



Editorial

El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio



The Middle East respiratory syndrome coronavirus

Jordi Reina^{a,*} y Núria Reina^b^a Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España^b Facultad de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

El coronavirus (CoV) causante del *Middle East respiratory syndrome* (MERS, «síndrome respiratorio de Oriente Medio») es el primer CoV humano que pertenece taxonómicamente al linaje C del género *Betacoronavirus* dentro de la familia *Coronaviridae*^{1,2}. Antes de su descripción solo se conocían en este linaje 2 CoV detectados en murciélagos salvajes africanos^{3–5}. Este nuevo CoV tiene como reservorio natural a varias especies de murciélagos salvajes, detectándose en las heces de estos hasta en el 25% de los ejemplares estudiados^{4,5}. Este reservorio es el mismo que utiliza no solo el MERS-CoV, sino el anterior, el *severe acute respiratory syndrome* (SARS «síndrome respiratorio agudo grave») y otros muchos CoV todavía sin reconocida capacidad infectiva humana^{6,7}.

Desde su primera detección en septiembre de 2012, en un paciente procedente de Arabia Saudí que murió de una neumonía grave y fallo multiorgánico, el MERS-CoV ha causado ya más de 1.500 casos, presentando una mortalidad media cercana al 40%^{7–10}. Todos los casos primarios están epidemiológicamente relacionados con los países de Oriente Medio, en donde permanece como infección endémica. Esta zona geográfica, que está formada por 18 países y múltiples grupos étnicos, presenta costumbres y relación directa con los camellos, que parecen ser el huésped intermediario o amplificador. La epidemia se ha extendido de forma secundaria a diferentes países de Europa, África, Asia y EE. UU., pero siempre tras el contacto con un caso de la zona afectada^{7–10}. También, a partir de este foco original, se ha producido un importante brote en Corea del Sur con más de 180 casos, que fue controlado epidemiológicamente¹¹.

Como si la naturaleza fuera cíclica, en la primera década del nuevo milenio (siglo XXI) el mundo sufrió una epidemia respiratoria causada por un nuevo CoV, el SARS-CoV^{6,7}. En la segunda década reaparece un nuevo CoV (MERS-CoV), con un comportamiento patológico muy parecido, aunque con una mortalidad superior. Ambos virus son muy similares en su origen, procedencia de los reservorios animales (murciélagos), utilización de huéspedes intermediarios y en su capacidad para cruzar las barreras interespecies e infectar al ser humano⁷. Al igual que pasó con el SARS-CoV,

el MERS-CoV se considera una gran amenaza para la salud pública mundial, ya que podría convertirse en un potencial virus pandémico, ya que posee la capacidad para transmitirse de persona a persona y no se dispone actualmente de medidas terapéuticas efectivas. La OMS lo designó en 2014 como el cuarto jinete del apocalipsis, tras los virus gripales aviares A(H5N1) y A(H7N9) y el virus del ebola, considerando su elevada mortalidad (30–50%), capacidad de transmisión humana y escasas medidas terapéuticas disponibles, pudiendo acabar, en el caso de convertirse en fenómenos pandémicos, con una parte importante de la población mundial¹².

La persistencia de la epidemia actual se cree que es debida a la existencia de una transmisión continua entre animales y personas a partir de, por lo menos, un tipo de reservorio animal que está frecuentemente en contacto con las personas de la zona geográfica epidémica. Esta epidemia se ve esporádicamente ampliada por una transmisión no mantenida entre personas que se presenta como brotes asociados a los cuidadores de salud (hospitales) y a los contactos intrafamiliares^{8,13}.

La mayoría de las infecciones humanas se han asociado al contacto directo con camellos y dromedarios (25% infección primaria) o con otros pacientes previamente infectados por el MERS-CoV (45% infección secundaria), aunque todavía existe un grupo importante de pacientes en los que no se ha podido establecer ninguna relación con estas 2 fuentes de infección. Hasta la fecha no se ha descrito ningún caso de transmisión vertical ni neonatal^{7,13,14}.

A partir de los más de 700 casos iniciales confirmados de MERS-CoV se ha observado que el 63,5% de los infectados son varones (la relación hombre:mujer oscila entre 2,8:1 y 3,3:1), presentando una edad media de 47 años (límites 9 meses–94 años); se han descrito muy pocos casos en menores de 15 años^{7–9}. El período medio de incubación de la infección se ha estimado en 5,2 días (límites 1,9–14,7 días); el 95% de los pacientes presentan síntomas clínicos antes del día 12. El intervalo de serie, que representa el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas de un caso y la aparición de los síntomas de un contacto, se ha estimado en unos 7,6 días (límites 2,5–23,1 días), siendo inferior a 19 días en el 95% de todos los casos. La tasa de transmisión primaria (R_0) se ha establecido entre 2 y 6,7 en los brotes hospitalarios y casos secundarios; entre los contactos intrafamiliares se ha estimado una transmisibilidad del 4%^{14,15,16}. El tiempo medio que transcurre

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

entre el inicio de los síntomas y el fallecimiento es de unos 23,7 días (límites 22-25,3)^{15,16}. La epidemia parece presentar una cierta distribución estacional, predominando entre los meses de abril y mayo (primavera), y podría asociarse a la época del nacimiento y cría de los nuevos camellos^{7,9}.

Los primeros casos descritos se presentaron como neumonías graves con dificultad respiratoria y manifestaciones extrapulmonares. Los síntomas iniciales son inespecíficos y corresponden a fiebre o febrícula, escalofríos, faringitis, tos no productiva y disnea. En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 3-4 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una de las principales manifestaciones extrapulmonares es la insuficiencia renal aguda, que se presenta en cerca del 50% de los pacientes con infección por el MERS-CoV y aparece a los 10 días del inicio del proceso, y que comporta la necesidad de un trasplante renal en más del 15% de los casos¹⁴⁻¹⁹. Esta afectación renal grave es una característica clínica única o muy específica de la infección por el MERS-CoV, ya que en la epidemia del SARS solo el 6,7% de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal y únicamente un 5% precisó trasplante renal^{6,7}. La presencia del virus en la orina podría implicar la participación directa de este en la afectación renal, aunque se postula que los problemas de hipoxia sistémica son la principal causa^{18,19}.

El 25% de los pacientes con MERS-CoV presentan síntomas intestinales; así, del 6 al 25% de los casos graves sufren diarrea, náuseas y vómitos. Se ha podido detectar la presencia del virus en las heces, pero no hay datos concluyentes sobre su significado y posible ruta de diseminación^{15,17}.

La mayoría (62%) de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (96%). Las principales comorbilidades detectadas han sido: diabetes (68%), enfermedad crónica renal (49%), hipertensión (34%), enfermedad cardíaca crónica (28%) y enfermedad pulmonar crónica (26%). El tabaquismo y la obesidad se han observado en el 23 y el 17% de los casos, respectivamente. Aunque la tasa media de letalidad es del 40%, los valores más elevados se han observado en los varones de más de 50 años con comorbilidades múltiples^{6,7,18,19}.

Los estudios epidemiológicos realizados en el entorno de los brotes familiares y hospitalarios han demostrado la existencia de casos totalmente asintomáticos o con sintomatología poco evidente que fuera del brote no se hubieran comunicado. La mayoría de los casos asintomáticos son jóvenes, niños y mujeres sanas cuidadoras sanitarias (27%)^{7,20,21}. Por lo tanto, parece evidente que los casos descritos hasta el momento solo se corresponden con los casos graves y complicados que requieren hospitalización; muy probablemente el número de personas infectadas por el MERS-CoV es muy superior de acuerdo con los datos de seroprevalencia e infección asintomática (entre el 1,1 y el 3,6% de la población sana)^{6,7}, estando la epidemia mucho más extendida de lo que inicialmente se pudo establecer (endemidad).

Desde el punto de vista epidemiológico se postula que la infección por el MERS-CoV es muy parecida a la observada en el SARS-CoV; es decir, una entidad muy prevalente entre la población general (muchos casos asintomáticos o leves) y pocos casos graves, solo en personas de edad avanzada o inmunodeprimidos⁶⁻⁸. Los estudios serológicos realizados de forma retrospectiva han demostrado que el MERS-CoV no había circulado 2 años antes del primer caso clínico de 2012²². Tampoco se han detectado seropositivos en personas que trabajan en contacto directo con animales, como los de mataderos.

Debido a la aparición súbita o emergencia del MERS-CoV, sin una evidencia definitiva de exposición pasada en la población general, se postula la producción de un nuevo episodio de transmisión interespecies de un virus nuevo de origen animal (evento zoonótico).

De acuerdo con los estudios de concordancia genética realizados en murciélagos, el MERS-CoV podría llevar más de 40 años en este reservorio animal^{23,24}. Debido a que el contacto o la transmisión entre murciélagos y humanos es poco frecuente, debe pensarse en un huésped intermediario que amplifique el proceso infeccioso. Los estudios *in vitro* sobre líneas celulares han mostrado que el MERS-CoV es capaz de replicarse de forma eficiente en células de muchas especies animales, incluyendo camellos, cabras, cerdos, conejos, caballos y civetas^{22,24}.

Para este virus, la capacidad para infectar a las células (tropismo de especie) depende de la expresión en ellas del receptor dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), el cual está bastante conservado y presente en muchas células de los mamíferos²⁵. La glucoproteína S del MERS-CoV es la que se une específicamente al receptor DPP4 que se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales de los seres humanos, incluyendo el pulmón, los riñones, el intestino y el hígado, así como en los linfocitos T. En el pulmón estos receptores se localizan en los neumocitos tipo I y II y macrófagos alveolares que se ubican en las partes más profundas del parénquima pulmonar, determinando dificultad e insuficiencia respiratorias^{7,25}. La destrucción celular alveolar debida a la rápida replicación vírica y la respuesta inmunitaria que induce (cascada de citocinas) determinan el deterioro de la función respiratoria y las manifestaciones sistémicas^{6,7}.

La primera evidencia que apoyaba la presencia de un reservorio animal intermediario para el MERS-CoV surgió al comprobarse la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos en un grupo de camellos autóctonos²⁶. Estudios posteriores confirmaron este hallazgo y la amplia distribución zonal de los camellos infectados no solo en la península arábiga, sino incluso en países africanos, estableciéndose la posibilidad de que fueran los portadores o reservorios asintomáticos para este nuevo virus. Un análisis serológico retrospectivo pudo establecer que entre los años 1983 y 1992 ya había camellos seropositivos en algunas zonas de África y que el virus pudo llegar posteriormente a las zonas actuales a través de sus importaciones^{23,24,26}. Parece confirmarse que el MERS-CoV originalmente procedía de los murciélagos africanos y después cruzó una primera barrera interespecie infectando a los camellos del Cuerno de África, para llegar el virus a los países de la península arábiga en estos huéspedes y, finalmente, cruzar una segunda barrera interespecie e infectar al ser humano^{4,5,7,26}.

Los análisis de detección del genoma del MERS-CoV en diferentes muestras de los camellos seropositivos demostraron su presencia no constante en las secreciones nasales, pero no en las heces^{7,27}. De este modo se estableció la posibilidad de la transmisión aérea mediante gotas desde los camellos infectados a los seres humanos en contacto directo con ellos. La confirmación de la transmisión camello-humano se pudo demostrar de forma definitiva al analizar genéticamente una cepa de MERS-CoV procedente de un paciente con neumonía grave y la procedente del aspirado nasal de un camello de su propiedad que presentaba rinorrea^{7,26,27}. Así se estableció que el virus podría persistir en el aire alrededor de los camellos infectados o incluso de los humanos con clínica respiratoria al menos 24 h, aunque al no poder cultivarse se desconoce su infectividad real, pero presupone un proceso de transmisión aérea evidente²⁸.

Los camellos seropositivos presentarían episodios intermitentes o esporádicos de actividad replicativa que se asociaría a su excreción respiratoria, pero la mayoría del tiempo permanecerían como no excretos activos. La presencia de anticuerpos en estos animales y su paso a los recién nacidos no tendría un efecto protector definitivo sobre el virus que impidiera los procesos de reactivación o de una posible reinfección^{27,28}.

Todavía queda por esclarecer si los camellos son simplemente huéspedes intermediarios amplificadores o auténticos reservorios naturales del MERS-CoV. Aunque parece claro que el verdadero

reservorio natural son los murciélagos (reservorio primario), la detección de anticuerpos en camellos hace más de 28 años en África, la elevada estabilidad genética del virus en las poblaciones de camellos (poca divergencia genética es sospechosa de adaptación al huésped) y la elevada identidad genética entre las cepas humanas y las de los camellos evidencia de forma intensa que el MERS-CoV está perfectamente adaptado y circula libremente entre los camellos desde hace mucho tiempo, pudiendo haberse convertido en un reservorio natural secundario^{6–9}. No puede descartarse todavía la existencia de otra fuente viral, ya que alrededor del 30% de los casos confirmados carecen de contactos con animales o humanos⁷. También deben reevaluarse las posibles rutas infectivas desde el propio camello; la vía aérea o respiratoria parece la más probable, por la presencia del virus en las secreciones nasales y conjuntivales, pero es posible que el contacto directo con otros fluidos pueda tener algún papel epidemiológico. Así, se ha planteado que la ingesta de leche cruda de camella podría ser una fuente oculta de adquisición de la infección, ya que el virus es capaz de sobrevivir en ella al menos 48 h a 4 y a 22 °C²⁹.

A pesar del tiempo transcurrido desde el diagnóstico del primer caso de infección por el MERS-CoV no se dispone de ningún tratamiento antiviral específico que haya demostrado una eficacia clínica relevante^{7,8}. Están en marcha una gran cantidad de ensayos clínicos con diferentes fármacos, pero los datos disponibles no aportan todavía resultados definitivos o concluyentes. Así, en estudios *in vitro* se ha comprobado que el MERS-CoV parece ser mucho más sensible al interferón pegilado que el SARS-CoV, aunque no hay datos clínicos sobre su efectividad humana; no obstante, la combinación de este interferón con ribavirina aporta esperanzas terapéuticas de futuro^{7,30}. Ante esta perspectiva, el único tratamiento posible de los pacientes son las medidas de soporte vital y la prevención de las complicaciones^{7,8}.

Del mismo modo, todavía no se dispone de una vacuna específica destinada al ser humano o a los animales intermediarios (camellos) que pueda aplicarse como medida preventiva. Al igual que ocurrió con el SARS-CoV, parece que la utilización de la glucoproteína de superficie será la molécula candidata para ella^{7–9}, aunque la rapidez en su obtención dependerá del futuro evolutivo de la epidemia actual, de los análisis de coste-beneficio y de los objetivos preventivos de la vacuna.

Es muy importante vigilar la evolución y la expansión de la actual epidemia de MERS-CoV, así como las variaciones genéticas del nuevo CoV para conocer y comprender la adaptabilidad de este a la población humana y, muy especialmente, su capacidad de transmisión entre personas. Probablemente la epidemia irá disminuyendo su letalidad a medida que los diagnósticos específicos y los tratamientos de soporte se inicien precozmente, de modo que este cuarto jinete del apocalipsis acabe convirtiéndose en una zoonosis endémica zonal.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
- Chan JF, Li KS, To KK, Cheng VC, Chen H, Yuen KY. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J Infect*. 2012;65:477–89.
- De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87:7790–2.
- Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, Fagbo SF, Kapoor V, Epstein JH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1819–23.
- Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, Cottontail VM, Richards LR, Schoeman MC, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1697–9.
- Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:233–41.
- Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:465–522.
- Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Epidemiology and disease control measures. *Infect Drug Res*. 2014;7:281–7.
- Alsalamy S. Middle East respiratory syndrome: Knowledge to date. *Crit Care Med*. 2015;43:1283–90.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Updated Rapid Risk Assessment: Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 15th update. 9 March 2015.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 20th update, 27 August 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 67.^a Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra, 19–24 de mayo de 2014. [consultado 20 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/events/2014/wha67/es>
- 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;15:625–9.
- Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation Team. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18:20427.
- Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med*. 2013;368:2487–94.
- Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: A serologic, epidemiologic and clinical description. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1225–33.
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, 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: A descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:752–61.
- Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: A case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59:160–5.
- Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389–97.
- Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: Estimation of pandemic risk. *Lancet*. 2013;382:694–9.
- Aburizaia AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, et al. Investigation of anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralizing antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia. *J Infect Dis*. 2014;209:243–6.
- Gierer S, Hofmann-Winkler H, Albualei WH, Bertram S, Al-Rubaish AM, Yousef AA, et al. Lack of MERS coronavirus neutralizing antibodies in humans, eastern province, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:2034–6.
- Woo PC, Lau SK, Li KS, Tsang AK, Yuen KY. Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to *Tylonycteris* bat coronavirus HKU4 and *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5. *Emerg Microbes Infect*. 2012;1:e35.
- Cotten M, Lam TT, Watson SJ, Palser AL, Petrova V, Grant P, et al. Full-genome deep sequencing and phylogenetic analysis of novel human betacoronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:736–42.
- Van Doremalen N, Miazgovicz KL, Milne-Price S, Bushmaker T, Robertson S, Scott D, et al. Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor dipeptidyl peptidase 4. *J Virol*. 2014;88:9220–32.
- Reusken CB, Haagmans BL, Muller MA, Gutierrez C, Godeke GL, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: A comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:859–66.
- Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Haskem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014;370:2499–505.
- Azhar EI, Hashem AM, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Aburizaia AS, Farraj SA, et al. Detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus genome in an air sample originating from a camel barn owned by an infected patient. *mBio*. 2014;5:e01450–14.
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Karesh WB, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus in milk. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1263–4.
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013;19:1313–7.