

Síndrome Respiratorio de Medio Oriente causado por un coronavirus y el Hajj: ¿potencial para una emergencia internacional?

Andrés Moreira-Soto*
Adriana Troyo**
Eugenia Corrales-Aguilar***

* DVM. Estudiante de tercer año de Maestría en Microbiología con énfasis en Virología. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. San José. Costa Rica.

** Microbióloga. Ph.D en Epidemiología y geografía de enfermedades infecciosas. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. San José. Costa Rica.

*** Microbióloga. Ph.D en Virología. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. San José. Costa Rica.

Correspondencia: Dra. Eugenia Corrales-Aguilar, Dirección: Apt 11501-2060, San José, Costa Rica. Teléfono: +506 2511 8637, Fax: +506 2511 4384. Correo electrónico: eugenia.corrales@ucr.ac.cr

RESUMEN

La epidemiología de enfermedades infecciosas en eventos de concentración masiva requiere de un amplio planeamiento y control por parte de los centros de salud de cada país involucrado. El Síndrome Respiratorio de Medio Oriente causado por un coronavirus es causado por un nuevo virus identificado en Medio Oriente en el 2012. Hasta octubre del 2013 se cuentan con 138 casos confirmados por laboratorio con 60 muertes. Cada año, alrededor de dos millones de peregrinos se dirigen hacia La Meca en Arabia Saudita durante el Hajj, una de las concentraciones religiosas masivas más importantes del mundo. Este año se presenta una alerta particular por el Hajj dado que el coronavirus podría ser potencialmente diseminado hacia otros países debido a la movilización de personas que implica este acontecimiento. América posee 4,6 millones de residentes musulmanes, por lo que un adecuado seguimiento de las personas que viajaron a Medio Oriente es imperativo para evitar la diseminación de este coronavirus hacia el continente. La siguiente revisión tiene como objetivo actualizar al lector sobre el tema, brindando información general de los coronavirus, especialmente sobre el que causa el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente, la historia en el surgimiento de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas; se propone además una serie de recomendaciones generales para las autoridades de salud de cada país para evitar así una epidemia. (MED. UIS. 2013;27(1):25-33)

Palabras clave: Coronavirus. Enfermedades transmisibles emergentes. Islamismo. Salud pública. Virus.

Middle East Respiratory Syndrome caused by a coronavirus and Hajj: an international health threat?

ABSTRACT

Infectious diseases epidemiology during a mass gathering requires ample planning and implementation of control measures by health authorities in each country involved. Middle East Respiratory Syndrome caused by a coronavirus is caused by a newly identified virus in the Middle East during 2012. Until October 2013, 138 laboratory confirmed cases with 60 deaths have been reported. Every year, almost two million pilgrims direct themselves towards the Mecca in Saudi Arabia during the Hajj, one of the most important religious massive gatherings worldwide. This year represents a particular alert for this event due to the possibility that Middle East Respiratory Syndrome caused by a coronavirus can thus be disseminated throughout the world because of pilgrims' mobilization. The American continent possesses 4.6 million Muslim residents that may participate in this event. Therefore, an adequate surveillance of the people who traveled to the Middle East is mandatory in order to avoid virus dissemination to our continent. Here we present an up-to-date topic revision, giving general information about coronaviruses, emphasizing on the coronavirus causing the Middle East Respiratory Syndrome, the history of its emerging and its clinical manifestations. We propose also a series of general recommendations directed to the health authorities of each country for appropriate control of disease to prevent dissemination and a potential epidemic. (MED. UIS. 2013;27(1):25-33)

Keywords: Coronavirus. Emerging transmissible diseases. Muslim. Public health. Virus.

¿Cómo citar este artículo?: Moreira-Soto A, Troyo A, Corrales-Aguilar E, Síndrome Respiratorio de Medio Oriente causado por un coronavirus y el Hajj: ¿potencial para una emergencia internacional? MÉD.UIS. 2014;27(1):25-33)

INTRODUCCION

“Un deber hacia Allah de hacer el peregrinaje a la casa consagrada, para todos los que son capaces de emprender el viaje”-El Corán 3:96-97

Las enfermedades emergentes son por definición, infecciones que surgen de manera novedosa en una población o que existen previamente pero aumentan su incidencia o expanden su rango geográfico¹. Actualmente se reportan alrededor de 300 enfermedades infecciosas emergentes², de las cuales la mayoría son virus³.

El surgimiento de estos patógenos está asociado a factores predisponentes como el transporte mundial humano y animal, el comercio, la expansión agrícola, la deforestación y la urbanización. Estos factores son llamados puentes epidemiológicos debido a que propician la interacción entre reservorio y animal susceptible, y facilitan el contacto entre el patógeno y la población no expuesta previamente⁴⁻⁶. Además de esto, características del agente patógeno como su capacidad de adaptación a nuevos hospederos o cambios en su virulencia son elementos importantes a considerar en la dinámica de estos sistemas ecológicos^{1,5}.

Uno de los factores tipo puente epidemiológico son los eventos de concentración masiva. Estos se definen como una actividad pública planeada con antelación, realizada por un periodo de tiempo determinado y donde sus participantes alcanzan más de 25 000 personas⁷. Sin embargo, este número es arbitrario ya que se habla de concentraciones masivas con participantes que van desde 4400 en convenciones, 2 a 3 millones de personas durante el Hajj o hasta 70 millones de peregrinos durante el Kumbh Mela de la India^{7,8}. Su duración puede ser desde unas pocas horas hasta varios días y la causa de concentración masiva es muy variada: tanto religiosa como no religiosa, que incluyen de tipo cultural, política o deportiva como las olimpiadas.

Diversos centros de prevención y control de enfermedades sugieren que existe una deficiencia en la vigilancia de enfermedades durante estas concentraciones, que se debe implementar un monitoreo más eficaz para la detección de brotes y una pronta respuesta antes de que éstos ocurran⁹. Las implicaciones para la salud de estos eventos masivos son muchas, no solo por un posible daño físico y abuso de psicotrópicos, sino por la facilidad de transmisión de enfermedades y su posterior transporte hacia

diferentes zonas, ya sea en el mismo país o alrededor del mundo⁹. La migración tan rápida y concentración tan masiva de personas de diferentes áreas, países e inclusive continentes provee una excelente oportunidad para que patógenos puedan infectar a una gran cantidad de personas⁸. Adicionalmente, luego del evento, la dispersión de los participantes que incluyen los que se encuentran asintomáticos, puede resultar en la diseminación rápida de patógenos, particularmente debido a la globalización actual y el rápido transporte aéreo⁸.

Uno de los eventos masivos más importantes del mundo, el Hajj en la Meca, Arabia Saudita, puede atraer más de 4 millones de personas de alrededor de 160 países, que permanecen aproximadamente 40 días en ese país. Esta reunión anual representa el conglomerado más grande de musulmanes del mundo^{10,11}. La fecha en que se realiza varía según el calendario lunar y en el año 2013 se realizó del 13 al 18 de Octubre. El Hajj es el quinto de los pilares del Islam junto con profesar la fe, orar, ayunar y donar a la caridad; es una peregrinación requerida para todos musulmanes sean hombres o mujeres, con el requisito único de que la persona haya alcanzado la pubertad¹⁰. Este peregrinaje se debe realizar una vez en la vida, según las directrices del Hajj en el Corán. Esta peregrinación por lo tanto, es el panorama ideal de transmisión de enfermedades infecciosas y presenta un potencial elevado como sitio de origen de brotes o epidemias¹².

La siguiente revisión tiene como objetivo actualizar al lector sobre el tema, brindando información general de los coronavirus, especialmente sobre el que causa el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente, la historia en el surgimiento de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas. Además se intentará proponer una serie de recomendaciones generales para las autoridades de salud de cada país para evitar así una epidemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis exhaustivo de la literatura utilizando las bases de datos Medline/PubMed, ELSEVIER y ScienceDirect. Los términos de búsqueda que se usaron fueron: “Coronavirus”, “enfermedades transmisibles emergentes”, “MERS”, “islamismo”, “Hajj”, “salud pública” y “prevención”. Un total aproximado de 3000 artículos fueron obtenidos con dicha búsqueda. Como criterio de inclusión se seleccionaron aquellos artículos en que relacionaban los coronavirus con enfermedades emergentes, aquellos que

proporcionaban información sobre los brotes o epidemia de Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS-CoV) y Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (por sus siglas en inglés MERS-CoV) y los que comentaban el peligro de diseminación de estos virus por factores causados por el ser humano. Como criterio de exclusión se descartaron aquellos que no se relacionaban con la temática de los coronavirus y su relación con las enfermedades emergentes y aquellos con poca actualidad. Se incluyeron artículos de los últimos 20 años, pero los 52 artículos seleccionados para la información sobre el MERS, sus manifestaciones clínicas, su epidemiología y su control, son de abril del 2012 a octubre del 2013.

CORONAVIRUS COMO PATÓGENOS EMERGENTES

La mayoría de virus que emergen lo hacen desde su nicho endémico o enzoótico. En el espectro de virus potencialmente zoonóticos, los coronavirus o CoVs (orden: Nidovirales, familia: *Coronaviridae*) son de gran importancia debido a su fácil transmisión por la ruta respiratoria/fecal-oral; esto resulta en una gran capacidad para causar epidemias y una alta probabilidad que se produzca una transición al hospedero¹³. Los coronavirus tienen el genoma más grande conocido para virus ARN, evidenciado ampliamente por la presencia de numerosos marcos de lectura abiertos e inserciones cerca al extremo 3'

del genoma¹⁴. Por el tamaño del genoma y por ser ARN, tienen gran capacidad de sufrir mutaciones y modificaciones¹⁴. Se cree que por esta variación los coronavirus presentan el fenómeno de quasiespecies, donde existe un fino balance en la tasa de mutación, y la población viral se convierte en una nube de variantes centradas alrededor de una secuencia genética consenso¹⁵. Esta nube de variantes virales son capaces de expandirse de forma continua y de contraerse en diferentes direcciones, por lo que emergen nuevas mutantes y otras desaparecen de la población¹⁵. La variación genética podría llevar a una rápida adaptación a nuevos hospederos, a nuevos nichos ecológicos, a cambios en el tropismo tisular e incluso a la generación de nuevas especies de coronavirus¹⁴.

CORONAVIRUS EN HUMANOS

En humanos, los CoVs son agentes causales de diversos síndromes respiratorios y gastroentéricos, pero además causan enfermedad respiratoria, gastroentérica, neurológica y hepática en animales de uso económico y de importancia en salud pública¹⁶. Dentro de los CoVs que comúnmente infectan humanos se encuentran el HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (Ver Tabla 1). Los coronavirus relacionados al SARS-CoV y el MERS-CoV emergieron recientemente como enfermedades infecciosas novedosas^{17,18}.

Tabla 1. Enfermedades por coronavirus en humanos y su origen.

Origen	Ancestro	Virus	Patología
Hace 500-900 años	CoV Murciélago	HCoV-NL63	Infección tracto respiratorio superior
Hace 200 años	CoV Murciélago	HCoV-229E	Enfermedad respiratoria
Hace 100 años	CoV Bovino	HCoV-OC43	Infección tracto respiratorio inferior
Desconocido	Desconocido	HCoV-HKU1	Exacerba comorbilidades respiratorias
Hace 10 años	CoV Murciélago	SARS-CoV	Neumonía atípica
Setiembre de 2012	Desconocido	MERS-CoV	Neumonía severa

Fuente: Adaptado de: Bolles M, Donaldson E, Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):624-34.

Kocherhans R, Bridgen A, Ackermann M, Tobler K. Completion of the porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV) genome sequence. *Virus Genes.* 2001;23(2):137-44.

Zhang XM, Herbst W, Kousoulas KG, Storz J. Biological and genetic characterization of a hemagglutinating coronavirus isolated from a diarrhoeic child. *J. Med. Virol.* 1994;44(2):152-61.

Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102(39):14040-5.

Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005;310(5748):676-9.

Perlman S. The middle East respiratory syndrome-how worried should we be? *MBio.* 2013;4(4):e00531-13. ^{14,19,50,26,27,52}

Los coronavirus presentan una historia de cambio de hospederos evidenciada por incongruencias filogenéticas en el árbol de la familia¹⁴. Junto con el SARS-CoV, el HCoV-OC43 y el HCoV-229E (Coronavirus humano tipo OC43 y Coronavirus humanos tipo 229E, respectivamente por sus siglas en inglés) evidencian haber emergido de reservorios animales como bovinos y murciélagos, respectivamente^{14,19,20}. De manera adicional, en el análisis filogenético de un coronavirus aislado en 1988 de un niño con diarrea aguda, el HECV-4408, se muestra relacionado de manera muy cercana al Coronavirus de Bovino (BCoV), lo cual indica la introducción continua de coronavirus zoonóticos a las poblaciones humanas²⁰. Un ejemplo reciente de cambio de hospedero y zoonosis es precisamente el SARS-CoV.

De las epidemias humanas emergentes en los últimos 10 años, una de las más importantes es la producida por el SARS-CoV. Este virus surgió en 2002-2003 cuando se presentaron casos de neumonía atípica sin causa aparente en un hospital de Guangdong, China. Luego de dos semanas, se presentaron brotes similares en varios hospitales de Hong Kong, Singapur y Toronto^{21,22}. Seguidamente la enfermedad se expandió al sur de China, Hanoi/Vietnam, Hong Kong, Singapur y Toronto. Estas ciudades se establecieron como “zonas calientes”, que se caracterizaron por aumentos en el número de casos, especialmente en trabajadores de la salud y sus contactos cercanos^{21,22}. La infección continuó esparciéndose por el mundo por pacientes sintomáticos o asintomáticos que utilizaron vías de transporte aéreo con lo que facilitaron la diseminación del virus hacia diferentes países²¹⁻²³. Al final, este virus fue el responsable de una epidemia global que causó 8000 infecciones y 700 muertes en 32 países²¹⁻²⁴. Se cree que el control sanitario y epidemiológico fue lo que redujo la aparición de nuevos casos, ya que disminuyó la tasa de contacto entre individuos infecciosos y el resto de la población²³.

Justo después del surgimiento de este virus en el 2003, el SARS-CoV fue reconocido como un virus zoonótico y los mercados de animales vivos fueron catalogados como el ambiente ideal donde las especies entraron en estrecho contacto para su surgimiento²⁵. Diversas especies silvestres en los mercados de animales fueron identificados como hospederos de CoVs tipo SARS, como las civetas (*Paguma larvata*), los perros mapaches (*Nyctereutes*

procyonoides) y los murciélagos nariz de herradura (*Rinolophus spp.*). Luego de no encontrar CoVs tipo SARS ni en civetas ni perros mapaches en ambientes selváticos, se identificaron a los murciélagos como los reservorios naturales para un virus similar^{26,27}. El CoV tipo SARS de murciélagos se encuentra muy cercano filogenéticamente al SARS-CoV humano, por lo que fue propuesto como el ancestro del SARS-CoV epidémico^{26,27}.

El estudio evolutivo de los coronavirus ha demostrado cómo estos eventos de recombinación viral posiblemente han ocurrido en el pasado, algunos de manera silente, lo que permitió el surgimiento de virus potencialmente peligrosos que causan infecciones y alta mortalidad como el SARS y probablemente, el nuevo MERS-CoV²⁷.

MERS-CoV: ¿SURGIMIENTO DE UNA NUEVA EPIDEMIA?

En la actualidad, los coronavirus han vuelto a cobrar importancia debido al reciente diagnóstico y aislamiento de un nuevo coronavirus en Arabia Saudita. Para el diagnóstico se hizo un PCR genérico para coronavirus previamente usado para SARS²⁴. Los investigadores analizaron la secuencia de este nuevo virus y descubrieron que pertenece al género betacoronavirus c, el cual es un linaje compuesto por diversos coronavirus de murciélagos^{22,28,29}.

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el programa de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas, se han confirmado 138 casos desde el primer reporte del nuevo coronavirus en abril de 2012 y hasta octubre de 2013³⁰⁻³⁴. Una gran cantidad de países del Oriente Medio han sido afectados, incluyendo Jordania, Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos y Catar (Ver Figura 1). Otros casos también han sido confirmados en Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y Túnez. Todos los casos europeos están ligados directa o indirectamente a casos en Oriente Medio por la movilización de personas. A pesar de esto, los casos en Francia y Reino Unido muestran transmisión local limitada, debido a que tuvieron contacto solamente con un viajero que estuvo en Oriente Medio³³. La mayoría de pacientes reportados hasta junio 2013 han sido masculinos (79%; 31 de 39 casos con reporte de sexo), y la edad varía entre 24 y 94 años³⁴.

FIGURA 1. Casos confirmados de MERS-CoV en Oriente Medio hasta el octubre del 2013 y muertes asociadas. Se indica el posible origen de los casos exportados hacia Europa y otros sitios. La estrella señala la Meca, sitio donde se realiza el Hajj.



Fuente: Adaptado de: World Health Organization. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome Main developments in this update. Updat. RAPID RISK Assess. 2013; Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA_MERS-CoV_7th_update.pdf

Langley GC. Updated Information on the Epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection and Guidance for the Public, Clinicians, and Public Health Authorities, 2012–2013. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2013;62(38):793–793.

Penttinen P, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, Donachie A, Sudre B, Amato-Gauci A, et al. Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally – Is the epidemic changing? *Eurosurveillance. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - Health Communication Unit*; 2013;18(39):pii=20596.

European Centre for Disease Prevention and Control- Updated Rapid Risk Assessment. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome. 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA_MERS-CoV_7th_update.pdf

Perlman S. The middle East respiratory syndrome-how worried should we be? *MBio.* 2013;4(4):e00531–13.^{30-32,34,52}

Todos los casos confirmados por laboratorio presentaron enfermedad respiratoria como parte de la sintomatología, además reportaron síndrome agudo de estrés respiratorio, falla renal, coagulopatía y pericarditis. Muchos de los pacientes además presentaron diarrea durante su enfermedad. Este virus presenta aproximadamente un 50% de mortalidad³³⁻³⁶. Además, aunque muchos de los casos han sido infecciones intrahospitalarias³⁷, se ha presentado comorbilidad con otros agentes respiratorios y se ha observado una capacidad de transmisión humano a humano limitada^{28,38}. Sin embargo, la mayoría de personas que han adquirido el MERS-CoV han sido infectadas por otro ser humano, aunque todavía no se tiene clara la vía exacta de transmisión³⁹. El periodo de incubación

para pacientes con enfermedad confirmada ha sido de 5,2 días (intervalo de 1,9 a 14,7 días)³⁷.

Por el momento no se sabe con exactitud cuál es el reservorio natural del virus, pero las secuencias más similares encontradas a la fecha se han encontrado en murciélagos del género *Pipistrellus*⁴⁰. Además, en otro estudio reciente la comparación de una secuencia apenas de 190 pb determinó que existe en el murciélago del género *Taphozous* un virus muy parecido al MERS-CoV secuenciado de un paciente humano⁴¹. Se cree que este virus pudo haber usado la misma estrategia del SARS-CoV para el salto de hospederos, utilizando un hospedero intermediario para cruzar de murciélagos a humanos^{27,39,42}. Sin embargo, se ha demostrado *in vitro* que el MERS-

CoV puede crecer en células humanas y células de murciélago, a diferencia del SARS-CoV que sólo crece en células humanas^{43,44}. Esto sugiere, que el MERS-CoV sí se podría transmitir directamente de murciélago a humano. Pero, debido al contacto limitado del ser humano con los murciélagos, se sospecha que puede existir otro animal intermediario tipo reservorio. Recientemente, se publicó que se ha encontrado seropositividad contra MERS-CoV en camellos, indicando que el mismo virus o un virus relacionado ha infectado estos animales⁴⁵.

HAJJ Y PERSPECTIVAS PARA EL CONTROL DE LA DISEMINACIÓN DEL MERS-CoV

Apesar que la mayoría de eventos de concentraciones masivas representan un riesgo infeccioso para los participantes, el Hajj representa un desafío a la salud pública¹². La velocidad y globalización en el transporte aéreo ha facilitado enormemente los viajes a cualquier sitio del orbe⁴⁶. Esto en el contexto de las enfermedades y el Hajj, puede hacer que peregrinos que están incubando la enfermedad, la manifiesten hasta el momento del regreso a su país de origen y puedan causar epidemias^{8,10}. Asimismo, es importante considerar que la mayoría de las personas que asisten al Hajj representan una población en riesgo para este nuevo coronavirus.

La dinámica de este evento masivo representa un momento ideal para la transmisión de enfermedades. Durante el Hajj, los musulmanes deben hacer un peregrinaje de varios pasos: caminan hacia diferentes estructuras o lugares geográficos, se aglomeran en espacios pequeños, duermen muy cercanos entre sí, comparten comida, baños, tiendas de campaña, entre otros¹¹. Todas estas prácticas aumentan el riesgo de transmisión y de infección entre peregrinos.

Para complicar más el control de la transmisión de patógenos, es una tradición musulmana que los peregrinos al volver a sus tierras natales sean visitados por familiares y amigos. Además, posterior al Hajj muchos peregrinos viajan dentro del Medio Oriente y a la India para rezar y asistir a otras reuniones en diferentes mezquitas⁴⁶. Estas actividades magnifican el riesgo de infección a los contactos de los peregrinos, especialmente a la posible población susceptible.

Las infecciones respiratorias son comúnmente reportadas en peregrinos, y la “tos del Hajj”, como

ha sido llamada, es considerada casi de rigor¹⁰. Generalmente esta condición ha sido asociada a otros agentes infecciosos comunes, pero dentro del espectro actual de enfermedades, diferenciar el MERS-CoV de otros patógenos representa un verdadero desafío.

Al ser el MERS-CoV un virus respiratorio, muchas de las directrices utilizadas durante la influenza pandémica H1N1 en el 2009 son válidas en el contexto de este coronavirus⁴⁷. Por ejemplo, Arabia Saudita proporciona servicios médicos gratis a todos los peregrinos durante el Hajj, y posee un sistema de monitoreo y de reporte de casos electrónico en una plataforma de tiempo real¹¹. Además, posee una plataforma de confirmación rápida laboratorial por parte del sistema de salud. También posee una plataforma informática de enfermedades de reporte obligatorio, siguiendo las recomendaciones de la OMS en cuanto control de enfermedades infecciosas en el lugar de la actividad. Uno de los puntos más importantes para el control de una posible epidemia es cómo los países de origen de estos peregrinos deben montar un sistema de detección, vigilancia, control y reporte de estas infecciones.

Un ejemplo de este tipo de sistema de vigilancia se dio en Francia, donde se hizo un tamizaje en el 2012 cuando se muestreó una cohorte de 154 peregrinos que regresaban del Hajj. A pesar de la gran cantidad de síntomas respiratorios presentados (83% de los muestreados), no se detectó ningún caso de MERS-CoV³⁸. Un punto importante es que solo se hizo con hisopado orofaríngeo y en casos recientes se ha demostrado que la mejor muestra para detectar MERS-CoV es aquella tomada de tracto respiratorio inferior^{34,36}. Con este trabajo se determinó además que en el 2012 este virus no tuvo un papel importante causando infecciones respiratorias durante el Hajj³⁸. Sin embargo, el aumento de casos ha sido evidente durante el 2013³³⁻³⁵, por lo que existe un mayor riesgo actualmente. A pesar de esto, la OMS no ha emitido restricciones de viajes o de comercio hacia Arabia Saudita hasta la fecha.

Evidencia limitada en los pacientes con MERS-CoV apunta a que las comorbilidades juegan un papel importante en la transmisión, pero también se ha demostrado que el virus puede estar presente sin alguna sintomatología clínica, principalmente en pacientes inmunocomprometidos³³. Además los médicos deben seguir estrictas medidas de prevención y control a la hora de recolectar especímenes respiratorios y estar alertas para

considerar infección con MERS-CoV aunque se presenten síntomas atípicos como diarrea en pacientes inmunocomprometidos^{34,35}. El diagnóstico rutinariamente se hacía con hisopado orofaríngeo, pero su baja sensibilidad ha resultado a que se deba utilizar en conjunto con esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar^{34,36}.

MEDIDAS DE CONTROL RECOMENDADAS

Por todas las razones expuestas anteriormente, se pueden emitir ciertas medidas de control necesarias para evitar la diseminación del virus de acuerdo a lineamientos de protección internacionales de la OMS y del European Center for Disease Control and Prevention, los cuales han sido descritos como predictores de una disminución en la ocurrencia y duración de enfermedades respiratorias durante un evento masivo^{33,34,48}.

Asimismo, se deben destacar recomendaciones adicionales que surgen a partir de experiencias previas con otros patógenos, aunado a recomendaciones actuales del MERS-CoV:

1. Informar mediante medios musulmanes de comunicación masivos que peregrinos con factores de riesgo, como adultos mayores o pacientes con enfermedad respiratoria actual o pasada, no peregrinen este año⁴⁹.
2. Establecer puntos de control de ingreso en el aeropuerto de entrada a Arabia Saudita y de regreso a su país de destino, con revisión médica del peregrino, y si presenta sintomatología este deberá llevarse a cuarentena.
3. Se recomienda uso de mascarilla y medidas de higiene como lavado de manos, uso de los codos para taparse al estornudar o toser.
4. Los trabajadores de los sistemas de salud deben estar vigilantes ante pacientes con enfermedad respiratoria que hayan estado en Oriente Medio al menos 10 días antes de inicio de los síntomas.
5. Pacientes que hayan estado en el Medio Oriente que posean enfermedades crónicas y que desarrollen infecciones deben ser examinados para la presencia de MERS-CoV.
6. Informar a los centros de salud locales y capacitar a su personal sobre medidas de higiene y cuarentena para pacientes con enfermedad respiratoria, y de ser posible, proveer máscaras N95 al personal de cuidado en contacto prolongado con estos pacientes. Esto ya que el virus requiere de un contacto prolongado para

poder ser transmitido entre humanos y así evitar infecciones nosocomiales.

7. En pacientes con alta sospecha de presentar el cuadro por MERS-CoV, tomar muestras de tracto respiratorio inferior para su diagnóstico.
8. Identificación de las rutas de regreso de los peregrinos desde Medio Oriente para determinar los países más vulnerables.
9. Muestreo de pacientes que han tenido contacto cercano con un paciente infectado con MERS-CoV.
10. Aunque todavía no se conoce con exactitud el reservorio, muchos de los coronavirus son zoonóticos, por lo que se debe evitar contacto con animales en el Medio Oriente.

Aunque el aumento en los casos a nivel mundial puede deberse en parte al aumento en la vigilancia epidemiológica, la transmisión humano a humano y los brotes observados sugieren que se está presentando transmisión sostenida del MERS-CoV^{34,35}. Con el paso del tiempo se está haciendo una vigilancia más activa y esto podría evidenciar el comportamiento de los casos asintomáticos, que son los más peligrosos para la diseminación del virus. Los países en Oriente Medio en particular deben mantener un nivel de vigilancia alto y un muestreo de casos sospechosos.

La comunidad musulmana está presente en toda América, con población residente en cada uno de los países de la región. En un estudio realizado en el 2009, la población musulmana representó el 23% de la población mundial (6,8 billones)⁵⁰. De este total, unos 4,6 millones se encuentran distribuidos en América, representando un 0,3% de la población total musulmana mundial y de la cual aproximadamente la mitad (0,15%) vive en Estados Unidos⁴⁰⁻⁴¹. Con respecto a otros países en América, Argentina (784 000 habitantes), Canadá (657 000 habitantes), Brasil (191 000 habitantes), México (110 000 habitantes), Venezuela (94 000 habitantes), Surinam (83 000 habitantes), Trinidad y Tobago (78 000 habitantes), Guyana (55 000 habitantes), Panamá (24 000 habitantes) y Colombia (14 000 habitantes) poseen una población importante musulmana⁵⁰.

Esto no representa un gran porcentaje al compararlo con la población completa del país. Sin embargo, representa un número importante de personas, muchas de las cuales podrían dirigirse al Oriente Medio para su peregrinaje⁴⁸. A pesar de que no es un número elevado de peregrinos que van desde

esta región por año al Hajj, al menos debería existir un registro de las personas que lo hacen o de las personas que viajan a Oriente Medio, para así poder implementar medidas efectivas de vigilancia y control en los sitios de entrada a los países respectivos. Debido al potencial infeccioso del MERS-CoV y a los brotes ocurridos en otros países^{34,36}, es evidente que un solo paciente, sintomático o asintomático, podría iniciar un brote.

DISCUSIÓN

La OMS y los distintos organismos de vigilancia epidemiológica a nivel mundial han admitido que existe una gran preocupación internacional por las infecciones provocadas por el MERS-CoV, y que es posible que este virus se mueva alrededor del mundo, ya que “hay ya varios ejemplos en los que el virus ha pasado de un país a otro a través de los viajeros”³⁵. Por esta razón los países del continente americano deben implementar sin excepción las medidas de salud internacionales para evitar la diseminación de microorganismos patógenos. Deben alertar la presencia de casos respiratorios sospechosos de MERS-CoV y mantenerse preparados en caso de un eventual caso importado, con lineamientos claros de acción como cuarentena, buenos procedimientos de diagnóstico y prevención de infecciones nosocomiales o secundarias. Además, se deben tomar medidas inmediatas para identificar definitivamente el origen de este virus y se debe planear el desarrollo de una posible vacuna o antiviral efectivos¹⁸.

CONCLUSIÓN

La siguiente revisión tuvo como objetivo actualizar al lector sobre el tema de los coronavirus, especialmente sobre el que causa el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente, la historia de su surgimiento como patógeno emergente y sus manifestaciones clínicas. Se propuso además una serie de recomendaciones generales para las autoridades de salud de cada país para evitar así una epidemia. Impedir la posible diseminación viral en la población estableciendo medidas de vigilancia epidemiológicas apropiadas será según opinión personal, la única opción para evitar una posible pandemia por este nuevo virus emergente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morens DM, Følkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004; 430(6996):242-9.

2. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990-3.

3. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2001;356(1411):983-9.

4. Wang L-F, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of Bats and SARS. *Emerg. Infect.* 2006;12(12):1834-40.

5. Newman ESH, Field HE, Epstein JH, Jong CE De. Investigating the role of bats in emerging zoonoses: Balancing ecology, conservation and public health interest. *FAO*. 2011.

6. Vandegrift KJ, Wale N, Epstein JH. An ecological and conservation perspective on advances in the applied virology of zoonoses. *Viruses*. 2011;3(4):379-97.

7. Arbon P, Bridgewater FH, Smith C. Mass gathering medicine: a predictive model for patient presentation and transport rates. *Prehosp. Disaster Med.* 16(3):150-8.

8. Kok J, Blyth CC, Dwyer DE. Mass gatherings and the implications for the spread of infectious diseases. *Future Microbiol.* 2012;7(5):551-3.

9. Lombardo J, Sniegoski C. Public health surveillance for mass gatherings. *Johns Hopkins APL*. 2008;27(4):347-55.

10. Shafi S, Booy R, Haworth E, Rashid H, Memish Z a. Hajj: health lessons for mass gatherings. *J. Infect. Public Health*. 2008;1(1):27-32.

11. Memish Z a. The Hajj: communicable and non-communicable health hazards and current guidance for pilgrims. *Euro Surveill*. 2010;15(39):19671.

12. Ahmed QA, Arabi YM, Memish ZA. Health risks at the Hajj. *Lancet*. 2006;367(9515):1008-15.

13. Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J. Virol.* 2010;84(21):11336-49.

14. Bolles M, Donaldson E, Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):624-34.

15. Saif L. *Fenner's Veterinary Virology*. 4th ed. NJ M, EJ D, editors. Academic Press; 2011. p. Pp. 394-413.

16. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 1997;48:1-100.

17. Lau SKP, Li KSM, Huang Y, Shek C-T, Tse H, Wang M, et al. Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related Rhinolophus bat coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting infection that allows recombination events. *J. Virol.* 2010;84(6):2808-19.

18. 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):625-9.

19. Kocherhans R, Bridgen A, Ackermann M, Tobler K. Completion of the porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV) genome sequence. *Virus Genes*. 2001;23(2):137-44.

20. Zhang XM, Herbst W, Kousoulas KG, Storz J. Biological and genetic characterization of a hemagglutinating coronavirus isolated from a diarrhoeic child. *J. Med. Virol.* 1994;44(2):152-61.

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome-worldwide, 2003. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003;52(13):269-72.

22. Anderson LJ, Tong S. Update on SARS research and other possibly zoonotic coronaviruses. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010;36(Suppl 1):S21-5.

23. Kamps S, Hoffmann C. SARS Reference 3rd ed. <http://flyingpublisher.com/>. 2003. p. 61-80.

24. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(20):1967-76.

25. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003;302(5643):276-8.

26. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*

- 2005;102(39):14040-5.
27. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748):676-9.
 28. 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(14):7790-2.
 29. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med*. 2012;367(19):1814-20.
 30. World Health Organization. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome Main developments in this update. Updat. RAPID RISK Assess. 2013; Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA_MERS-CoV_7th_update.pdf
 31. Langley GC. Updated Information on the Epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection and Guidance for the Public, Clinicians, and Public Health Authorities, 2012-2013. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2013;62(38):793-793.
 32. Penttinen P, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, Donachie A, Sudre B, Amato-Gauci A, et al. Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally - Is the epidemic changing? *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - Health Communication Unit; 2013;18(39):pii=20596.
 33. World Health Organization. Novel coronavirus summary and literature update - as of 17 May 2013. 2013. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20130517/en/
 34. European Centre for Disease Prevention and Control- Updated Rapid Risk Assessment. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome. 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA_MERS-CoV_7th_update.pdf
 35. International Society For Infectious Diseases. ProMed-mail. Published Date: 2013-10-05. MERS-CoV - Eastern Mediterranean (74): Saudi Arabia, WHO. Archive Number: 20131005.19768272013. Disponible en: <http://www.promedmail.org/>
 36. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect. Dis*. 2013;13(9):745-51.
 37. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah A a., Cummings D a. T, et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N. Engl. J. Med*. 2013;369(5):407-16
 38. Gautret P, Charrel R, Belhouchat K, Drali T, Benkouiten S, Nougairède a, et al. Lack of nasal carriage of novel corona virus (HCoV-EMC) in French Hajj pilgrims returning from the Hajj 2012, despite a high rate of respiratory symptoms. *Clin. Microbiol. Infect*. 2013;11:2012-4.
 39. Petherick A. MERS-CoV: in search of answers. *Lancet*. 2013;381(9883):2069.
 40. Annan A, Baldwin H, Corman V, Klose SM, Owusu M, Nkrumah EE, et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg. Infect. Dis. J. - CDC*. 2013;19(3):3-6.
 41. 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. J. - CDC*. 2013;19(11-november).
 42. Pfefferle S, Oppong S, Drexler JF, Gloza-Rausch F, Ipsen A, Seebens A, et al. Distant Relatives of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Close Relatives of Human Coronavirus 229E in Bats, Ghana. *Emerg. Infect. Dis. Centers for Disease Control and Prevention*; 2009;15(9):1377-84.
 43. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
 44. Müller MA, Raj VS, Muth D, Meyer B, Kallies S, Smits SL, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *MBio*. 2012;3(6).
 45. Reusken CB, 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;13(10):859-66
 46. Khan K, Sears J, Hu VW, Brownstein JS, Hay S, Kossowsky D, et al. Potential for the International Spread of Middle East Respiratory Syndrome in Association with Mass Gatherings in Saudi Arabia. *PLOS Curr. Outbreaks*. 2013;Edition 1.(November 2012).
 47. Haworth E, Rashid H, Booy R. Prevention of pandemic influenza after mass gatherings - learning from Hajj. *J. R. Soc. Med*. 2010;103(3):79-80.
 48. Balaban V, Stauffer WM, Hammad A, Afgarshé M, Abd-Alla M, Ahmed Q, et al. Protective practices and respiratory illness among US travelers to the 2009 Hajj. *J. Travel Med*. 2012;19(3):163-8.
 49. Gautret P, Benkouiten S, Salaheddine I, Parola P, Brouqui P. Preventive measures against MERS-CoV for Hajj pilgrims. *Lancet Infect. Dis*. 2013. p. 829-31.
 50. The Pew Forum on Religion & Public Life. Mapping the global Muslim population, a report on the size and distribution of the world's Muslim population. *Washingt. Pew Res. Cent*. 2009.
 51. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen K-Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp. Biol. Med*. 2009;234(10):1117-27.
 52. Perlman S. The middle East respiratory syndrome-how worried should we be? *MBio*. 2013;4(4):e00531-13.