

INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DEL NUEVO CORONAVIRUS (MERS-CoV)

Actualización nº7- 24.02.2015

Descripción: Alerta internacional, riesgo bajo para España

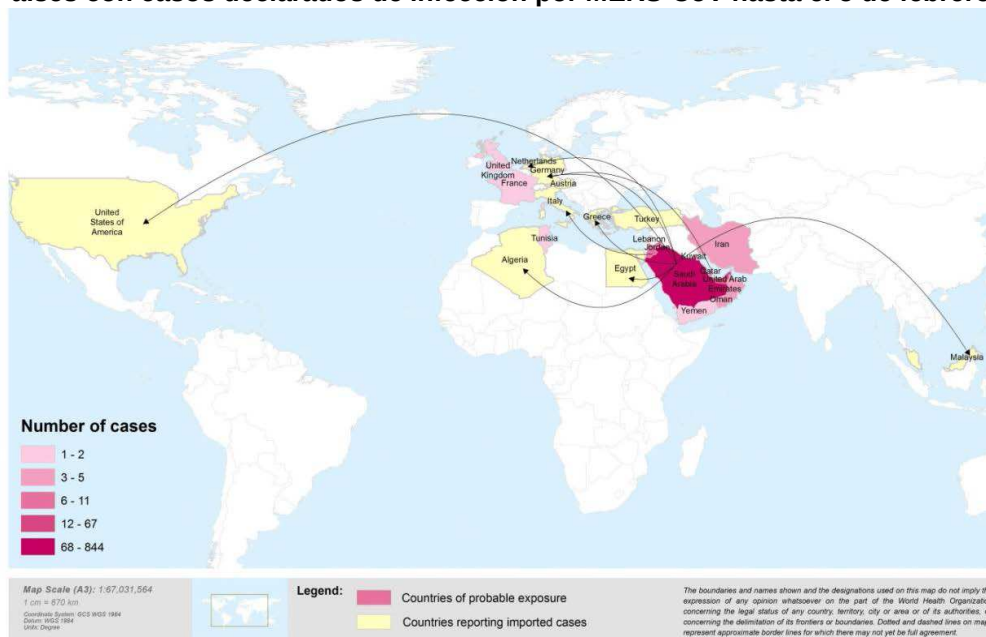
1. Información epidemiológica

En Septiembre de 2012 se identificaron los dos primeros casos de infección por un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* en Arabia Saudí, denominado posteriormente Síndrome Respiratorio de Oriente Medio causado por Coronavirus, MERS-CoV (por sus siglas en inglés: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus). Investigaciones retrospectivas posteriores identificaron que los primeros casos de infección por MERS-CoV ocurrieron en Jordania en abril de 2012(1). Hasta el 5 de febrero del 2015, la OMS ha comunicado **971 casos confirmados de infección por MERS- CoV**, incluyendo 356 muertes (letalidad 36,66%). Las edades de los casos notificados oficialmente por la OMS oscilan entre 9 meses y 99 años, con una mediana de 48 años y entre los que se tiene información sobre el sexo, el 63% son hombres(2).

Hasta la fecha, todos los casos de MERS-CoV han ocurrido en nueve países del Oriente Próximo (Egipto, Irán, Jordania, Kuwait, Líbano, Omán, Qatar, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos (EAU) y Yemen) o tienen antecedente de viaje a estos países o son contactos cercanos de casos confirmados. Arabia Saudí acumula el mayor número de casos. Según el Ministerio de Arabia Saudí desde 2012 hasta el 11 de febrero de 2015 se han detectado 862 casos (88% del total), incluidos 368 fallecidos (<http://www.moh.gov.sa/en/CCC/pressreleases/pages/default.aspx>).

Fuera de Oriente Próximo, se han notificado casos confirmados importados en varios países en viajeros procedentes de la Península Arábiga. Los casos se han identificado en África: Argelia y Túnez; en Europa: Austria, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, Turquía y Reino Unido; en Asia: Malasia y Filipinas; en Norteamérica: Estados Unidos de América (EE.UU.). En tres ocasiones se ha detectado transmisión secundaria limitada tras el contacto con estos casos fuera de Oriente Próximo, dando lugar a dos casos autóctonos en Reino Unido, un caso autóctono en Francia y dos casos autóctonos en Túnez (ver figura 1).

Figura 1. Países con casos declarados de infección por MERS-CoV hasta el 5 de febrero del 2015



Fuente: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of Current Situation, Literature Update and Risk Assessment—as of 5 February 2015, World Health Organization.

Evolución de la epidemia:

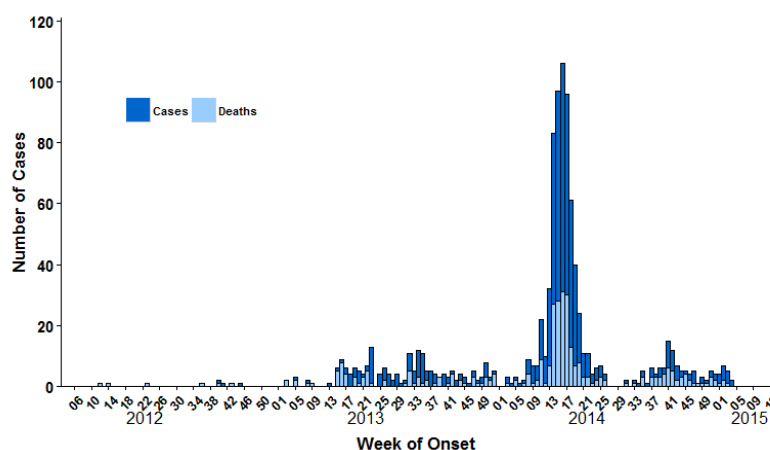
En los primeros meses desde el comienzo del brote en septiembre de 2012, la detección de casos de infección por MERS-CoV fue esporádica y espaciada en el tiempo. Entre abril de 2013 y marzo de 2014 se observó una notificación mantenida de casos, con alguna agrupación de casos limitada, sobre todo en Arabia Saudí y Emiratos Árabes Unidos.

Entre marzo y junio de 2014 se notificó una gran onda epidémica con 402 casos confirmados en Arabia Saudí (47,5% del total de casos que se habían producido hasta ese momento). Las investigaciones realizadas sugirieron que este incremento se debió a brotes nosocomiales por falta de aplicación sistemática de las medidas de prevención y control de la infección(3). Durante este periodo se produjo un incremento de casos secundarios, con las mismas características demográficas que los casos notificados hasta el momento, pero con un mayor número de casos con clínica leve o asintomática (28,6% (114/402)). Se afectaron un mayor número de trabajadores sanitarios (25% (109/402)) y el 57,8% de ellos desarrollaron clínica leve o asintomática(2). El número de casos de infección adquirida en la comunidad también aumentó. Estos casos no tenían antecedente de contacto con otro caso confirmado por laboratorio y algunos de ellos referían exposición a camellos o consumo de productos crudos derivados de este animal(4) (ver curva epidémica Figura 2).

En junio de 2014, descendió rápidamente la declaración de casos en estos países y desde entonces se ha mantenido la declaración de casos esporádicos y algunas agrupaciones, sobre todo en el ámbito hospitalario en Arabia Saudí (Taif, Jubail y Riyadh). También se han producido casos esporádicos y algunas agrupaciones fuera de Arabia Saudí. En mayo y junio de 2014 se declararon cinco casos relacionados con un hospital de Kerman (Irán), posiblemente con transmisión asociada a la asistencia sanitaria. En julio de 2014, se declararon dos casos en EAU (Abu Dabhi) uno de ellos era un caso asintomático identificado durante el seguimiento de contactos en una granja donde un camello resultó positivo por PCR al MERS-CoV. En octubre de 2014, se declararon dos casos no relacionados en Doha (Qatar), ambos con frecuente contacto con camellos. En enero del 2015, se declaró un cluster en Omán, en la región de Dakhelyia, entre convivientes domésticos. El caso índice, que falleció, era un granjero de 32 años que tenía contacto con camellos, cabras y ovejas. Entre los convivientes se identificaron dos casos (uno asintomático y otro con síntomas leves), sin contacto directo con camellos.

Actualmente, durante los meses de enero y febrero de 2015, se está observado un incremento de casos de MERS-CoV en Arabia Saudí, paralelo al ocurrido en el mismo periodo en 2014. La mayoría de estos nuevos casos afecta a Riyadh, un tercio son de origen nosocomial y un 20% de los casos han sido casos primarios(4). La monitorización de este incremento será clave para observar si la transmisión sigue un patrón estacional.

Figure 2. Curva epidémica de los casos humanos de MERS-CoV hasta el 5 de febrero de 2015 (n=971)



Fuente: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of Current Situation, Literature Update and Risk Assessment—as of 5 February 2015, World Health Organization.

2. Información virológica

El MERS coronavirus es un virus RNA encapsulado, de cadena simple perteneciente al linaje C del género betacoronavirus, de la subfamilia Coronaviridae. Este virus es lo suficientemente diferente a otros betacoronavirus aislados para clasificarlo como una nueva especie de coronavirus.

En el análisis de los patrones del polimorfismo en los nucleótidos de los virus aislados en el primer brote de Jeddah (Arabia Saudí), concluyen que todos los virus fueron homogéneos, sin evidencia de circulación concomitante de otras cepas durante dicho brote. Por otro lado, sus estudios preliminares de secuenciación no encontraron cambios genéticos suficientemente relevantes que explicaran una alteración en el patrón epidémico que derivarían en un potencial pandémico(5).

3. El reservorio y modo de transmisión

Aunque los murciélagos parecen haber sido el reservorio último del virus progenitor del actual MERS-CoV, existe cada vez más evidencia de que los camellos son un huésped del MERS-CoV y de que podrían jugar un papel en la transmisión a los humanos(6). Algunos estudios epidemiológicos han demostrado la transmisión inter-especie relacionado con estos animales(7)(8).

Los camellos parece que se infectan por este virus durante su primer año de nacimiento(9). El incremento de casos en la primavera de 2014 (abril 2014) coincidió con la época de cría y con los picos de episodios diarreicos en estos animales. Esto ha llevado a la hipótesis de potenciales rutas de transmisión como la excreción en la leche materna o la contaminación fecal de la leche materna(10).

Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos exactos de transmisión del virus desde el camello al humano, y si es directa o indirecta(11). La detección predominante del virus en muestras nasales y conjuntivales en camellos sugiere como un potencial mecanismo de transmisión la vía respiratoria(12). No obstante, la mayoría de los casos primarios no refirieron exposición previa a camellos, lo que indica que la transmisión podría ser frecuentemente indirecta(13). También se requiere mayor investigación sobre la posibilidad de transmisión por vía alimentaria. Un estudio reciente mostró que cuando se inoculaba MERS-CoV a leche de camello cruda almacenada a 4°C, el virus sobrevivía más de 72 horas, un tiempo mayor que en leche de otras especies como las cabras o las vacas(14).

Además, los investigadores han mostrado que el virus del camello puede replicarse de manera eficiente en las células humanas, empleando el receptor DPP4, lo que apunta al potencial zoonótico del MERS-CoV en camellos.

Diversos estudios serológicos han encontrado anticuerpos frente al MERS-CoV en camellos, aunque no en otros animales. Estos estudios sugieren que el virus podría estar ampliamente extendido en camellos. En este sentido se ha encontrado seropositividad en camellos en Arabia Saudí en muestras serológicas recogidas entre 1992 y 2010 y en 2013(15), y también fuera de Arabia Saudí, en Omán(12), con secuencias de virus identificadas en camellos similares a las identificadas en humanos en 2013(16) y en Qatar. También hay evidencia de exposición de los camellos a este virus en otros países fuera de la Península Arábiga, donde no se ha identificado hasta la fecha transmisión del MERS-CoV a humanos: en Egipto(17) en 2013, y en Nigeria, Etiopía y Túnez, en muestras tomadas entre 2009 y 2013(18)(6). La evidencia de circulación del virus en camellos fuera de la Península Arábiga refleja la posibilidad de que se puedan producir casos en humanos por lo que la OMS ha recomendado la necesidad de reforzar la vigilancia y de descartar infección por MERS-CoV en los países de esta región en los que existan grandes poblaciones de camellos, en personas con infección respiratoria grave e independientemente de su historia de viaje(13). Aunque no se han detectado casos humanos en estos países

Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, una revisión reciente de la literatura publicada hasta julio de 2013(10), sugiere que la capacidad de transmisión del Virus MERS-CoV desde el camello al humano es baja, basándose en dos estudios realizados entre personas que trabajaban en mataderos de camellos en Arabia Saudí y en Egipto, entre los que no se encontró evidencia de infección por MERS-CoV (19,20).

Además, un estudio realizado por el grupo de investigación de MERS-CoV de la OMS señaló que entre 51 casos primarios investigados tan solo un 10% refería antecedente de exposición a camellos.

4. Evaluación de riesgo

Después de casi tres años desde la detección de los primeros casos de infección por MERS-CoV, la fuente de infección del MERS-CoV y el modo de transmisión siguen sin ser identificados con seguridad.

Sin embargo, la continua notificación de casos nuevos en la Península Arábiga refleja la existencia de una fuente de infección persistente del virus en esa localización geográfica. Existe cada vez más evidencia de que los camellos son un huésped del MERS-CoV y de que podrían jugar un papel en la transmisión a los humanos en los casos primarios(6), aunque se desconoce el mecanismo de transmisión y si la transmisión es directa o indirecta. La detección del virus en el aparato respiratorio de los camellos y su capacidad para replicarse, sugieren una transmisión por vía respiratoria aunque no se puede descartar la transmisión indirecta.

Los brotes nosocomiales que se han producido en Arabia Saudí, y en otros países de la península arábiga, debido a la falta de medidas de precaución y control de la infección, sugieren, aunque no sea muy eficiente, la posibilidad de transmisión persona a persona en el medio hospitalario. También se han producido algunos brotes en el ámbito domiciliario aunque estos han sido menos frecuentes y la búsqueda activa de contactos en este ámbito ha revelado poca capacidad de transmisión. Sin embargo, **no se ha detectado transmisión comunitaria sostenida y la transmisión persona a persona ha sido limitada**, tanto en los brotes que se han producido en la península arábiga como fuera de esta. El tamaño de las agrupaciones no ha aumentado con el tiempo de la epidemia y no se ha descrito transmisión terciaria.

El presente escenario sugiere que se mantiene un patrón de transmisión zoonótico que favorece la infección de los humanos desde animales que actúan como reservorio, como los camellos, en los países de la península arábiga, mayoritariamente en Arabia Saudí y que se ve amplificado por la transmisión nosocomial que continúa en estos países.

En los meses de enero y febrero de 2015 se ha observado un incremento de casos de MERS-CoV en Arabia Saudí, que está siendo paralelo al observado en el mismo periodo en el año 2014, lo que puede sugerir un patrón estacional posiblemente relacionado con el periodo de cría de los camellos.

La presentación clínica parece similar a la observada previamente. Los casos secundarios tienden a presentar una clínica más leve y se han detectado casos asintomáticos como resultado de la búsqueda activa de contactos que se realiza en Arabia Saudí. La última actualización de OMS(2) apunta que algunas investigaciones llevadas a cabo en Arabia Saudí y EAU sugieren una posible transmisión a partir de asintomáticos, pero en los casos investigados no se pudieron descartar otras fuentes de infección ni está claro que los casos declarados como asintomáticos permanecieran sin síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La distribución de los casos humanos según sexo y edad difiere entre los casos primarios y los secundarios. Entre los casos primarios se han notificado mayor porcentaje de hombres y de mayor edad. Esto sugiere una relación con la fuente de exposición, como la exposición a camellos durante las actividades laborales preferentemente realizadas por los hombres y la mayor susceptibilidad en personas con comorbilidades, personas más mayores, más que una diferente susceptibilidad biológica entre ambos sexos(10).

Se mantiene el riesgo de exportación de casos desde Arabia Saudí. De hecho, desde junio de 2014, se han declarado casos en Austria, Jordania y Turquía importados desde Arabia Saudí, sin transmisión mantenida dentro de estos tres países.

La OMS espera que sigan declarándose nuevos casos de MERS-CoV en Oriente Próximo, y es probable que continúen exportándose a otros países a través de turismo, viajeros, migración por motivos de trabajo o peregrinos, que podrían adquirir la infección después de exponerse a una fuente animal (visitando granjas, mercados) o humana (posiblemente en centros sanitarios).

Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo de importación de un caso a Europa, pero dada la evidencia disponible hasta la fecha que muestra una baja capacidad de transmisión del virus, **el riesgo de**

transmisión fuera de la península Arábiga es muy bajo. Es necesario sensibilizar al personal sanitario ante el MERS CoV y sigue siendo fundamental que se mantenga la vigilancia de los casos sospechosos que se presenten, investigarlos y poner en funcionamiento las medidas de prevención y control de la infección con el fin de evitar la posible aparición de casos secundarios.

Conclusiones y recomendaciones para España

- La fuente de infección del MERS-CoV y el modo de transmisión siguen en investigación. Sin embargo, la continua notificación de casos en la Península Arábiga refleja que persiste la fuente de infección del virus en esa área geográfica.
- Hasta el momento no hay evidencia de transmisión persona a persona mantenida en la comunidad.
- Los camellos dromedarios son un posible huésped del virus y podrían tener un papel como fuente directa o indirecta de infección del MERS-CoV.
- La notificación de brotes nosocomiales en la península arábiga refleja el riesgo de transmisión nosocomial y cuestiona la efectividad de las medidas de control de la infección utilizadas en algunos centros sanitarios.
- Con la información disponible hasta la fecha, el escenario más probable actualmente es que continúen produciéndose casos en la península arábiga como resultado de una transmisión zoonótica, con posibilidad de producirse transmisión nosocomial si se descuidan las medidas de control de la infección.
- El espectro clínico de la enfermedad no ha variado y sigue habiendo casos graves en personas con patologías de base, aunque continúa la detección de casos leves o asintomáticos especialmente entre los casos secundarios..
- La notificación de casos detectados fuera de la región de Oriente Próximo ha puesto en evidencia la posibilidad de exportación de casos hacia otras áreas geográficas. Aunque hasta la fecha, la transmisión fuera de Arabia Saudí ha ocurrido de forma muy limitada, no se puede descartar el riesgo de que aparezcan casos secundarios en Europa tras una exposición a casos importados de la Península Arábiga por lo que sigue siendo fundamental que se mantenga la vigilancia de casos sospechosos.
- En base a la evidencia epidemiológica disponible hasta la fecha, si bien no se puede descartar, **el riesgo de detección y transmisión del nuevo coronavirus en España se considera muy bajo.**
- El personal sanitario debe estar informado de la situación del MERS CoV ya que sigue siendo fundamental que ante la aparición de casos sospechosos provenientes de las áreas de riesgo se realice una detección y diagnóstico precoz y se pongan en funcionamiento las medidas de prevención y control. En este sentido, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el 11.02.2015, la última actualización del “Protocolo de actuación frente a casos sospechoso de infección por el nuevo coronavirus (MERS-CoV)” que recoge las recomendaciones sobre vigilancia y control de la infección dirigidas a los profesionales sanitarios (<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Actualizacionprocedimiento.pdf>).
- El CNM cuenta con las técnicas diagnósticas de laboratorio necesarias para la detección de este coronavirus. En España se identificaron 2 casos probables de infección por nuevo coronavirus en noviembre de 2013. Ambos casos se clasificaron como probables, según las definiciones de caso establecidas por la OMS.
- Los viajeros o residentes de países europeos que vayan a la Península Arábiga deberían seguir las precauciones generales para prevención de enfermedades en viajes: seguir las normas básicas de higiene, lavado de manos con agua y jabón; observar prácticas de higiene adecuadas como evitar el consumo de carne poco cocinada o leche no pasteurizada (especialmente de camellos); lavar la fruta y las verduras; evitar el contacto innecesario con granjas, domésticas o de animales salvajes,

especialmente camellos. Se deben seguir las precauciones adecuadas cuando se esté en contacto con personas con enfermedad respiratoria aguda, diarrea u otra enfermedad potencialmente infecciosa.

- Las personas con alto riesgo de enfermedad grave por MERS-CoV, por presentar alguna patología crónica de base como diabetes, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica o inmunodepresión, deben tomar precauciones cuando visiten granjas, establos o mercados donde pueda haber camellos, tratándolo de evitar si es posible. Estas medidas incluyen evitar el contacto con camellos, higiene adecuada de manos, evitar el consumo de leche cruda o comida u otros productos que pueda estar contaminada con secreciones de los animales a menos que estén correctamente lavados, pelados o cocinados.
- Siguiendo las recomendaciones de la OMS, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad NO recomienda restricciones de viaje ni de comercio internacional, a la zona afectada.

Más información sobre este evento en la Organización Mundial de la Salud:

http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/index.html

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Nov;59(9):1225–33.
2. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of Current Situation, Literature Update and Risk Assessment—as of 5 February 2015. 2015 Feb.
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus Joint Kingdom of Saudi Arabia/WHO mission. Riyadh; 2014 Jun.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Severe respiratory diseases associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Fourteenth update 20 February 2015. 2015.
5. Drosten C, Muth D, Corman VM, Hussain R, Al Masri M, HajOmar W, et al. An observational, laboratory-based study of outbreaks of middle East respiratory syndrome coronavirus in jeddah and riyadh, kingdom of saudi arabia, 2014. Clin Infect Dis. 2015 Feb 1;60(3):369–77.
6. ECDC. Updated Rapid Risk Assessment. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Seventh update. 2014.
7. Memish ZA et al. Human Infection with MERS Coronavirus after Exposure to Infected Camels, Saudi Arabia, 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.140402>
8. Haagmans BL, Al Dhahiry SHS, Reusken CBEM, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. Lancet Infect Dis. 2014 Feb;14(2):140–5.

9. Hemida MG, Perera RA, Wang P, Alhammadi MA, Siu LY, Li M, et al. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(50).
10. Gossner C, Danielson N, Gervelmeyer A, Berthe F, Faye B, Kaasik Aaslav K, et al. Human-Dromedary Camel Interactions and the Risk of Acquiring Zoonotic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Zoonoses Public Health.* 2014 Dec 27;
11. WHO. WHO RISK ASSESSMENT Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. 2014. Available from:
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf?ua=1
12. N Nowotny ()1,2, J Kolodziejek1. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. 2014 abril;
13. WHO. Summary and literature update 27 March 2014 [Internet]. Available from:
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_27_March_2014.pdf?ua=1
14. Van Doremalen N, Bushmaker T, Karesh WB, Munster VJ. Stability of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Milk. 2014.
15. Alagaili AN, Brieese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, De Wit E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio.* 2014;5(2):e00884–00814.
16. Reusken CBEM, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Oct;13(10):859–66.
17. Daniel K.W. Chu1, Leo L.M. Poon1, Mokhtar M. Gomaa, Mahmoud M. Shehata, Ranawaka A.P.M. Perera, Dina Abu Zeid, Amira S. El Rifay, Lewis Y. Siu, Yi Guan, Richard J. Webby, Mohamed A. Ali, Malik Peiris, and Ghazi Kayali. MERS Coronaviruses in Dromedary Camels, Egypt.
18. Chantal B.E.M. Reusken1, Lilia Messadi1, Ashenafi Feyisa1, Hussaini Ularamu1, Gert-Jan Godeke, Agom Danmarwa, Fufa Dawo, Mohamed Jemli, Simenew Melaku, David Shamaki, Yusuf Woma, Yiltawe Wungak, Endrias Zewdu Gebremedhin, Ilse Zutt, Berend-Jan Bosch, Bart L. Haagmans, and Marion P.G. Koopmans. Geographic Distribution of MERS Coronavirus among Dromedary Camels, Africa. 2014.
19. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, et al. Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis.* 2014 Jan 15;209(2):243–6.
20. Memish ZA, Alsahly A, Masri MA, Heil GL, Anderson BD, Peiris M, et al. Sparse evidence of MERS-CoV infection among animal workers living in Southern Saudi Arabia during 2012. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Dec 3;