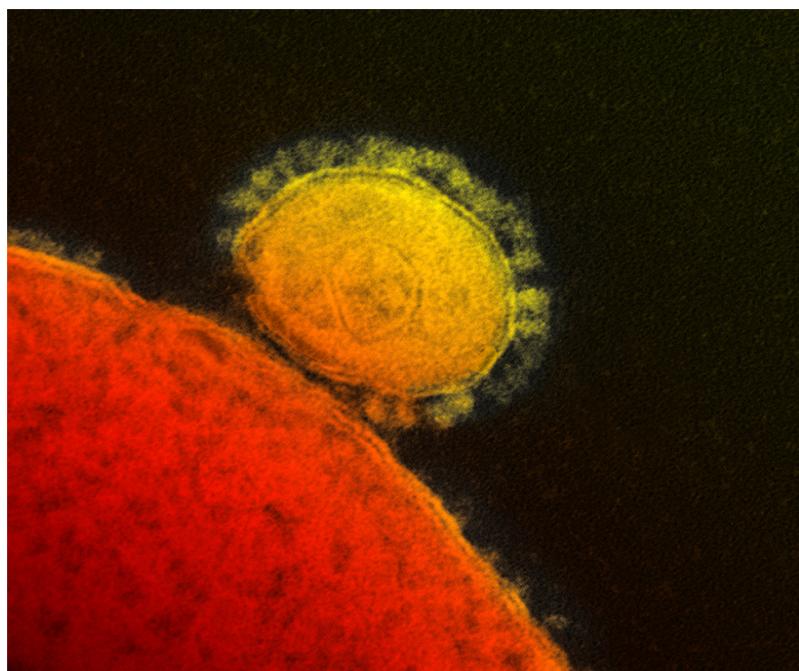




Máster Oficial en Salud Pública. Curso 2013-2014

Trabajo Fin de Máster

SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO: REVISIÓN
DE UNA ENFERMEDAD EMERGENTE



Autor: Adrián González Marrón. Licenciado en Veterinaria. Licenciado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.

Tutor: D. Carmelo Ortega Rodríguez. Departamento de Patología Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.

1 de septiembre de 2014

Índice

Abreviaturas utilizadas y nota aclaratoria.....	1-2
Resumen.....	3
Introducción.....	4-7
Justificación.....	7
Objetivos.....	7
Métodos.....	8-11
Fuentes de información.....	8-9
Metodología aplicada a la evaluación del riesgo.....	10-11
Resultados.....	12-27
Clasificación de artículos por niveles de evidencia.....	12
Evolución del conocimiento sobre la epidemiología.....	13-22
Transmisión animal-humano.....	13-14
Transmisión humano-humano.....	15
Mecanismos y escenarios de transmisión.....	15-20
Factores de riesgo sugeridos	21-22
Evaluación del riesgo.....	23-24
Medidas de prevención, control y vigilancia.....	25-27
Discusión y conclusiones.....	28-34
Apreciación final.....	34
Bibliografía.....	35-44
Anexo 1 Matrices para categorizar la probabilidad de ocurrencia y estimar el riesgo.....	45

Abreviaturas utilizadas

Afssa: Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Agencia francesa de la seguridad sanitaria de los alimentos)

BCoV: Bovine coronavirus (coronavirus bovino)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades)

COV: coronavirus

DPP4: dipeptidyl peptidase-4 (dipeptidil peptidasa 4)

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades)

EWRS: Early Warning and Response System (Sistema de Alerta Precoz y Respuesta Rápida)

HCoV: human coronavirus (coronavirus humano)

ICTV: International Committee on Taxonomy of Virus (Comité Internacional de Taxonomía de Virus)

IFN: interferón

IHR: International Health Regulations (Reglamento Sanitario Internacional, RSI)

MERS: Middle East respiratory syndrome (síndrome respiratorio de Oriente Medio)

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome - coronavirus (coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio)

NCBI: National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional para la Información Biotecnológica)

OIE: Office International des Epizooties (Organización Mundial de Sanidad Animal)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORF: open reading frame (marco abierto de lectura)

PCR: polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

PHEIC: public health emergency of international concern (emergencia de salud pública de importancia internacional)

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase (ARN polimerasa dependiente de ARN)

RNA: ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

rt RT-PCR: real time reverse transcription PCR (PCR con transcriptasa inversa en tiempo real)

SARS: severe acute respiratory syndrome (síndrome agudo respiratorio severo)

SARS-CoV: severe acute respiratory syndrome - coronavirus (coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo)

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red de Guías Intercolegiadas Escocesas)

tMRCA: time to the most recent common ancestor (tiempo al ancestro común más cercano)

upE: upstream of the E gene (aguas arriba del gen E)

Nota aclaratoria

"Oriente Medio", término utilizado en este trabajo para traducir "*Middle East*" y empleado por organismos como la OMS, el CDC o la OIE, hace referencia a la región limitada por Egipto e Irán de Este a Oeste y por Turquía y Yemen de Norte a Sur.

Resumen

Introducción Un nuevo agente patógeno, de nombre coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), fue aislado por primera vez en septiembre de 2012. Desde entonces hasta el 23 de julio de 2014 se han registrado 837 casos de síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 21 países incluyendo al menos 291 fallecidos. Revisamos la bibliografía con el objetivo de sintetizar la información sobre el MERS, principalmente desde una perspectiva epidemiológica, y de recopilar las medidas de prevención propuestas desde organismos internacionales. Además, realizamos una aproximación a la evaluación del riesgo utilizando la metodología propuesta por la OIE para estimar de forma cualitativa el riesgo en nuestro entorno asociado a la importación de animales y/o sus productos derivados.

Métodos Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed desde septiembre de 2012 hasta julio de 2014 y se han analizado los artículos que se relacionan directamente con el MERS, además de algunas de sus referencias. Se han estudiado los informes ProMed sobre el proceso y se ha accedido periódicamente a páginas web de organismos internacionales y a páginas no oficiales. Adicionalmente, se ha seguido a expertos y organismos en las redes sociales. Finalmente, se ha utilizado el modelo propuesto por la OIE para la evaluación del riesgo relacionado con la importación de animales o productos animales.

Resultados La información analizada sugiere que los casos primarios en humanos tienen su origen en una zoonosis que ocurre esporádicamente y que está circunscrita a Oriente Medio. El reservorio lo constituirían murciélagos insectívoros del suborden *Microchiroptera* y el dromedario (*Camelus dromedarius*), que actuaría como hospedador intermediario. El sentido en el que se produciría la infección sería murciélagos – dromedario – humano. Los casos primarios pueden suponer el inicio de cadenas de transmisión horizontal humano – humano que se han demostrado limitadas (número básico de reproducción (R_0) <1) y han sido origen de la transmisión local registrada fuera de Oriente Medio a partir de casos importados. La vía de transmisión principal para casos primarios y secundarios parece ser el contacto directo con secreciones respiratorias. En la evaluación del riesgo se estima que el riesgo en relación a las importaciones de dromedarios o sus productos derivados es nulo o casi nulo.

Conclusiones A falta de fármacos y vacunas efectivas frente al MERS-CoV las medidas de prevención y control, particularmente las dirigidas a evitar la zoonosis, son claves para detener el proceso. En nuestro entorno, por el riesgo nulo o casi nulo de que puedan ocurrir eventos zoonóticos, solo la llegada de casos importados de Oriente Medio puede suponer la aparición de transmisión local.

Palabras clave: coronavirus, MERS, epidemiología, riesgo.

Introducción

El 20 de septiembre de 2012 se emite a través de la red ProMED-Mail un informe en el que se comunica el aislamiento de un nuevo coronavirus humano, que posteriormente pasaría a denominarse *Middle East Respiratory Syndrome–Coronavirus* o coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)^{1,2}, a partir del esputo de un paciente de 60 años de Arabia Saudí que había fallecido en junio tras desarrollar neumonía y fallo renal^{3,4}. Desde entonces hasta julio de 2014 se han registrado 837 casos de MERS en 21 países, de entre los cuales han fallecido al menos 291⁵.

El MERS-CoV es un virus RNA monocatenario positivo, de gran tamaño y con envuelta, clasificado dentro de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*. Dentro de la subfamilia *Coronavirinae* hay cuatro géneros: alfa y beta, que afectan esencialmente a mamíferos, y delta y gamma, cuyos hospedadores principales son las aves^{6,7}. Los coronavirus endémicos en humanos, origen de un tercio de los resfriados comunes, son el 229E y el NL63, del género alfa, y el OC43 y el HKU1, del género beta. A este último género también pertenece el coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV), que provocó una pandemia mundial entre noviembre de 2002 y agosto de 2003 causando cerca de 8500 casos y 920 muertes en todo el mundo⁸ además de pérdidas económicas estimadas en unos 40 mil millones de dólares, principalmente por un descenso en el turismo, comercio e inversiones⁹. La secuenciación de los primeros fragmentos de genoma del MERS-CoV obtenidos por PCR y su posterior análisis filogenético lo situaron dentro del género beta, y más concretamente en el linaje C^{4,10,11}. Se trata del primer coronavirus humano (HCoV) encuadrado en este linaje, encontrándose a cierta distancia del SARS-CoV, que pertenece al linaje B. La relación más próxima es con los virus HKU4 y HKU5, cuyos reservorios son los géneros de murciélagos *Tylonycteris* y *Pipistrellus*, respectivamente, pertenecientes a la familia *Vespertilionidae*. Otros estudios señalan como su posible pariente más cercano a un virus del que se recuperó un fragmento de ARN en un murciélagos común (*P. pipistrellus*) en Holanda¹¹.

En cuanto a la epidemiología, todos los casos detectados hasta ahora han tenido su origen directo o indirecto en países de Oriente Medio. Los casos registrados fuera de Oriente Medio (3% del total aproximadamente) habían viajado recientemente a esa región o habían contactado con un caso que había viajado a Oriente Medio¹². Hay evidencia creciente de que los casos primarios en humanos se deben a una zoonosis. El reservorio del virus se encontraría en murciélagos insectívoros del suborden *Microchiroptera*, principalmente las familias *Emballonuridae*, *Molossidae*, *Nycteridae* y *Vespertilionidae*¹³, que infectarían a animales del entorno doméstico/peri-doméstico. De entre todos los animales domésticos y peridomésticos estudiados hasta el momento, el dromedario (*C. dromedarius*) es el único que se ha comprobado que es infectado por el MERS-CoV o un virus similar de manera natural¹⁴ y se ha convertido en el hospedador intermediario sobre el que se centran todas las hipótesis del origen de casos primarios en humanos. Por otro lado se encuentra la transmisión humano – humano, que ha sido origen de brotes nosocomiales y familiares en el Medio Este^{15,16} y en otras zonas del planeta^{17,18}. Tanto para la transmisión animal – humano como para la humano - humano la vía de transmisión directa por secreciones respiratorias parece la más habitual.

El MERS se caracteriza por ser una enfermedad de elevada letalidad (aproximadamente un 40%) aunque el incremento en la vigilancia ha llevado a ampliar el espectro de enfermedad a casos leves y asintomáticos^{15,17,19}. Las manifestaciones clínicas son variadas, siendo las dos afecciones más habituales la neumonía (normalmente asociada a fiebre, tos y disnea) y el fallo renal²⁰. Se han llegado a describir incluso abortos asociados²¹. Los síntomas iniciales son poco específicos⁵ y en algunos casos el proceso debuta de forma atípica con síntomas gastrointestinales¹⁹. El periodo de incubación oscila entre los 2 y los 14 días, periodo durante el cual no se contagia la enfermedad²².

El diagnóstico se realiza mediante la técnica de rt RT-PCR, por la que se considera a un caso como confirmado cuando se obtienen resultados positivos para al menos dos genes distintos, o un positivo acompañado de la secuenciación de otro²³. En caso de que solo se obtenga un positivo es considerado como inconcluyente y

estos casos pasan a ser probables, como ocurrió con dos casos importados en España^{24,25}. Los ensayos de primera línea (aunque hay otras regiones del genoma susceptibles de ser analizadas) se realizan sobre las regiones “*upstream of the Envelope gene*” (*upE*), recomendado como screening por la elevada sensibilidad, y sobre el “*open reading frame*” (*ORF*) 1b o 1a, de elevada especificidad y por tanto utilizado como test confirmatorio²⁶⁻²⁸. Las muestras a analizar han de obtenerse, preferentemente, de secreciones del tracto respiratorio inferior (esputo, lavado broncoalveolar, etc.), donde tiene lugar la replicación del virus y la carga viral es mayor. Los resultados obtenidos de muestras de vías superiores, como los hisopos nasofaríngeos o la aspiración, han sido relacionados con una detección subóptima de casos en humanos por dar falsos negativos^{15,29,30}.

Las técnicas serológicas, aunque utilizadas en estudios retrospectivos, identificación de reservorios animales o para analizar seroconversiones, no han sido validadas y pueden dar falsos positivos por relaciones cruzadas entre CoV tanto humanos como animales^{31,32}. Para la OMS los resultados serológicos positivos son inconcluyentes, por lo que considera a los individuos como casos probables²³.

En cuanto al tratamiento y la profilaxis no existen fármacos ni vacunas comercializadas frente a los coronavirus. Uno de los obstáculos que ha impedido avanzar en su desarrollo es la dificultad para encontrar un modelo animal en el que testarlos³³. Solo ha funcionado, y parcialmente, el macaco Rhesus (*Macaca mulatta*)^{34,35}.

Parece que hay determinados tratamientos con interferón³⁶⁻³⁸, interferón combinado con otros principios (ribavirina^{39,40}, ciclosporina A⁴¹, ácido micofenólico⁴²), plasma de convaleciente³², anticuerpos que bloquean el receptor⁴³, cloroquina, clorpromacina, loperamida o lopinavir⁴⁴ que podrían funcionar contra el MERS-CoV. Sin embargo, algunos se han probado de manera empírica en determinados pacientes con poco éxito⁴⁵. Los únicos tratamientos considerados como útiles en la actualidad son los sintomáticos, como oxigenación extracorpóral, terapia sustitutiva renal o la administración de agentes antivirales y/o antibacterianos de amplio espectro que evitan complicaciones bacterianas asociadas^{20,46}.

Por otro lado, el conocimiento del genoma del MERS-CoV y la estructura de ciertos de sus componentes ha permitido localizar objetivos potenciales para el desarrollo de vacunas⁴⁷⁻⁵².

La falta de un tratamiento terapéutico y profiláctico contra el MERS-CoV hace necesario implementar estrategias de prevención y control de la zoonosis para así evitar la aparición de casos primarios en humanos, potenciales fuentes de transmisión horizontal. Las lagunas de conocimiento en esta enfermedad emergente, unidas a la elevada letalidad, convierten al MERS en un proceso interesante de tratar principalmente desde una perspectiva epidemiológica.

El objetivo final de esta revisión es concluir, mediante una evaluación del riesgo cualitativa, si el MERS puede suponer una amenaza real en nuestro entorno. Para ello, se plantea un objetivo específico previo consistente en sintetizar la evolución histórica del conocimiento epidemiológico sobre el MERS (hospedadores, mecanismos de transmisión y factores de riesgo), y uno posterior, aportando medidas de tipo preventivo para detener la transmisión tanto en los animales como en los humanos.

Métodos

Se ha realizado una búsqueda de información en las siguientes fuentes, de las que se hace una síntesis en la figura 1:

PROMed-Mail

Revisión de los informes publicados desde el 20 de septiembre de 2012, fecha en la que se informó del primer aislamiento, hasta el 26 de julio de 2014.

Base de datos bibliográfica PubMed

Se diseñó la siguiente **estrategia de búsqueda**: “Mers AND cov” OR “Mers AND coronavirus [MeSH] OR coronavirus” OR “EMC AND coronavirus [MeSH] OR coronavirus” OR “Coronavirus” OR “Middle AND east AND respiratory AND syndrome” OR “Novel AND coronavirus [MeSH] OR coronavirus OR coronaviruses”, desde el 1 de septiembre de 2012 hasta la actualidad, en los idiomas inglés, francés, alemán y español.

Estos resultados se recuperaban vía MyNCBI y sobre ellos se aplicaba el siguiente **criterio de inclusión**: que tuvieran relación directa con el MERS, independientemente de su diseño y de su orientación epidemiológica, clínica, etiológica o de cualquier otro tipo. De los artículos que cumplían este criterio de inclusión se analizaron algunas de sus referencias por considerarse interesantes.

Finalmente, los artículos incluidos se agruparon según su **nivel de evidencia**. Para ello, se utilizaron los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁵³.

Organismos nacionales e internacionales

Se ha accedido periódicamente a las páginas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-OMS), Center for Disease Control (CDC), European Centre for Disease Control (ECDC), Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí. Además, se han seguido los perfiles en las redes sociales del CDC (@CDCgov), emergencias del CDC (@CDCemergency), ProMED-mail (@ProMED_mail), Eurosurveillance (@Eurosurveillanc), ECDC (@ECDC_EU) y OMS (@WHO), entre otros.

Fuentes de información no oficiales

En la era de la información en la que nos encontramos se consideró interesante el explotar otros recursos. Por un lado, páginas no oficiales por tener una actualización más rápida que las oficiales y aportar recursos útiles. En este grupo se incluyen: virologydownunder.blogspot.com.es y www.flutrackers.com. Por otro lado, se ha seguido por redes sociales a expertos influyentes que anuncian e interpretan estudios o noticias nada más salen a la luz pública. Entre ellos, destacar a Ian M Mackay (@MackayIM), Dr. Tom Frieden (director del CDC, @DrFriedenCDC), Marion Koopmans (@MarionKoopmans), Maia Majumder (@maiamaajumder) o Helen Branswell (@HelenBranswell).

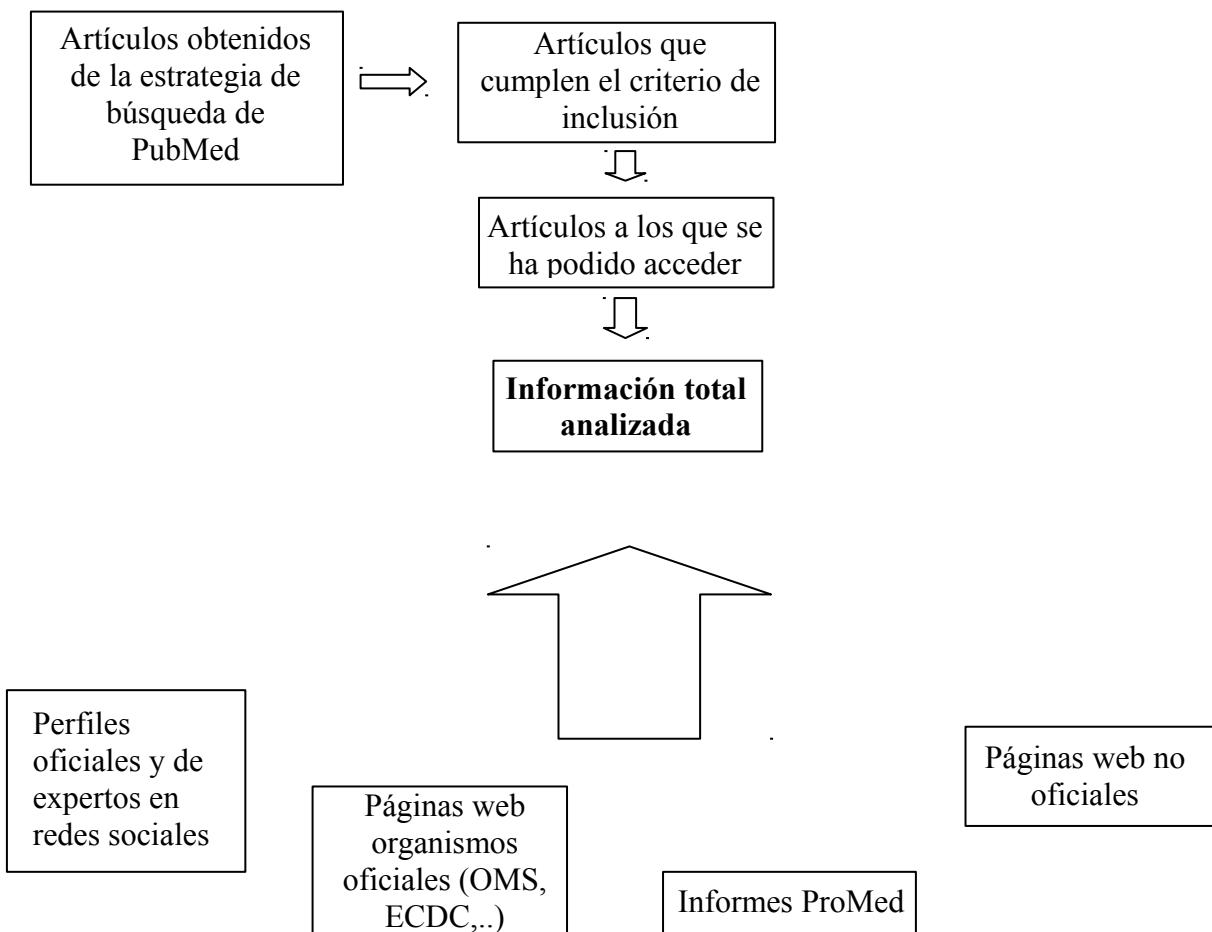


Figura 1: esquema de la información analizada.

Metodología aplicada en la evaluación del riesgo

La evaluación del riesgo asociado a la importación de animales o productos de origen animal se realizó siguiendo el método cualitativo desarrollado por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)^{54,55} y adaptado por organismos como la Agencia Francesa de la Seguridad Sanitaria de los Alimentos (Afssa)⁵⁶.

La evaluación del riesgo es un método que comprende varias etapas (figura 2). En primera instancia, a partir de la información disponible sobre la enfermedad, se realiza la *evaluación de la difusión* (“émission”) que corresponde a la probabilidad de que el peligro (el agente patógeno) exista en el país de origen y pueda desplazarse desde allí hasta ingresar en otro. En otras palabras, se trata de calcular la probabilidad de que un animal infectado pueda llegar a la frontera de un tercer país. Para evaluar la difusión hay que considerar algunos factores como la identificación del origen del agente patógeno, la incidencia y la prevalencia, la supervivencia del agente en el producto o los intercambios comerciales con otros países, entre otros.

En segundo lugar se lleva a cabo la *evaluación de la exposición*. En ella se analiza la probabilidad de que haya exposición al peligro en la población de destino, tanto animales como personas. Es decir, la probabilidad de que se expanda la enfermedad y se produzcan casos en la región importadora. Como para la etapa anterior se han de tener en cuenta factores que nos permitan evaluar la exposición, como la identificación de animales o personas expuestos (número, distribución espacial, etc.), mecanismos de transmisión o el uso que tienen los animales o productos en la zona de destino. La combinación de ambos resultados (difusión y exposición) da lugar a la *probabilidad de ocurrencia*. Esta probabilidad es expresada en una escala ordinal entre 0 y 9 que es transformada en un calificador entre probabilidad nula (0) y probabilidad muy alta (9) (Anexo 1).

A continuación se lleva a cabo la *evaluación de las consecuencias*. En esta etapa se describen los efectos perjudiciales, sanitarios y económicos, directos e indirectos, que ocurrirían si se diera el peligro. En cuanto a las consecuencias sanitarias, en caso de que se trate de una zoonosis, hay que valorar tanto las consecuencias en sanidad animal como en salud pública. Para las consecuencias en sanidad animal se

identifican tres parámetros: consecuencias económicas y de salud para una granja, el potencial de diseminación entre rebaños y las consecuencias económicas nacionales e internacionales de la enfermedad. Para las consecuencias en salud pública se trabaja sobre tres parámetros: la severidad individual (incluido el valor del tratamiento individual), el potencial de diseminación entre población humana y las consecuencias económicas en términos de salud pública. El resultado de la evaluación de las consecuencias en sanidad animal es expresado por un valor global de 0 a 9 obtenido de la suma aritmética de cada uno de los tres apartados en los que se divide, valorados del 0 (consecuencias nulas) al 3 (consecuencias graves). El valor global se expresa como un calificador, tal como ocurre para la probabilidad de que ocurra el peligro, entre consecuencias nulas (0) y consecuencias muy graves (9). El mismo procedimiento se sigue para la evaluación de las consecuencias en salud pública. La combinación de los resultados de la *probabilidad de ocurrencia* y la *evaluación de las consecuencias* (Anexo 1) da lugar a la *estimación del riesgo*, objetivo final de la evaluación del riesgo.

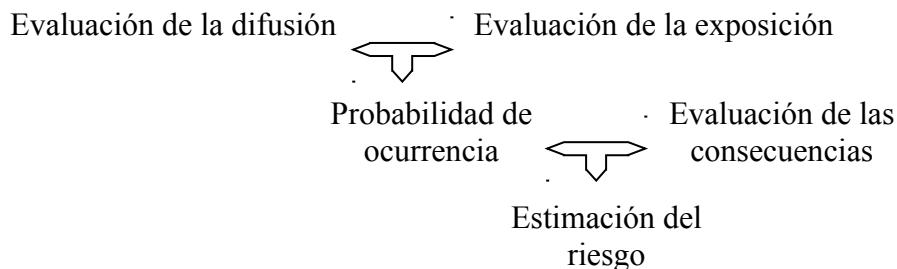


Figura 2: estructura de la evaluación del riesgo

Resultados

Se recuperaron 630 artículos en PubMed. De ellos, 317 cumplían con el criterio de inclusión. Se pudieron leer completos 231, que según los niveles de evidencia propuestos por el SIGN se clasifican en la siguiente tabla:

Niveles de evidencia	Tipos de estudio	Recuperados
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo	0
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo	0
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo	0
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal	0
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal	0
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo	1
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos	22
4	Opinión de expertos	36

Tabla 1: clasificación de los artículos recuperados, según los niveles de evidencia SIGN.

El resto de artículos recuperados (172) no se adapta a ninguno de los niveles propuestos por el SIGN, como los que tratan sobre el desarrollo de técnicas diagnósticas, tratamiento, estudios de seroprevalencia, revisiones no sistemáticas o estudios de biología molecular por PCR, entre otros.

Evolución del conocimiento sobre la epidemiología

Transmisión animal – humano

Debido a que los primeros casos, dispersos geográfica y temporalmente, no tenían ningún tipo de conexión epidemiológica se sugirió que el MERS-CoV podía tener su origen en un reservorio animal⁵⁷. Con los resultados de los primeros análisis moleculares^{4,10,11} y el conocimiento previo sobre el origen en quirópteros de los coronavirus^{58,59} y de otros agentes infecciosos como los virus Nipah, Hendra o Ébola, se situó al murciélagos como posible reservorio del MERS-CoV. Reafirmando esta hipótesis se han realizado estudios de campo en los que se han aislado fragmentos de betacoronavirus genéticamente similares al MERS-CoV en heces de murciélagos insectívoros de las familias *Emballonuridae*, *Molossidae*, *Nycteridae* y *Vespertilionidae* de Europa y Ghana^{60,61}, México¹³ y recientemente de China⁶². En octubre de 2013 se halló en un murciélagos de Sudáfrica del género *Neoromicia* el coronavirus derivado de un murciélagos más parecido al MERS-CoV (99,7% de genoma idéntico)⁶³. Posteriormente, en Arabia Saudí se aisló una secuencia de MERS-CoV idéntica a la de un caso humano en heces de un murciélagos cercano a la residencia de dicho caso⁶⁴. Además, en determinados estudios epidemiológicos se ha reportado contacto con quirópteros previo al desarrollo de la enfermedad en casos humanos⁶⁵.

Sin embargo, y por el contacto poco común entre murciélagos y humanos, se comenzó a buscar un hospedador intermediario del ámbito doméstico/peri-doméstico que facilitara una relación más intensa que explicara la aparición de casos primarios. A nivel laboratorial se ha comprobado que el receptor del MERS-CoV es la proteína dipeptidil peptidasa 4 (DPP4, también conocida como CD26), de secuencia aminoacídica conservada en la evolución de las especies⁶⁶. En estudios sobre líneas celulares de cabra y dromedario se ha observado una replicación eficiente de MERS-CoV, mientras que en otras líneas como de ganado ovino, bovino y roedores no ocurre este hecho⁶⁷. A nivel epidemiológico se ha descrito en algunos casos relación con animales domésticos previa al desarrollo de la enfermedad, como el dueño de una

granja de dromedarios y de cabras, en aquel momento enfermas, que consumía su carne y que además tuvo contacto con otro cuidador enfermo⁶⁸. En otro caso un criador de dromedarios cuidó de uno de ellos, que estaba enfermo, poco antes de empezar a desarrollar síntomas^{29,69}.

En agosto de 2013 se describe la presencia de anticuerpos neutralizantes para MERS-CoV en dromedarios de Omán y Canarias, y la ausencia de los mismos en cabras, vacas y otros camélidos de regiones distintas a Oriente Medio¹⁴. En Omán (fronterizo con Arabia Saudí y Emiratos Árabes, países con el mayor número de casos registrados) la prevalencia de seropositividad en la muestra fue del 100% y los títulos de anticuerpos elevados, concluyéndose que el MERS-CoV, o un virus muy similar, puede infectar a los dromedarios. Posteriormente se han obtenido resultados semejantes en dromedarios de otros países de Oriente Medio como Egipto (de dromedarios importados de Sudán y Etiopía)⁷⁰, Arabia Saudí⁷¹⁻⁷³, Emiratos Árabes^{74,75} y Jordania⁷⁶. En estas investigaciones se han encontrado anticuerpos frente a MERS-CoV en muestras del año 1992⁷² y 1993⁷³, sugiriendo que el virus circula en dromedarios de la región desde hace más de 20 años. Sin embargo, no se han hallado anticuerpos frente a MERS-CoV en vacas, cabras, ovejas, gallinas o caballos.

En algunos de los estudios comentados anteriormente⁷², además de en otros⁷⁷⁻⁸¹, se fue un paso más allá y se aislaron a partir de muestras obtenidas principalmente de hisopos nasales, aunque también rectales y conjuntivales, fragmentos virales que, al secuenciarlos, coincidían por completo o casi por completo con el de los aislados en casos humanos, algunos muy próximos geográficamente.

El aumento en la incidencia de casos en humanos en mayo de 2014 y abril de 2013, unidos al primer brote de MERS registrado en Jordania en marzo 2012, ha sugerido que un factor estacional podría estar influyendo en dicho aumento⁸². Este factor tendría su origen en una mayor exposición a dromedarios recién nacidos o jóvenes, coincidiendo con el fin de la época de nacimientos en invierno, y a una más baja tasa de anticuerpos y elevada carga viral detectada en dromedarios de esas edades^{72,74,76,80}.

Transmisión humano – humano

Los estudios de contactos llevados a cabo en los dos primeros casos registrados llevaron a pensar que no había transmisión sostenida entre humanos⁸³. Apoyando esta teoría, los resultados de la serología realizada sobre 2400 muestras extraídas durante dos años de personas que habían acudido al hospital donde ingresó el paciente en el que primero se aisló el MERS-CoV fueron negativos⁴.

La aparición de un cluster familiar en Arabia Saudí comenzó a levantar sospechas de una posible transmisión entre humanos, aunque también se especulaba con la posibilidad de que hubieran sido infectados por una fuente ambiental común¹⁹. A este cluster se le unió el análisis retrospectivo de un brote nosocomial que tuvo lugar en abril de 2012 en Jordania y que afectó a 9 individuos, entre ellos 6 sanitarios, que desarrollaron neumonía de causa desconocida⁸⁴⁻⁸⁶. Dos de los individuos, que finalmente fallecieron, fueron confirmados como casos por rt RT-PCR una vez se desarrollaron las técnicas diagnósticas, convirtiéndose en los “paciente cero” del MERS. La evidencia de que la transmisión persona a persona puede tener lugar se obtuvo cuando en febrero de 2013, en el Reino Unido, se produjo transmisión local en individuos que no habían viajado a Oriente Medio, siendo el caso índice un caso importado¹⁷.

Mecanismos y escenarios de transmisión

Las vías de transmisión hipotetizadas con origen en reservorios animales son:

a) contacto directo - En el estudio epidemiológico del caso de un individuo de 73 años de Abu Dhabi (capital de Emiratos Árabes) se descubre que era dueño de dromedarios y que había cuidado de uno de ellos, que estaba enfermo, poco antes de empezar dicho individuo a desarrollar síntomas²⁹.

En Catar se obtuvo material genético vírico del hisopo nasal de un dromedario que, al secuenciarlo, coincidía casi por completo con el de los aislados en dos casos humanos que habían tenido contacto con animales de esa misma granja⁷⁷.

En Jeddah (Arabia Saudí) un hombre de 43 años, sin comorbilidades ni contacto previo con ningún caso humano, fue confirmado como positivo en noviembre de 2013. Para completar la investigación se realizó una búsqueda de fuentes ambientales

y animales. El individuo había cuidado de algunos de sus dromedarios días atrás, que habían desarrollado rinitis y fiebre, durante aproximadamente 3 horas al día durante 3 días aplicándoles hierbas medicinales en la nariz. En uno de esos dromedarios se detectó RNA de MERS-CoV por RT-PCR en muestras obtenidas de hisopos nasales. Al secuenciar posteriormente los fragmentos obtenidos de humano y dromedario y someterlos a análisis filogenético resultaron ser idénticos^{80,87}.

Apoyando la hipótesis de que la transmisión por contacto directo es la más probable se encuentra, por un lado, la elevada carga vírica obtenida de hisopos nasales en dromedarios analizados en Omán⁷⁸, Arabia Saudí⁷² y Catar⁸⁸. Por otro lado, se ha descrito una baja estabilidad ambiental en condiciones de exterior del MERS-CoV, observándose una disminución de la viabilidad a altas temperaturas (comunes en Oriente Medio) que bloquearía las vías de transmisión indirectas⁸⁹.

b) transmisión ambiental por excretas - Se encontró un fragmento del gen RNA-dependiente RNA-polimerasa (*RdRp*) en heces de un murciélagos *Taphozous perforatus* cercano a la residencia del primer caso del que se aisló el MERS-CoV idéntico al aislado en dicho caso⁶⁴. Por otro lado, en el primer caso registrado en Grecia, el paciente confirmó que había tenido “contacto indirecto” con murciélagos en una cena con amigos antes de desarrollar la enfermedad⁶⁵.

En dromedarios de Catar y Arabia Saudí se ha detectado material vírico en muestras de heces aunque en menor cantidad que en hisopos nasales^{81,88}.

c) transmisión alimentaria – Un caso importado a Malasia en abril de este año acudió, para seguir la tradición de la *Umrah*, a una granja de dromedarios en Arabia Saudí donde consumió leche sin pasteurizar. 17 días después el individuo falleció⁹⁰.

El individuo de 43 años de Jeddah comentado anteriormente^{80,87} consumía habitualmente leche sin pasteurizar, aunque en el momento en el que se analizó la leche durante la investigación epidemiológica no se encontraron partículas víricas.

En Catar se halló en muestras de leche, extraídas a la manera tradicional local, RNA vírico en pequeñas cantidades en 5 de los 7 camellos que estaban diseminando el virus en aquel momento⁸⁸.

Apoyando la transmisión de MERS-CoV a través de leche no pasteurizada

(frecuentemente consumida en Arabia Saudí, así como la orina de dromedario) se ha demostrado que, al inocular el virus dentro de la leche, éste puede sobrevivir períodos prolongados de tiempo. Tras proporcionar un tratamiento térmico de pasterización no se detecta material vírico infectante⁹¹.

d) transmisión indirecta por aire (núcleos reticulares de pequeño diámetro) – De la granja de dromedarios del individuo de Jeddah comentado ya anteriormente^{80,87} se obtuvieron del aire secuencias genéticas coincidentes al 100% con las del dromedario y el humano. La muestra positiva (otras dos fueron negativas) se obtuvo el mismo día en el que de uno de los dromedarios se aisló material genético viral⁹². Apoyando esta forma de transmisión se encuentra la habilidad del MERS-CoV, demostrada experimentalmente, de permanecer viable en núcleos reticulares de pequeño diámetro⁸⁹.

En cuanto a los escenarios en los que tiene lugar la transmisión humano – humano se puede delimitar:

a) transmisión en la comunidad - Se ha demostrado limitada y no sostenida de acuerdo a diversos hallazgos:

1. En los análisis de muestras de individuos sanos realizados durante estudios seroepidemiológicos^{4,93} no se han obtenido resultados positivos para MERS-CoV a pesar de que la circulación del virus en humanos, según estudios de reloj molecular por los que se calculaba el *tMRCA (time to the most recent common ancestor)*^{94,95}, ha podido tener lugar desde mediados del año 2011.

2. En los estudios de contactos de casos confirmados^{65,69,90,96,97} no se ha registrado transmisión persona – persona fuera de clusters familiares u hospitalarios.

3. En los grandes eventos de masas de Arabia Saudí como son el peregrinaje mayor (*Hajj*, que tiene lugar en fechas determinadas y es uno de los pilares del Islam) y el peregrinaje menor (*Umrah*, que puede llevarse a cabo en cualquier momento del año, aunque se alcanzan picos de visitas en fechas señaladas, como el Ramadán) a La Meca o Medina no se han registrado casos de MERS asociados a transmisión persona – persona (figura 2). Para la *Hajj* del 2012 se

testaron a 154 peregrinos franceses que volvían a su hogar⁹⁸ y a 300 peregrinos con sintomatología respiratoria⁹⁹. Para la del año 2013 se recogieron muestras de 5235 peregrinos adultos de 22 países¹⁰⁰, de 129 peregrinos franceses¹⁰¹ y de 38 pacientes que desarrollaron neumonía (causa principal de admisión hospitalaria en la *Hajj*) y que fueron ingresados en hospitales de Meca y Medina¹⁰². Todos ellos dieron negativo para MERS-CoV a pesar del muy limitado uso de las medidas de protección recomendadas (estimación de uso de la mascarilla del 0,02% en peregrinos de la *Hajj* de 2013¹⁰³).

4. Se han realizado estudios teóricos para medir el potencial pandémico de la enfermedad a partir del número básico de reproducción (R_0 o cifra media de casos secundarios que produce un caso en una comunidad susceptible. Si $R_0 < 1$ la cadena de transmisión es limitada y desaparece con el tiempo. Para $R_0 > 1$ puede producirse crecimiento exponencial de casos). En el primero de ellos se obtuvo un valor de R_0 , en el peor de los escenarios modelados, de 0,69 (IC 95% 0,50 – 0,92) y un riesgo de que la enfermedad se convierta en pandemia menor del 5%¹⁰⁴. En el segundo de los estudios el valor obtenido de R_0 basado en el tamaño de los clusters (cuando las medidas de control son efectivas) también era menor de 1. Sin embargo, el R_0 para casos índice (cuando las medidas de control no son tan efectivas), se encontraba en un rango de 0,8 – 1,3, no descartándose un escenario pandémico en este escenario¹⁰⁵.

b) transmisión en clusters familiares - Se han registrado en Oriente Medio^{16,19} y en otras áreas del mundo¹⁷ a partir de casos importados, pero la transmisión se ha demostrado limitada.

c) transmisión nosocomial – La transmisión en instalaciones hospitalarias ha supuesto el mayor número de casos de MERS (figura 2). El primer brote registrado es el que ocurrió en Jordania en abril de 2012 y que afectó a 9 personas, con resultado de muerte en 2 de ellas^{85,86}.

En Arabia Saudí han tenido lugar dos brotes de este tipo. En el primero de ellos, entre abril y mayo de 2013 en Al-Ahsa (Provincia Este), se registraron 23 casos de entre los cuales fallecieron 15, la mayoría pacientes hospitalizados pero también parientes

y personal sanitario^{12,15}.

Entre el 11 de abril y el 9 junio de este año se han registrado 402 casos de MERS y al menos 114 fallecimientos en Arabia Saudí, muchos de ellos por un brote hospitalario en la ciudad de Jeddah¹⁰⁶.

También han ocurrido brotes hospitalarios mucho más limitados en otras áreas del mundo a partir de casos importados¹⁸.

Por el contrario, en algunas instalaciones sanitarias no se tomaron medidas de protección frente a casos de MERS y no se registraron casos secundarios^{17,46,107}.

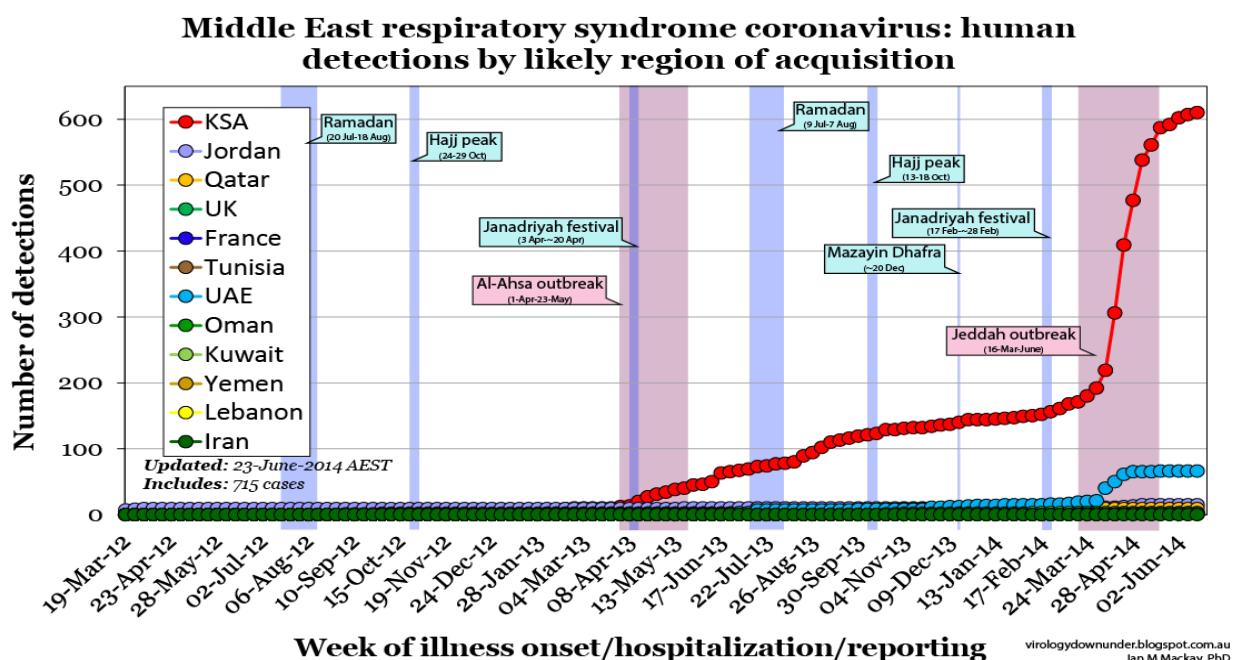


Figura 2: detecciones de MERS-CoV por probable región de contagio a 23 de junio de 2014.

Fuente: virologydownunder.blogspot.com.au. Autor: Ian M Mackay.

Para la infección humano-humano se han propuesto las siguientes vías de transmisión:

a) Contacto directo – Por partículas respiratorias de elevado diámetro producidas en tos y estornudos, que por su tamaño viajan no más allá de un metro antes de caer al suelo, y por contacto con superficies corporales como las manos y posterior autoinoculación¹⁰⁸.

b) Fómites - Se ha hipotetizado con una transmisión indirecta por utensilios o superficies, sobre todo en ambientes hospitalarios¹⁰⁸. Apoyando esta hipótesis se ha

demostrado que el MERS-CoV sobrevive en condiciones ambientales de interior hasta 48 horas⁸⁹.

c) Transmisión indirecta por aire (núcleos reticulares de pequeño diámetro) – No hay consenso sobre este punto. Por un lado, unos autores afirman que los aerosoles de pequeño tamaño que pueden permanecer suspendidos en el aire no suponen una vía de transmisión probable. Se basan en lo observado en determinados pacientes intubados en los que se han practicado maniobras con elementos para facilitar la respiración, creándose micropartículas y no produciéndose contagios a pesar de la falta de equipos de protección en personal sanitario¹⁸. Otros autores, según la distribución de casos observada en los brotes de Al-Ahsa, concluyen que sí es una posible vía de transmisión¹⁰⁹. Apoyando la teoría de este tipo de transmisión, no se observa una pérdida de estabilidad del MERS-CoV durante la aerosolización en condiciones de interior (20°C y 40% de humedad relativa)⁸⁹.

d) Transmisión indirecta por otros vehículos – se ha detectado en algunos casos material genético viral en muestras de orina, heces y sangre^{29,110}. En un caso de transmisión nosocomial registrado en Francia, la vía fecal parece la más probable¹⁸.

Dentro de la transmisión humano – humano es interesante comentar la figura de los “superdiseminadores” (*superspreaders*). Es una figura que tuvo gran influencia en el aumento de la incidencia de SARS, aunque no es única de esta enfermedad, y se ha asociado con determinadas situaciones observadas en estudios de contactos de casos de MERS. Se trata de individuos que por determinadas características ambientales, anatómicas o biológicas no aclaradas, transmiten la enfermedad más eficazmente que la mayoría de casos¹¹¹. En el estudio epidemiológico de los brotes nosocomiales que tuvieron lugar en Al-Ahsa se observó que uno de estos pacientes pudo llegar a infectar hasta a 7 casos secundarios mientras que en la mayoría de casos la transmisión se cortaba¹⁵.

Factores de riesgo sugeridos

a) Sexo masculino, y especialmente de edad media-avanzada. El índice de masculinidad (razón de varones entre mujeres) es de 1'7:1, y el 44% del total de casos a 4 de junio de 2014 son hombres de más de 40 años¹² (figura 3). Por otro lado, los hombres representan la mayoría de casos primarios registrados (figura 4).

b) A través de estudios, en su mayoría descriptivos, se ha observado que un porcentaje elevado de casos sufría de comorbilidad, como diabetes, fallo renal crónico, hipertensión u obesidad^{46,112,113}. En uno de estos estudios el porcentaje de casos con comorbilidad alcanzaba el 96%, incluyendo un 68% de diabéticos, un 34% de hipertensos, un 28% que padecían enfermedad cardíaca crónica y un 43% de enfermedad renal crónica⁴⁶. Estos resultados son compatibles con los obtenidos en un estudio de casos-controles realizado en un hospital en el que se observó que los casos padecían de diabetes mellitus más que los controles (87% vs 47%, OR = 7,24, p = 0,015), de enfermedad renal en fase final (33% vs 7%, OR = 7, p = 0,012) y de obesidad (IMC 32 vs 27,8, p = 0,035)¹¹³.

También se ha observado que el MERS ocurre más frecuentemente en personas en estado de inmunosupresión, siendo la letalidad observada en estos individuos del 100% en determinados estudios (3/3 en pacientes con uso de esteroides)^{46,108}.

c) exposición laboral - En 226 trabajadores de mataderos de dromedarios, vacas y ovejas de Meca y Jeddah no se registró mayor concentración de anticuerpos que en la población general¹¹⁴.

En 179 personas que trabajaban en mataderos de dromedarios en Egipto no se observaron anticuerpos frente a MERS-CoV⁷⁹.

Sin embargo, en una investigación todavía en marcha en Catar los resultados preliminares apuntan a que las personas con un contacto más prolongado con dromedarios podrían tener un riesgo mayor de infectarse por MERS-CoV¹¹⁵.

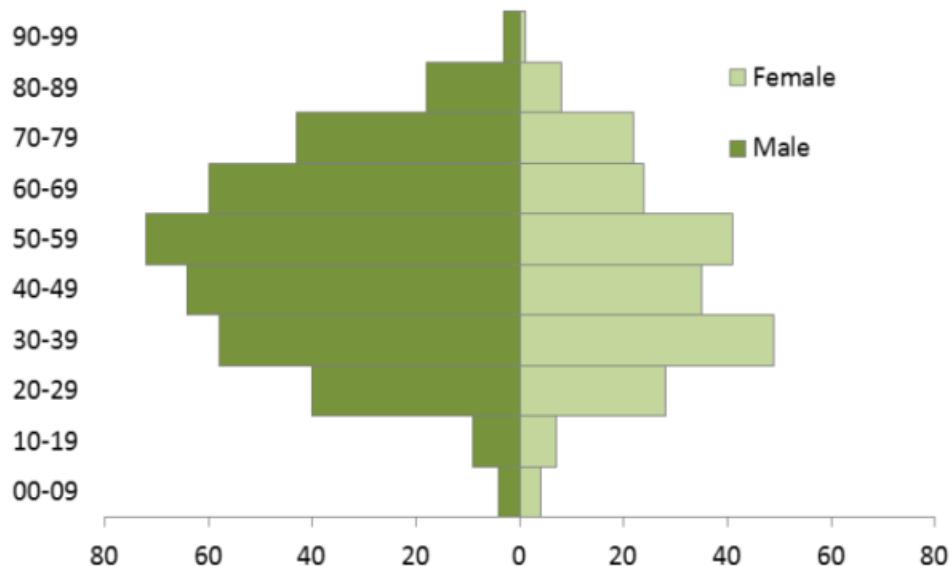


Figura 3: distribución de casos confirmados de MERS-CoV por edad y sexo. Marzo 2012 – mayo 2014. Fuente: ECDC.

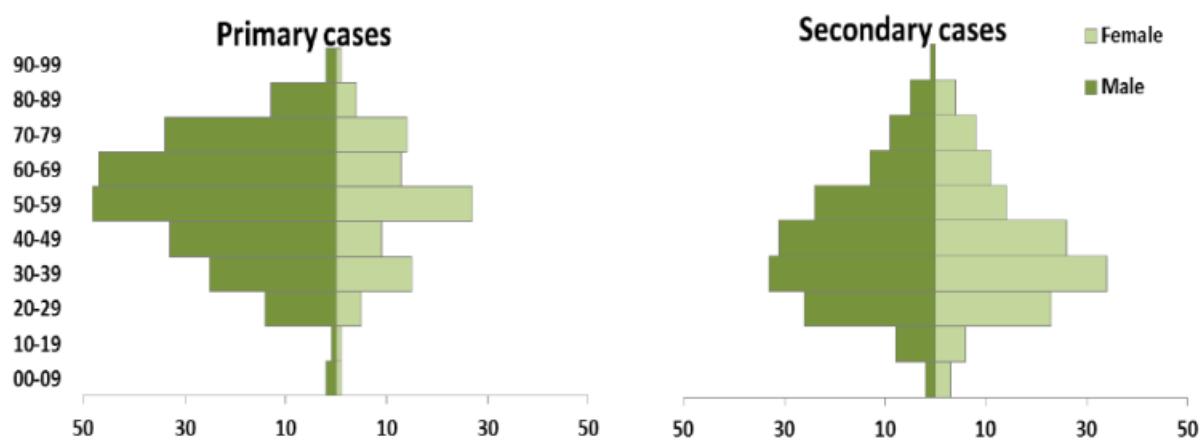


Figura 4: distribución de casos confirmados de MERS-CoV por edad, sexo, casos primarios y secundarios. Marzo 2012 – mayo 2014. Fuente: ECDC.

Evaluación del riesgo

Interpretando la información disponible, limitada en aspectos que se comentan en las conclusiones de este trabajo, se pretendía estimar el riesgo que puede suponer en nuestro entorno, ejemplificado en España, la importación de animales infectados por MERS-CoV, en este caso dromedarios, o sus productos derivados. Siguiendo el modelo cualitativo desarrollado por la OIE⁵⁴ e implementado por organismos como la Agencia francesa de seguridad sanitaria de los alimentos (Afssa)⁵⁶ se consideran importantes los siguientes parámetros:

Elementos a considerar en la evaluación de la difusión (probabilidad de ingreso del agente)

- Reservorio del agente etiológico: murciélagos insectívoros de determinados géneros. Hospedador intermediario (y origen de la mayoría de casos primarios en humanos): dromedario.
- Seroprevalencia muy elevada en dromedarios de países de Oriente Medio: situación endémica. Incidencia y prevalencia muy baja en humanos a pesar de la elevada prevalencia en animales.
- Vacunación y tratamiento contra MERS no disponible.
- Tratamiento térmico de leche de dromedario elimina el virus. No se ha analizado en otras matrices alimentarias.
- Importación de dromedarios vivos (entre otros animales) con origen en países de Oriente Medio restringida por legislación comunitaria por tratarse de terceros países no libres de fiebre aftosa^{116,117}.
- Importación de leche de dromedario pasteurizada a la Unión Europea solo permitida a una empresa en Dubai (Emirates Industry For Camel Milk And Products)¹¹⁸.

Elementos a considerar en la evaluación de la exposición:

- Agente patógeno estable en condiciones de ambiente de interior, incluso en formas aerosolizadas. Poco estable en condiciones ambientales de exterior. Estable en leche cruda durante períodos prolongados de tiempo.

- Zoonosis por contacto directo con dromedarios y posible transmisión indirecta a partir de excretas, aire y alimentos (principalmente leche).
- Uso de dromedarios en España excepcional y circunscrito a zonas concretas, como Canarias. Consumo residual de leche de dromedario.

A partir de estos factores, y considerando como un elemento determinante la restricción comunitaria de la importación de rumiantes desde terceros países no exentos de fiebre aftosa (como son los países de Oriente Medio, origen directo e indirecto de todos los casos de MERS) así como de la importación de leche, hemos definido como cero (nula) o uno (casi nula) la probabilidad de difusión, o probabilidad de que el peligro llegue a la frontera de España. Según las tablas de cruzamiento (Anexo 1), cuando la probabilidad de difusión (*probabilité d'émission*) es nula o casi nula, combinada con cualquier probabilidad en la evaluación de la exposición, el resultado de la probabilidad de ocurrencia es nulo o casi nulo. Por otro lado, la OIE establece que “si la evaluación de la difusión no pone de manifiesto ningún riesgo significativo, la evaluación del riesgo concluye allí”⁵⁴.

En conclusión, el riesgo estimado que consideramos que tiene el MERS en España tanto para la salud pública como para la sanidad animal asociado a la importación de dromedarios y/o sus productos derivados es nulo o casi nulo.

Medidas recomendadas en base al riesgo que supone el MERS

Desde distintos organismos internacionales se han propuesto medidas de prevención, control y vigilancia para detener los eventos zoonóticos y la transmisión humano – humano^{5,12,115,119}.

Para prevenir y controlar la aparición de casos primarios se han propuesto las siguientes medidas:

- Evitar el contacto directo con dromedarios, murciélagos o sus deyecciones, especialmente por parte de inmunodeprimidos y/o enfermos crónicos cuando visiten granjas o mercados.
- Aplicación de medidas de higiene general, especialmente grupos de riesgo (veterinarios, trabajadores de mataderos o personas en contacto con dromedarios de carreras): lavado de manos antes y después de tocar dromedarios o evitar tocarse posteriormente ojos, nariz o boca. Evitar tocar animales enfermos. Considerar el utilizar guantes y bata al manipular dromedarios y lavarlos o desecharlos posteriormente para evitar diseminación por excretas.
- Aplicación de medidas de higiene de los alimentos, como un tratamiento térmico previo al consumo de orina, leche o carne de dromedario.
- Decomiso de animales positivos y destrucción de cadáveres.

Para disminuir la incidencia de casos secundarios se ha propuesto:

en entornos hospitalarios

- Medidas de prevención básica al tratar pacientes con enfermedad respiratoria, independientemente del diagnóstico.
- Medidas de protección respiratoria adicionales cuando se trate con pacientes con síntomas de infección respiratoria severa.
- Protección ocular y uso de guantes, mascarilla y mono o bata desechables cuando se trate con pacientes considerados como casos probables o confirmados de MERS. Mantener una distancia mínima de un metro con dichos pacientes.

- Protección con respiradores FFP2 o FFP3, protección ocular total y uso de guantes y trajes impermeables de manga larga cuando se realicen procedimientos de generación de aerosoles (intubación endotraqueal, ventilación manual, etc). Estos procedimientos se han de realizar en un ambiente ventilado y con el menor número posible de personas.
- Uso de habitaciones individuales, con ventilación adecuada, para casos probables o confirmados.
- Limpieza de superficies por la estabilidad ambiental en interior del MERS-CoV.

en viajes/peregrinaciones a Oriente Medio

- Informar a los peregrinos de que las personas con comorbilidades son más propensas a la infección por MERS-CoV. En estos individuos con comorbilidad, plantear con el médico si la peregrinación está recomendada. En relación a este último punto, en el año 2013 el Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí recomendó que los mayores de 65 años, menores de 12, embarazadas, enfermos crónicos, inmunodeprimidos y enfermos terminales pospusieran su peregrinación a la *Hajj* o *Umrah*, recomendación que apoyó el CDC¹²⁰.
- Medidas de higiene general: lavarse las manos después de contactar con secreciones respiratorias, taparse nariz y boca cuando se estornuda o se tose y mantener una buena higiene personal.
- Recomendar a los peregrinos posponer su viaje de vuelta si desarrollan enfermedad respiratoria aguda con fiebre y tos. Considerar no acudir a eventos de masas, aislarse o usar pañuelo/mascarilla si se desarrollan estos síntomas durante la peregrinación.
- Si se desarrolla una enfermedad respiratoria aguda con fiebre y tos hasta dos semanas después del regreso de países de Oriente Medio, acudir al médico.
- Proporcionar información a los peregrinos a través de los sectores turístico y sanitario por medio de materiales (panfletos, anuncios de radio, etc) en puntos estratégicos (aeropuertos, agencias de viaje, aviones,...).

- Enviar sanitarios desde los países de origen que acompañen y puedan atender a los peregrinos.

Las principales medidas de vigilancia propuestas son:

- Los Estados Miembro tienen que mantener la vigilancia de infecciones respiratorias agudas y revisión de patrones inusuales.
- Los casos diagnosticados en la UE, incluso los clasificados como probables por serología, han de ser comunicados a la OMS según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) y/o al EWRS del ECDC.
- La OMS no es partidaria de un screening en zonas de entrada ni recomienda la aplicación de restricciones en el viaje ni en el comercio. Sí se deben asegurar las medidas rutinarias en los puntos de entrada y salida que aseguren la evaluación de viajeros enfermos.
- A los contactos cercanos (definido contacto cercano como sanitario o familiar que haya cuidado de manera directa del paciente o cualquier individuo que haya tenido contacto cara a cara durante más de 15 minutos con un caso probable o confirmado con sintomatología en un entorno cerrado) se les debería extraer sangre y comparar la serología con una muestra posterior. En regiones con equipos de PCR disponibles es recomendable extraer muestras de vías respiratorias inferiores para comprobar si existe RNA vírico.
- No se recomienda la cuarentena de contactos asintomáticos pero sí se recomienda monitorizar el estado de salud de dichos contactos, así como de todos los contactos cercanos de casos probables o confirmados, durante 14 días desde la última exposición.
- Si un caso ha viajado en aeronave la búsqueda de contactos se ha de centrar en pasajeros que hayan estado sentados en la misma fila, dos filas delante y dos filas detrás, todos los miembros de la tripulación y pasajeros que hayan cuidado del caso, que hayan contactado cara a cara durante más de 15 minutos, que hayan contactado con sus secreciones respiratorias o que convivan con él.

Discusión y conclusiones

A pesar de que han transcurrido casi dos años desde el primer aislamiento del MERS-CoV y de la experiencia previa acumulada sobre los coronavirus, principalmente desde la pandemia del SARS, todavía quedan muchas preguntas por resolver sobre el MERS. Las mayores lagunas de conocimiento se encuentran en la cadena epidemiológica, especialmente las fuentes de infección y mecanismos de transmisión, esenciales para establecer una correcta estrategia de prevención y control tanto en sanidad animal como en salud pública. Estos agujeros en la información han llevado a plantear teorías tan poco consistentes como un origen bioterrorista del MERS-CoV¹²¹.

Todos los casos confirmados hasta el momento han ocurrido en Oriente Medio o tienen relación con un caso primario infectado en Oriente Medio¹². El patrón de distribución de la enfermedad es compatible con la sucesión de eventos zoonóticos esporádicos que dan lugar a casos primarios en humanos, pudiendo ser éstos origen de cadenas de transmisión horizontal.

El reservorio del MERS-CoV, en base a los hallazgos filogenéticos^{4,10,11}, moleculares⁶⁰⁻⁶⁴ y epidemiológicos⁶⁵, parece que lo constituyen murciélagos insectívoros. El hospedador intermediario, y origen directo de la antropozoonosis, sería el dromedario. No se han diseñado estudios que busquen delimitar (si las hubiera) las vías de infección murciélagos – dromedario. A pesar de que la evidencia apunta a que murciélagos y dromedarios constituyen el reservorio del MERS-CoV la seguridad no es absoluta. Sí que parece que ambas especies, por la diseminación del virus a partir de un estado asintomático o leve (no se han registrado muertes de dromedarios relacionadas con el MERS), son buenas candidatas. Para llegar a confirmar a ambas como la comunidad de reservorios del MERS-CoV se deberían cumplir los criterios de condición necesaria (la combinación de reservorios debería permitir la persistencia del virus en condiciones naturales) y suficiente (cuando hay ausencia de reservorios la transmisión no se mantiene)¹²². Apoyando la posible intervención de otras especies en la transmisión del MERS-CoV se encuentra el receptor del virus, la DPP4, conservado en diversas especies animales y el hombre⁶⁶,

y la replicación del MERS-CoV *in vitro* en células de otras especies animales, como la cabra⁶⁷. Sin embargo, de todos los animales domésticos y peridomésticos estudiados el dromedario es el único que es infectado por el MERS-CoV o un virus similar de manera natural.

La infección en dromedarios se ha evidenciado por los anticuerpos neutralizantes específicos frente a MERS-CoV detectados en animales con origen en el norte de África y Oriente Medio^{14,70-76} mediante técnicas que sortean las posibles reacciones cruzadas con otros coronavirus, como el BCoV. Los estudios de seroprevalencia también apuntan a que la circulación del virus en dromedarios de Oriente Medio ha tenido lugar desde hace al menos veinte años y que el MERS-CoV ha adquirido un carácter endémico en poblaciones de dromedarios de la región^{72,73}. Sería interesante interpretar estos hallazgos y plantear por qué se comenzaron a registrar casos en humanos desde hace tan solo 2 años. La explicación más plausible sería que el virus ha sufrido mutaciones genéticas que han permitido el salto interespecie, unido a mejoras en la vigilancia que han permitido la detección de casos en humanos.

Por otro lado, por medio de estudios moleculares con PCR se ha evidenciado la diseminación de partículas víricas por parte de los dromedarios^{72,77-81}. Las secreciones respiratorias, principalmente obtenidas por hisopos nasales, se han mostrado como las fuentes de transmisión más probables por ser el tipo de muestras en las que más frecuentemente y a más elevada concentración se han aislado secuencias genéticas de MERS-CoV en dromedarios. Además, en condiciones de elevada temperatura y humedad, habituales en ambientes de exterior en Oriente Medio, el virus es poco estable⁸⁹ restringiendo en parte los mecanismos de transmisión indirectos en favor de los directos.

Algunas de las secuencias aisladas en secreciones respiratorias de dromedarios han resultado ser idénticas o casi idénticas a las aisladas en casos humanos próximos y la seroconversión estudiada en dromedario y humano en un estudio epidemiológico ha permitido determinar que la dirección de la infección sería dromedario – humano^{77,80,87}, aunque no se puede descartar que también pueda ocurrir a la inversa o que haya una tercera fuente que infecte a ambos en paralelo.

Además de en secreciones respiratorias se han aislado fragmentos de MERS-CoV de otras fuentes, como heces y leche tras ordeño tradicional^{81,88}. La primera podría suponer una fuente de infección ambiental. La última podría conllevar problemas de seguridad alimentaria por el consumo habitual en países como Arabia Saudí sin tratamiento térmico previo. En cuanto a la leche se ha comprobado además que el MERS-CoV puede sobrevivir hasta 72 horas en leche sin pasteurizar tras inoculación intencionada en la misma⁹¹. Es de capital importancia conocer si realmente el MERS-CoV se elimina por la leche o su aislamiento no es más que el resultado de la contaminación de un ordeño en deficientes condiciones higiénicas.

La muy reciente publicación del aislamiento de secuencias genéticas de MERS-CoV del aire de una granja de dromedarios⁹² ha permitido hipotetizar con una transmisión aerógena de tipo indirecto (cuyo ejemplo paradigmático es la tuberculosis), teoría que necesita confirmación. Es importante resaltar la diferencia entre transmisión directa por secreciones respiratorias con partículas de elevado diámetro que caen por gravedad no más de un metro más allá de su origen y que, como se ha comentado anteriormente, parecen la fuente de transmisión más común del MERS-CoV y, por otro lado, transmisión aerógena por partículas respiratorias de pequeño diámetro que quedan suspendidas en el aire y que no requieren contacto directo con el animal enfermo.

A falta de un tratamiento terapéutico y profiláctico eficaz, a pesar de la gran cantidad de principios que se han propuesto y testado *in vitro* y empíricamente³⁶⁻⁵², prevenir la zoonosis es esencial para detener la aparición de nuevos casos. Se han publicado diversas medidas de carácter preventivo para individuos en contacto con dromedarios^{12,115}. Sin embargo, con todas las incertidumbres que rodean a la transmisión y la falta de adhesión a alguna de las recomendaciones por diferentes motivos, como la creencia por parte de los criadores de dromedarios de que el MERS no supone un problema porque no hace enfermar a los animales de manera grave¹²³, la difusión de esta enfermedad no se ha podido evitar en todos los casos. Por la situación de endemia en la que se encuentra la cabaña de dromedarios en Oriente Medio consideramos necesario detener la transmisión antes de que alcance a los

recién nacidos, que parece ser la etapa en la que más frecuentemente tiene lugar la infección en estos animales^{72,74,76,78,82}. En toda la bibliografía analizada no se han encontrado medidas que aborden este tema.

En cuanto a la transmisión humano – humano se han delimitado tres escenarios diferentes: nivel comunitario, en el que no hay evidencia de transmisión sostenida incluso en grandes eventos de masas como las peregrinaciones a La Meca y Medina⁹⁸⁻¹⁰²; clusters familiares, registrados en Oriente Medio y otras zonas del planeta^{17,19}; y brotes nosocomiales, siendo dos ocurridos en Arabia Saudí los que han dado origen al mayor número de casos y que han sido relacionados con unas medidas subóptimas en el control de la infección^{12,15}. El número básico de reproducción estimado para el MERS (R_0) es menor de 1 en la mayoría de modelos¹⁰⁴⁻¹⁰⁵, por lo que las cadenas de transmisión humano – humano tienden a limitarse.

Para los diferentes escenarios de transmisión en el contexto humano – humano tampoco se conocen los modos y fuentes de transmisión de manera fehaciente, aunque todo parece indicar que el contacto directo a través de secreciones respiratorias y de superficies corporales, como las manos, y por vía indirecta a través de fómites, como utensilios o superficies en ambientes hospitalarios, son las más probables.

Para cada uno de estos escenarios se han propuesto medidas y recomendaciones de prevención, control y vigilancia, especialmente para los grandes eventos de masas como la *Hajj* y *Umrah*^{119,120} y para el ámbito hospitalario^{12,22}. Queda por definir un aspecto esencial en el control de la enfermedad como es la participación o no en la transmisión de casos humanos asintomáticos. La evidencia disponible sugiere que no hay transmisión desde ese estado¹².

La letalidad del MERS se ha demostrado mayor que la del SARS (40% vs 11%) pero la incidencia menor a pesar de que el MERS-CoV ha podido circular en humanos desde mediados de 2011 no adquiriendo carácter endémico en poblaciones humanas de Oriente Medio^{94,95}. Sin embargo, estas cifras están sesgadas como consecuencia de fallos en la vigilancia. Por un lado, hasta que no se realizaron estudios de contactos (intensificando la vigilancia del MERS) y se amplió el espectro de enfermedad hacia

casos leves, se produjo una sobreestimación de la letalidad por la detección solo de los casos más graves y generalmente de resultado fatal. La tendencia esperada en las condiciones actuales es, por tanto, una disminución en la tasa de letalidad. Por otro lado, la estructura de los sistemas de vigilancia de países en vías de desarrollo con alta probabilidad de tener casos autóctonos (como países del Cuerno de África como Etiopía o Sudán, donde se ha demostrado que hay dromedarios infectados) o recibir casos importados no es tan potente como en países como Arabia Saudí. Se estima que hasta un 62% de casos sintomáticos no han sido detectados¹⁰⁵.

Los factores de riesgo que se han sugerido que pueden estar asociados al MERS son la presencia de comorbilidades (diabetes, obesidad, hipertensión y/o enfermedad renal), estados de inmunosupresión, el sexo masculino, la edad media-alta y la exposición laboral^{12,46,106,108,112,113}. Estos tres últimos son interesantes de analizar. Como muestra la figura de casos primarios (figura 4), es decir, que se han infectado a partir de una fuente animal, la mayoría son del sexo masculino de edad media-avanzada. Para casos secundarios la proporción está más equilibrada. Esta imagen sugiere que podría haber alguna característica del sexo masculino en esos grupos de edad que les hiciera más propensos a la zoonosis. La hipótesis que se baraja es la exposición ocupacional, por ser la mayoría de criadores de dromedarios y trabajadores de mataderos hombres de edad media – avanzada. Sin embargo hasta ahora, a falta de los resultados finales de una investigación en Catar cuyos primeros resultados apuntan a que las personas con mayor exposición tienen una mayor probabilidad de infectarse por MERS-CoV, estudios en mataderos no han identificado mayor seroprevalencia en trabajadores que en la población general.

El objetivo principal de esta revisión era estimar el riesgo que supone en nuestro entorno la importación de dromedarios y sus productos derivados. A pesar de que la situación de endemia en la población de dromedarios de países de Oriente Medio podría traducirse en una probabilidad de difusión elevada, la restricción comunitaria de la importación de rumiantes de países no exentos de fiebre aftosa así como de leche (salvo para una empresa)¹¹⁶⁻¹¹⁸ nos ha permitido concluir que el riesgo es nulo o casi nulo siguiendo la metodología propuesta por la OIE. Según nuestro

conocimiento, es la primera evaluación de riesgo del MERS-CoV realizada con dicha metodología. Nuestra conclusión es compatible con otras obtenidas desde otros abordajes, como los del ECDC¹² y la OMS¹²⁴. La OMS ha considerado en todas sus reuniones del comité de emergencia que el MERS no cumple los criterios para ser reconocido como una emergencia en salud pública de importancia internacional (PHEIC) basándose en el Reglamento Sanitario Internacional (IHR), que se modificó en 2005 a partir del brote de SARS. Hay que recordar que tan solo la pandemia de la gripe porcina H1N1, el resurgimiento de la poliomielitis y el reciente brote de ébola han alcanzado ese status.

Metodológicamente, esta revisión tiene ciertas debilidades. Primera: la nomenclatura del agente etiológico no se estandarizó hasta mayo de 2013. Hasta entonces, el coronavirus había recibido diversos nombres (HCoV-EMC/2012, nCoV, novel human betacoronavirus 2c, etc). La estrategia de búsqueda intentó recoger estas variaciones pero es posible que alguno de los primeros artículos sobre el MERS incluyera en el título alguna nomenclatura no tenida en cuenta y, por tanto, que no se haya recuperado. Segunda: los artículos a los que se ha podido acceder no han sido todos, ya que hay determinadas publicaciones que requieren suscripción. Tercera: con el diseño de una estrategia de búsqueda tan sensible se pretendía dar una visión holística del MERS con especial énfasis en la epidemiología. Esa sensibilidad ha hecho que hasta un 50% de los artículos recuperados no cumplieran el criterio de inclusión. Cuarta y última: por el propio tema de la revisión, un agente patógeno descubierto hace dos años, la evidencia es limitada (niveles 2-, 3 y 4 según el SIGN) y basada en estudios meramente descriptivos que no permiten establecer relación exposición – efecto. No se han publicado (ni por tanto recuperado) estudios de cohortes o casos-controles fiables (aunque ya se ha diseñado uno de estos últimos)¹²⁵. El único estudio de casos – controles se ha realizado en pacientes hospitalarios y los propios autores reconocen muchas limitaciones en el diseño.

Sin embargo, en nuestro trabajo también reconocemos fortalezas. Primera: la comentada sensibilidad de la estrategia de búsqueda ha permitido abordar todos los aspectos del MERS. Segunda: se ha analizado la información desde que se aisló por

primera vez el MERS-CoV hasta un mes antes de la entrega de esta revisión, estando pues muy actualizada. Tercera: todos los artículos considerados imprescindibles por los expertos del tema, que han suscitado más comentarios y que son recurrentes en las referencias de subsiguientes artículos han podido ser recuperados. Cuarta: el seguimiento del proceso casi diariamente a través de páginas no oficiales y de cuentas de expertos por las redes sociales ha permitido poner el foco en los aspectos más interesantes. Quinta y última: la evaluación del riesgo, y por tanto la estimación del riesgo en nuestro entorno como nulo o casi nulo, está consolidada en información suficiente como para ser considerada relevante.

Nuestra apreciación final es que a pesar de que el proceso está circunscrito a un área concreta, que el riesgo fuera de dicha área es limitado según el conocimiento actual de la enfermedad y que la incidencia y la letalidad no es tan alta como en otros brotes contemporáneos como el ébola, el MERS no debe caer en el olvido y se debe completar el conocimiento sobre la epidemiología y el desarrollo de fármacos y vacunas eficaces. Como se ha expuesto anteriormente, el MERS-CoV lleva circulando en dromedarios desde hace al menos veinte años y es ahora cuando se han empezado a registrar casos en humanos. Por poseer el genoma más grande de todos los virus ARN, los coronavirus son muy propensos a sufrir procesos de mutación y recombinación, procesos que han sido relacionados con la gran diversidad de hospedadores a los que se han adaptado por sucesivos saltos interespecie, como el que ha ocurrido con el MERS-CoV. En este caso, afortunadamente, han dado lugar a un virus que produce casos muy esporádicos en humanos, tanto primarios como secundarios. Sin embargo, hay que estar preparados para afrontar otras modificaciones del genoma que conviertan al MERS-CoV en un virus más transmisible y letal.

Bibliografía

- (1) 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 Jul;87(14):7790-7792.
- (2) Organización Mundial de la Salud. Naming of the novel coronavirus. 2013; . Accessed http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/NamingCoV_28May13.pdf?ua=1, 2014.
- (3) Zaki AM. Novel Coronavirus - Saudi Arabia: Human Isolate. 2012; Available at: <http://promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733>, 2014.
- (4) 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 Nov 8;367(19):1814-1820.
- (5) Organización Mundial de la Salud (OMS). MERS-CoV update. Disease outbreak news 23 julio 2014. 2014; Available at: http://www.who.int/csr/don/2014_07_23_mers/en/, 2014.
- (6) International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2013 Release. 2013; Available at: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>, 2014.
- (7) Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau,C.C, Tsang,A.K., Lau JH, Bai R, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* 2012 2012;86(7):3995-4008.
- (8) Organización Mundial de la Salud (OMS). Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 - 7 August 2003. 2003; Available at: http://www.who.int/entity/csr/sars/country/country2003_08_15.pdf?ua=1, 2014.
- (9) Kelvin KWT, Ivan FNH, Jasper FWC, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis* 2013 2013 Aug;5(Suppl 2):S103-8.
- (10) 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 Dec;65(6):477-489.
- (11) van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 2012 Nov 20;3(6):10.1128/mBio.00473-12.
- (12) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2014; Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Middle-East-respiratory-syndrome-coronavirus-update10.pdf>, 2014.
- (13) Anthony SJ, Ojeda-Flores R, Lipkin WI, et al. Coronaviruses in bats from Mexico. *J Gen Virol* 2013 2013 May;94(Pt 5):1028-38.
- (14) Reusken CB, Haagmans BL, Muller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, 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):859-866.

- (15) Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med 2013 Aug 1;369(5):407-416.
- (16) Omrani AS, Matin MA, Haddad Q, Al-Nakhli D, Memish ZA, Albarak AM. A family cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case. Int J Infect Dis 2013 Sep;17(9):e668-72.
- (17) 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 Mar 14;18(11):20427.
- (18) Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Sejourne C, Ettahir N, Lemaire X, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. Lancet 2013 Jun 29;381(9885):2265-2272.
- (19) Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeah AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. N Engl J Med 2013 Jun 27;368(26):2487-2494.
- (20) Chan JF, Lau SK, Woo PC. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the "knowns" and "unknowns". J Formos Med Assoc 2013 Jul;112(7):372-381.
- (21) Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect Dis 2014 Jun 15;209(12):1870-1872.
- (22) Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO risk assessment. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 24 april 2014. 2014; Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf?ua=1, 2014.
- (23) Organización Mundial de la Salud (OMS). Revised interim case definition 03 July 2013. 2013; Available at: http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html, 2014.
- (24) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Nota de cierre de la alerta por un caso importado de infección por MERS-CoV en Madrid, 21.11.2013. 2013; Available at: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Cierrealertacoronavirus.pdf>, 2014.
- (25) Organización Mundial de la Salud (OMS). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update - as of 20 January 2014. 2014; Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_20_Jan_2014.pdf?ua=1, 2014.
- (26) Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. Euro Surveill 2012 Sep 27;17(39):20285.

- (27) Corman VM, Muller MA, Costabel U, Timm J, Binger T, Meyer B, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill* 2012 Dec 6;17(49):20334.
- (28) The Who Mers-Cov Research Group, -. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr* 2013 Nov 12;5:ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
- (29) 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 Sep;13(9):745-751.
- (30) Reusken C, Mou H, Godeke GJ, van der Hoek L, Meyer B, Muller MA, et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Euro Surveill* 2013 Apr 4;18(14):20441.
- (31) Meyer B, Drosten C, Muller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Res* 2014;S0168-1702(14):00125-7.
- (32) Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect* 2013 Aug;67(2):130-140.
- (33) de Wit E, Prescott J, Baseler L, Bushmaker T, Thomas T, Lackemeyer MG, et al. The Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) does not replicate in Syrian hamsters. *PLoS One* 2013 Jul 2;8(7):e69127.
- (34) de Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, Bushmaker T, Feldmann F, Brining DL, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Oct 8;110(41):16598-16603.
- (35) Yao Y, Bao L, Deng W, Xu L, Li F, Lv Q, et al. An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus. *J Infect Dis* 2014 Jan 15;209(2):236-242.
- (36) Chan RW, Chan MC, Agnihothram S, Chan LL, Kuok DI, Fong JH, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J Virol* 2013 Jun;87(12):6604-6614.
- (37) Kindler E, Jonsdottir HR, Muth D, Hamming OJ, Hartmann R, Rodriguez R, et al. Efficient replication of the novel human betacoronavirus EMC on primary human epithelium highlights its zoonotic potential. *MBio* 2013 Feb 19;4(1):e00611-12.
- (38) Ren Z, Yan L, Zhang N, Guo Y, Yang C, Lou Z, et al. The newly emerged SARS-like coronavirus HCoV-EMC also has an "Achilles' heel": current effective inhibitor targeting a 3C-like protease. *Protein Cell* 2013 Apr;4(4):248-250.
- (39) Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis* 2013 Oct;17(10):e792-8.
- (40) Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep* 2013;3:1686.

- (41) de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RW, et al. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment. *J Gen Virol* 2013 Aug;94(Pt 8):1749-1760.
- (42) Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013 Dec;67(6):606-616.
- (43) Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, Raj VS, Mou H, Iwata S, et al. Inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection by anti-CD26 monoclonal antibody. *J Virol* 2013 Dec;87(24):13892-13899.
- (44) de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 Aug;58(8):4875-4884.
- (45) Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014 Mar;20:42-46.
- (46) Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah 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 Sep;13(9):752-761.
- (47) Holmes KV, Dominguez SR. The new age of virus discovery: genomic analysis of a novel human betacoronavirus isolated from a fatal case of pneumonia. *MBio* 2013 Jan 8;4(1):e00548-12.
- (48) Du L, Zhao G, Kou Z, Ma C, Sun S, Poon VK, et al. Identification of a receptor-binding domain in the S protein of the novel human coronavirus Middle East respiratory syndrome coronavirus as an essential target for vaccine development. *J Virol* 2013 Sep;87(17):9939-9942.
- (49) Du L, Kou Z, Ma C, Tao X, Wang L, Zhao G, et al. A truncated receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein potently inhibits MERS-CoV infection and induces strong neutralizing antibody responses: implication for developing therapeutics and vaccines. *PLoS One* 2013 Dec 4;8(12):e81587.
- (50) Song F, Fux R, Provacia LB, 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 Nov;87(21):11950-11954.
- (51) Almazan F, DeDiego ML, Sola I, Zuniga S, Nieto-Torres JL, Marquez-Jurado S, et al. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *MBio* 2013 Sep 10;4(5):e00650-13.
- (52) Mielech AM, Kilianski A, Baez-Santos YM, Mesecar AD, Baker SC. MERS-CoV papain-like protease has deISGylating and deubiquitinating activities. *Virology* 2014 Feb;450-451:64-70.
- (53) Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). 2003; Available at: <http://www.svpd.org/mbe/niveles-grados.pdf>, 2014.
- (54) Office International des Épizooties (OIE). Análisis del riesgo asociado a las importaciones.

2010; Available at: http://web.oie.int/esp/normes/mcode/es_chapitre_1.2.1.pdf, 2014.

- (55) Grupo Ad hoc sobre Análisis de Riesgo, Comisión Regional de la OIE para América. Análisis de riesgo. Guía práctica. 2006:69.
- (56) Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale. 2008:69.
- (57) Mounts A, De La Rocque S, Fitzner J, Garcia E, Thomas HL, Brown D, et al. The early response to a novel coronavirus in the Middle East. *East Mediterr Health J* 2013;19 Suppl 1:S19-25.
- (58) Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol* 2013 Oct;21(10):544-555.
- (59) Drexler JF, Max Corman V, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res* 2014;101:45-56.
- (60) Annan A, Baldwin HJ, Corman VM, Klose SM, Owusu M, Nkrumah EE, et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg Infect Dis* 2013 Mar;19(3):456-459.
- (61) Lelli D, Papetti A, Boniotti MB. Detection of Coronaviruses in Bats of Various Species in Italy. *Viruses* 2013;5(11):2679-89.
- (62) Yang L, Wu Z, Ren X, Yang F, Zhang J, He G, et al. MERS-related betacoronavirus in *Vespertilio superans* bats, China. *Emerg Infect Dis* 2014 Jul;20(7):1260-1262.
- (63) 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 Oct;19(10):1697-1699.
- (64) 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 Nov;19(11):1819-1823.
- (65) Tsiodras S, Baka A, Mentis A, Iliopoulos D, Dedoukou X, Papamavrou G, et al. A case of imported Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection and public health response, Greece, April 2014. *Euro Surveill* 2014 Apr 24;19(16):20782.
- (66) Raj VS, Osterhaus AD, Haagmans BL, Zaki A, Drosten C, Fouchier RM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus - EMC. *Nature* 2013;495(7440):251-4.
- (67) Eckerle I, Corman VM, Muller MA, Lenk M, Ulrich RG, Drosten C. Replicative Capacity of MERS Coronavirus in Livestock Cell Lines. *Emerg Infect Dis* 2014 Feb;20(2):276-279.
- (68) Buchholz U, Muller MA, Nitsche A, Sanewski A, Wevering N, Bauer-Balci T, et al. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. *Euro Surveill* 2013 Feb 21;18(8):20406.
- (69) Reuss A, Litterst A, Drosten C, Seilmaier M, Bohmer M, Graf P, et al. Contact investigation for imported case of Middle East respiratory syndrome, Germany. *Emerg Infect Dis* 2014

Apr;20(4):620-625.

- (70) Perera RA, Wang P, Gomaa MR, El-Shesheny R, Kandeil A, Bagato O, et al. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013. *Euro Surveill* 2013 Sep 5;18(36):pii=20574.
- (71) 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 Dec 12;18(50):20659.
- (72) Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio* 2014 Feb 25;5(2):e00884-14.
- (73) Hemida MG, Perera RA, Al Jassim RA, Kayali G, Siu LY, Wang P, et al. Seroepidemiology of Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus in Saudi Arabia (1993) and Australia (2014) and characterisation of assay specificity. *Euro Surveill* 2014 Jun 12;19(23):20828.
- (74) Meyer B, Muller MA, Corman VM, Reusken CB, Ritz D, Godeke GJ, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 Apr;20(4):552-559.
- (75) Alexandersen S, Kobinger GP, Soule G, Wernery U. Middle East respiratory syndrome coronavirus antibody reactors among camels in Dubai, United Arab Emirates, in 2005. *Transbound Emerg Dis* 2014 Apr;61(2):105-108.
- (76) Reusken CB, Ababneh M, Raj VS, Meyer B, Eljarah A, Abutarbush S, et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. *Euro Surveill* 2013 Dec 12;18(50):20662.
- (77) Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, 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):140-145.
- (78) Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill* 2014 Apr 24;19(16):20781.
- (79) Chu DK, Poon LL, Gomaa MM, Shehata MM, Perera RA, Abu Zeid D, et al. MERS coronaviruses in dromedary camels, Egypt. *Emerg Infect Dis* 2014 Jun;20(6):1049-1053.
- (80) Memish ZA, Cotten M, Meyer B, Watson SJ, Alsaifi AJ, Al Rabieah AA, et al. Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 Jun;20(6):1012-1015.
- (81) Hemida MG, Chu DK, Poon LL, Perera RA, Alhammadi MA, Ng HY, et al. MERS coronavirus in dromedary camel herd, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2014 Jul;20(7):1231-1234.
- (82) Sprenger M, Coulombier D. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus - two years into the epidemic. *Euro Surveill* 2014 Apr 24;19(16):20783.
- (83) Pebody RG, Chand MA, Thomas HL, Green HK, Boddington NL, Carvalho C, et al. The

United Kingdom public health response to an imported laboratory confirmed case of a novel coronavirus in September 2012. Euro Surveill 2012 Oct 4;17(40):20292.

- (84) Pollack MP, Pringle C, Madoff LC, Memish ZA. Latest outbreak news from ProMED-mail: novel coronavirus -- Middle East. Int J Infect Dis 2013 Feb;17(2):e143-4.
- (85) Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. East Mediterr Health J 2013;19 Suppl 1:S12-8.
- (86) 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 May 14.
- (87) Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N Engl J Med 2014 Jun 26;370(26):2499-2505.
- (88) Reusken CB, Farag EA, Jonges M, Godeke GJ, El-Sayed AM, Pas SD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, April 2014. Euro Surveill 2014 Jun 12;19(23):20829.
- (89) van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. Euro Surveill 2013 Sep 19;18(38):20590.
- (90) Premila Devi J, Noraini W, Norhayati R, Chee Kheong C, Badrul AS, Zainah S, et al. Laboratory-confirmed case of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in Malaysia: preparedness and response, April 2014. Euro Surveill 2014 May 8;19(18):20797.
- (91) van Doremalen N, Bushmaker T, Karesh WB, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus in milk. Emerg Infect Dis 2014 Jul;20(7):1263-1264.
- (92) Azhar EI, Hashem AM, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Aburizaiza 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 Jul 22;5(4):10.1128/mBio.01450-14.
- (93) Gierer S, Hofmann-Winkler H, Albuali 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 Dec;19(12):2034-2036.
- (94) 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 May;19(5):736-42B.
- (95) Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeah AA, Makhdoom HQ, Assiri A, et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. Lancet 2013 Dec 14;382(9909):1993-2002.
- (96) Bialek SR, Allen D, Alvarado-Ramy F, Arthur R, Balajee A, Bell D, et al. First confirmed cases

of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - May 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 May 16;63(19):431-436.

- (97) Kraaij-Dirkzwager M, Timen A, Dirksen K, Gelinck L, Leyten E, Groeneveld P, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014. Euro Surveill 2014 May 29;19(21):20817.
- (98) Gautret P, Charrel R, Belhouchat K, Drali T, Benkouiten S, Nougairede 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 Jul;19(7):E315-7.
- (99) Memish ZA. Novel coronavirus - Eastern Mediterranean (03): Saudi Comment. 2013; Available at: <http://promedmail.org/direct.php?id=1540011>, 2014.
- (100) Memish ZA, Assiri A, Almasri M, Alhakeem RF, Turkestani A, Al Rabeeah AA, et al. Prevalence of MERS-CoV Nasal Carriage and Compliance With the Saudi Health Recommendations Among Pilgrims Attending the 2013 Hajj. J Infect Dis 2014 Apr 15.
- (101) Gautret P, Charrel R, Benkouiten S, Belhouchat K, Nougairede A, Drali T, et al. Lack of MERS coronavirus but prevalence of influenza virus in French pilgrims after 2013 Hajj. Emerg Infect Dis 2014 Apr;20(4):728-730.
- (102) Memish ZA, Almasri M, Turkestani A, Al-Shangiti AM, Yezli S. Etiology of severe community-acquired pneumonia during the 2013 Hajj-part of the MERS-CoV surveillance program. Int J Infect Dis 2014 Aug;25:186-190.
- (103) Elachola H, Assiri AM, Memish ZA. Mass gathering-related mask use during 2009 pandemic influenza A (H1N1) and Middle East respiratory syndrome coronavirus. Int J Infect Dis 2014 Mar;20:77-78.
- (104) Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. Lancet 2013 Aug 24;382(9893):694-699.
- (105) Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. Lancet Infect Dis 2014 Jan;14(1):50-56.
- (106) Organización Mundial de la Salud (OMS). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update - as of 9 May 2014. 2014; Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_09_May_2014.pdf?ua=1, 2014.
- (107) Mailles A, Blanckaert K, Chaud P, van der Werf S, Lina B, Caro V, et al. First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. Euro Surveill 2013 Jun 13;18(24):20502.
- (108) Hajjar SA, Memish ZA, McIntosh K. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): a perpetual challenge. Ann Saudi Med 2013 Sep-Oct;33(5):427-436.

- (109) Zumla AI, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemic potential or a storm in a teacup? *Eur Respir J* 2014 May;43(5):1243-1248.
- (110) Poissy J, Goffard A, Parmentier-Decrucq E, Favory R, Kauv M, Kipnis E, et al. Kinetics and pattern of viral excretion in biological specimens of two MERS-CoV cases. *J Clin Virol* 2014 Jul 12.
- (111) Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004;10(12 Supp):S88-97.
- (112) Perlman S, McCray PB,Jr. Person-to-person spread of the MERS coronavirus--an evolving picture. *N Engl J Med* 2013 Aug 1;369(5):466-467.
- (113) Al-Tawfiq JA, Hnedi K, Ghandour J, Memish ZAea. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):160-5.
- (114) 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):243-246.
- (115) Organización Mundial de la Salud (OMS). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Update on MERS-CoV transmission from animals to humans, and interim recommendations for at-risk groups 13 June 2014. 2014; Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140613.pdf?ua=1, 2014.
- (116) Diario Oficial de la Union Europea. Directiva 2004/68/CE del Consejo de 26.4.2004 por la que se establecen normas zoosanitarias para la importación y tránsito en la Comunidad de determinados ungulados vivos, se modifican las Directivas 90/426/CEE y 92/65/CEE y se deroga la Directiva 72/462/CEE. 2004; Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0068&from=en>, 2014.
- (117) Office International des Épizooties (OIE). Lista de los Miembros libres de fiebre aftosa. 2014; Available at: <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/estatus-sanitario-oficial/fiebre-aftosa/lista-de-los-miembros-libres-de-fiebre-aftosa/>, 2014.
- (118) Comisión Europea. Lista de establecimientos de los terceros países, por sectores. 2014; Available at: https://webgate.ec.europa.eu/sanco/traces/output/non_eu_listsPerActivity_es.htm#, 2014.
- (119) Organización Mundial de la Salud (OMS). World - travel advice on MERS-CoV for pilgrimages. 2014; Available at: <http://www.who.int/ith/updates/20140603/en/>, 2014.
- (120) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hajj and Umrah, 2013. 2013; Available at: <http://www.cdc.gov/features/hajjandumrah/>, 2014.
- (121) MacIntyre CR. The discrepant epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Environment Systems and Decisions* 2014.
- (122) Nishiura H, Ejima K, Mizumoto K. Missing information in animal surveillance of MERS-CoV. *Lancet Infect Dis* 2014 Feb;14(2):100-3099(13)70699-6.

- (123) Kupferschmidt K. The camel connection. *Science* 2014 Mar 28;343(6178):1422-3, 1425.
- (124) Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO statement on the Sixth Meeting of the IHR Emergency Committee concerning MERS-CoV. 2014; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ihr-emergency-committee-merscov/en/>, 2014.
- (125) Organización Mundial de la Salud (OMS). Case-control study to assess potential risk factors related to human illness caused by Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV). 2014; Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCoVCaseControlStudyofExposures.pdf?ua=1, 2014.

ANEXO 1 Matrices para categorizar la probabilidad de ocurrencia (I) y estimar el riesgo (II)

(I)

		Probabilité d'émission / Release probability									
		N / N	QN / NN	M / M	EF / EL	TF / VL	F / L	PE / NVH	AE / QH	E / H	TE / VH
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Probabilité d'exposition Exposure probability	N / N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	QN / NN	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	M / M	2	0	1	1	1	1	2	2	2	2
	EF / EL	3	0	1	1	1	2	2	2	3	3
	TF / VL	4	0	1	1	2	2	3	3	3	4
	F / L	5	0	1	2	2	3	3	4	4	5
	PE / NVH	6	0	1	2	2	3	4	5	5	6
	AE / QH	7	0	1	2	3	3	4	5	6	7
	E / H	8	0	1	2	3	4	5	6	7	8
	TE / VH	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8

N=Nul, QN=Quasi-nulle, M=Minime, EF=Extrêmement faible, TF=Très faible, F=Faible, PE=Peu élevée, AE=Assez élevée, E=Élevée, TE=Très élevée.

N=Nul, NN=Nearly Nul, M=Minute, E=Extremely Low, VL=Very Low, L=Low, NVH=Not Very High, QH=Quite High, H=High, VH=Very High.

(II)

		Probabilité de survenue / Occurrence probability									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		N / N	QN / NN	M / M	EF / EL	TF / VL	F / L	PE / NVH	AE / QH	E / H	TE / VH
Consequences / Conséquences	0	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N	N / N
	QN / NN	N / N	QN / NN	QN / NN	QN / NN	QN / NN					
	M / M	N / N	QN / NN	QN / NN	QN / NN	M / M					
	EF / EL	N / N	QN / NN	QN / NN	M / M	EF / EL					
	TF / VL	N / N	QN / NN	QN / NN	QN / NN	M / M	M / M	EF / EL	EF / EL	TF / VL	TF / VL
	F / L	N / N	QN / NN	M / M	M / M	EF / EL	EF / EL	TF / VL	TF / VL	F / L	F / L
	PE / NVH	N / N	M / M	EF / EL	EF / EL	TF / VL	TF / VL	F / L	F / L	PE / NVH	PE / NVH
	AE / QH	N / N	F / L	F / L	F / L	PE / NVH	PE / NVH	PE / NVH	AE / QH	AE / QH	AE / QH
	E / H	N / N	PE / NVH	PE / NVH	PE / NVH	AE / QH	AE / QH	AE / QH	E / H	E / H	E / H
	TE / VH	N / N	AE / QH	AE / QH	AE / QH	E / H	E / H	E / H	TE / VH	TE / VH	TE / VH

N=Nul, QN=Quasi-nulle, M=Minime, EF=Extrêmement faible, TF=Très faible, F=Faible, PE=Peu élevée, AE=Assez élevée, E=Élevée, TE=Très élevée.

N=Nul, NN=Nearly Nul, M=Minute, E=Extremely Low, VL=Very Low, L=Low, NVH=Not Very High, QH=Quite High, H=High, VH=Very High.