 among hospitalized and outpatient individuals in São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(5): 693–694.
- Chan J, Yao Y, Yeung M, Deng W, Bao L, Jia L et al. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015; 212(12): 1904-1913.
- Chen CY, Chang CK, Chang YW, Sue SC, Bai HI, Rieng L. Structure of the SARS coronavirus nucleocapsid protein RNA-binding dimerization domain suggests a mechanism for helical packaging of viral RNA. *J Mol Biol*. 2007; 368(4): 1075-1086.
- Chong Y, Song J, Seo Y, Choi J, Shin H. Antiviral treatment guidelines for Middle East respiratory syndrome. *Infect Chemother*. 2015; 47(3): 212.
- CIDRAP. MERS-CoV. University of Minnesota. <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/mers-cov> (último acceso 29 mayo 2016)
- Corman V, Albarrak A, Omrani A, Albarrak M, Farah M, Almasri M et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): 477–483
- Corti D, Zhao J, Pedotti M, Simonelli L, Agnihothram S, Fett C et al. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(33): 10473-10478.
- Cowling BJ, Park M, Fang VJ, Wu P, Leung GM, Wu JT. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20(25): 7-13.
- Dare RK, Fry AM, Chittaganpitch M, Sawanpanyalert P, Olsen SJ, Erdman DD. Human coronavirus infections in rural Thailand: A comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *J Infect Dis*. 2007; 196: 1321–1328.
- de Groot RJ, Baker SC, Baric R, Enjuanes L, Gorbalenya AE, Holmes KV et al. Family Coronaviridae. En: King A, Adams M, Cartens E, Lefkowitz E, editores. *Virus Taxonomy*; 9th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, EEUU: Academic Press (Elsevier); 2012. p. 806–828
- Demurtas OC, Massa S, Illiano E, De Martinis D, Chan PK, Di Bonito P et al. Antigen production in plant to tackle infectious diseases flare up: The case of SARS. *Front Plant Sci*. 2016; 7: 54.
- Domínguez SR, Shrivastava S, Berglund A, Qian Z, Góes LGB, Halpin RA, et al. Isolation, propagation, genome analysis and epidemiology of HKU1 betacoronaviruses. *J Gen Virol*. 2014; 95: 836–848.

- ECDC. Coronavirus infections. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx> (último acceso 29 mayo 2016)
- Escriou N, Callendret B, Lorin V, Combredet C, Marianneau P, Février M, et al. Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. *Virology*. 2014; 452-453: 32-41.
- Feldmann H, Czub M, Jones S, Dick D, Garbutt M, Grolla A et al. Emerging and re-emerging infectious diseases. *Med Microbiol Immunol*. 2002; 191: 63-74
- Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11: 836–848.
- Guan Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 2003; 302(5643): 276-278.
- Gurjar RS, Gulley SL, van Ginkel FW. Cell-mediated immune responses in the head-associated lymphoid tissues induced to a live attenuated avian coronavirus vaccine. *Dev Comp Immunol*. 2013; 41: 715-722.
- Gutiérrez C, Tejedor-Junco M, González M, Lattwein E, Renneker S. Presence of antibodies but no evidence for circulation of MERS-CoV in dromedaries on the Canary Islands, 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20(37). Doi: 10.2807/1560-7917
- Hoteit R, Shammaa D, Mahfouz R. Use of the human coronavirus 2012 (MERS) geneSig kit for MERS-CoV detection. *Gene Rep*. 2016; 4: 67-69.
- Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu Q et al. Human coronavirus HKU1 spike protein uses O -acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol*. 2015; 89(14): 7202-7213.
- Johnson R, Bagci U, Keith L, Tang X, Mollura D, Zeitlin L et al. 3B11-N, a monoclonal antibody against MERS-CoV, reduces lung pathology in Rhesus monkeys following intratracheal inoculation of MERS-CoV Jordan-n3/2012. *Virology*. 2016; 490: 49-58.
- Kapoor M, Pringle K, Kumar A, Dearth S, Liu L, Lovchik J et al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of Middle East respiratory syndrome coronavirus to the United States. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(11): 1511-1518.
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(1): 264-268

- Konno H, Wakabayashi M, Takanuma D, Saito Y, Akaji K. Design and synthesis of a series of serine derivatives as small molecule inhibitors of the SARS coronavirus 3CL protease. *Bioorg Med Chem*. 2016; 24(6): 1241-1254.
- Koplan J, Butler-Jones D, Tsang T, Yu W. Public Health lessons from severe acute respiratory syndrome a decade later. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(6): 861-863.
- Kumaky Y, Day CW, Wandersee MK, Schow BP, Madsen JS, Grant D et al. Interferon alfacon 1 inhibits SARS-CoV infection in human bronchial epithelial Calu-3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 371(1): 110-113.
- Lan J, Yao Y, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W et al. Recombinant receptor binding domain protein induces partial protective immunity in Rhesus macaques against Middle East respiratory syndrome coronavirus challenge. *EBioMedicine*. 2015; 2(10): 1438-1446.
- Lau SK, Che XY, Woo PC, Wong BH, Cheng VC, Woo GK. SARS coronavirus detection methods. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(7): 1108-1111.
- Lim WS, Anderson SR, Read RC. Hospital management of adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) if SARS re-emerges—updated 10 February 2004. *J Infect*. 2004; 49(1): 1-7
- Lipkin WI. The changing face of pathogen discovery and surveillance. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(2): 133-141.
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003; 290(24): 3222-3228.
- Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and beyond. *Trends Microbiol*. 2015; 23(8): 468-478.
- Lu L, Liu Q, Du L, Jiang S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread. *Microbes Infect*. 2013; 15(8-9): 625-629.
- Ma C, Li Y, Wang L, Zhao G, Tao X, Tseng C et al. Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: Implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine*. 2014; 32(18): 2100-2108.
- Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011; 48(5-6): 217–249.
- Martin J, Louder M, Holman L, Gordon I, Enama M, Larkin B et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008; 26(50): 6338-6343.

- Menachery VD, Yount BL, Sims AC, Debbink K, Agnihothram SS, Gralinski LE et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(11): 3048-3053.
- Meyer B, Müller M, Corman V, Reusken C, Ritz D, Godeke G et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(4): 552-559.
- Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí. Health Guidelines. Command and Control Center <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/InformationCenter/Pages/default.aspx> (último acceso 1 junio 2016)
- Modjarrad K. MERS-CoV vaccine candidates in development: The current landscape. *Vaccine*. 2016; 34: 2982-2987.
- Muthumani K, Falzarano D, Reuschel E, Tingey C, Flingai S, Villarreal D et al. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2015; 7(301): 301ra132-301ra132.
- Normille D. Understanding the enemy. *Science*. 2013; 339: 1269-1273.
- Omrani A, Saad M, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos A et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(11): 1090-1095.
- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el Mundo. 2003
- Pascal K, Coleman C, Mujica A, Kamat V, Badithe A, Fairhurst J et al. Pre- and postexposure efficacy of fully human antibodies against spike protein in a novel humanized mouse model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(28): 8738-8743.
- Patz JA, Githeko AK, McCarty JP, Hussein S, Confalonieri U, de Wet. Climate change and infectious diseases. En: McMichael AJ, editor. *Climate Change and Human Health*. Ginebra: WHO; 2003: 103-133
- Perlman S, Dandekar AA: Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(12): 917-927.
- Perlman S, Vijay R. Middle East respiratory syndrome vaccines. *Int J Infect Dis*. 2016; 7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.008.
- Pervushin K, Tan E, Parthasarathy K, Lin X, Jiang F, Yu D et al. Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS Pathog*. 2009; 5(7). doi: 10.1371/journal.ppat.1000511
- Ponencia de Alertas de Salud Pública y Planes de Preparación y Respuesta. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (MERS-CoV) Centro de

Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de la Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 11.02.2015. Versión actualizada a 11 de febrero de 2015

- Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. Antiviral strategies against human coronaviruses. *Infect Disord Drug Targets*. 2007; 7(1): 59-66.
- Raj V, Mou H, Smits S, Dekkers D, Müller M, Dijkman R et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013; 495: 251-254.
- Reguera J, Mudgal G, Santiago C, Casanovas J. A structural view of coronavirus–receptor interactions. *Virus Res*. 2014; 194: 3-15.
- Richardson SE, Tellier R, Mahony J. The Laboratory Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome: Emerging Laboratory Tests for an Emerging Pathogen. *Clin Biochem Rev*. 2004; 25(2): 133-142.
- Rodríguez Ferri EF (editor). Lo que usted debe saber sobre las infecciones emergentes y enfermedades nuevas. De la gripe del pollo a la tuberculosis. Caja España, Obra Social. 2004, León.
- Rossignol J. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016; 9(3): 227-230.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003; 300(5624): 1394-1399.
- Senga M, Arabi Y, Fowler R. Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Public Health*. 2016. Doi: 10.1007/s11684-016-0430-6.
- Shehata M, Gomaa M, Ali M, Kayali G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review. *Front J Med*. 2016.
- Song F, Fux R, Provacía L, Volz A, Eickmann M, Becker S et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein delivered by modified vaccinia virus Ankara efficiently induces virus-neutralizing antibodies. *J Virol*. 2013; 87(21): 11950-11954.
- St. John S, Tomar S, Stauffer S, Mesecar A. Targeting zoonotic viruses: Structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4—The likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS). *Bioorg Med Chem*. 2015; 23(17): 6036-6048.
- Stockman L, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med*. 2006; 3(9). Doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.

- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai A, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6): 490-502
- Technical supervisory committee for hospitals and primary care centers during Hajj. A pocket guide for clinicians during Hajj. 6th ed. Arabia Saudí: Ministerio de Salud de Arabia Saudí; 2015.
- Uyeki T, Erlandson K, Korch G, O'Hara M, Wathen M, Hu-Primmer J et al. Development of medical countermeasures to Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(7).
- Van der Brand JMA, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Pathol* 2015; 235: 175–184
- Wang LF, Cowled C. Bats and viruses: a new frontier of emerging infectious diseases. 1st ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2015.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected. Interim guidance, July 2015. En: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/en/ [Acceso el 19 mayo 2016]
- World Health Organization. Communicable disease surveillance and response. Severe acute respiratory syndrome (SARS): status of the outbreak and lessons for the immediate future. May 20, 2003.:1-10
- World Health Organization. Emerging diseases. Disponible en: http://www.who.int/topics/emerging_diseases/en/ (último acceso 4 junio 2016)
- World Health Organization. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of novel coronavirus (nCoV) infection: interim guidance, 6 May. 2003. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/IPCNCoVguidance_06May13.pdf?ua=1. [Acceso el 10 mayo 2016]
- World Health Organization. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. Interim guidance, 4 June 2015. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/ipc-mers-cov/en/ [Acceso el 16 mayo 2016]
- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus. Case definition for reporting to WHO. Interim case definition, 14 julio 2015. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/ [Acceso el 18 mayo 2016]

- Wu A, Wang Y, Zeng C, Huang X, Xu S, Su C et al. Prediction and biochemical analysis of putative cleavage sites of the 3C-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virus Res.* 2015; 208: 56-65.
- Wu C, Jan J, Chen C, Hsieh H, Hwang D, Liu H et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(7): 2693-2696.
- Wu Z, Yang L, Ren X, Zhang J, Yang F, Zhang S, Jin Q. ORF8-Related genetic evidence for chinese horseshoe bats as the source of human severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2016;213 (4): 579-583
- Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram S, Fett C, Zhao J et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(13): 4970-4975.
- Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016; 291(17): 9218-9232.
- Zhu X, Liu Q, Du L, Lu L, Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J Thorac Dis.* 2013; Suppl 2:S142-148.
- Zumla A, Chan J, Azhar E, Hui D, Yuen K. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(5): 327-347.