

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

Actualización nº 9- 07.10.2016

Descripción: Alerta internacional, riesgo bajo para España

1. Información epidemiológica

En Septiembre de 2012 se identificaron los dos primeros casos de infección por un nuevo virus de la familia Coronaviridae en Arabia Saudí, denominado posteriormente Síndrome Respiratorio de Oriente Medio causado por Coronavirus, MERS-CoV (por sus siglas en inglés: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus). Investigaciones retrospectivas identificaron que los primeros casos de infección por MERS-CoV ocurrieron en Jordania en abril de 2012. Desde la fecha de detección de los primeros casos hasta el 21 de septiembre de 2016, la OMS ha comunicado 1806 casos confirmados de infección por MERS-CoV, incluyendo 643 muertes (letalidad 35,6%) (1). Los casos identificados presentan generalmente alguna patología subyacente.

Hasta la fecha, 27 países han comunicado casos de MERS-CoV, la mayoría han ocurrido en diez países del Oriente Próximo (Egipto, Irán, Jordania, Kuwait, Líbano, Omán, Qatar, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos (EAU), Yemen y Barein) o tienen antecedente de viaje a estos países. Arabia Saudí acumula el mayor número de casos. Desde 2012 hasta el 5 de octubre de 2016 se han detectado, según cifras de su Ministerio de Salud, 1454 casos (80,5% del total), incluidos 610 fallecidos (2).

Durante los meses de mayo y julio de 2015 se produjo un brote de transmisión nosocomial en Corea del Sur, a partir de un caso importado de Oriente próximo, con un total de 186 casos y 36 muertes (4). Además, se han notificado casos importados en viajeros procedentes de la Península Arábiga en África (Argelia y Túnez); Asia (China, Filipinas, Malasia y Tailandia); Norteamérica (Estados Unidos de América (EE.UU.) y Europa (Austria, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, Turquía y Reino Unido). (3–6). En Europa se han detectado desde el comienzo de la epidemia un total de 16 casos importados (7). En el año 2016 sólo se ha notificado un caso importado en Austria.

En 2012 y 2013 se detectó en tres ocasiones transmisión secundaria limitada tras el contacto con estos casos fuera de Oriente Próximo, dando lugar a dos casos autóctonos en Reino Unido, un caso autóctono en Francia y dos casos autóctonos en Túnez (7).

Evolución de la epidemia:

En los primeros meses desde el comienzo del brote en septiembre de 2012, la detección de casos de infección por MERS-CoV fue esporádica y espaciada en el tiempo. Entre abril de 2013 y marzo de 2014 se observó una notificación mantenida de casos, con alguna agrupación limitada, sobre todo en Arabia Saudí y Emiratos Árabes Unidos. Entre marzo y junio de 2014 se notificó una gran onda epidémica con 402 casos confirmados en Arabia Saudí que descendió a partir de junio. Durante el resto del 2014 se mantuvo una notificación esporádica de casos con la presencia de algunos clusters, especialmente en el ámbito hospitalario en Arabia Saudí (8).

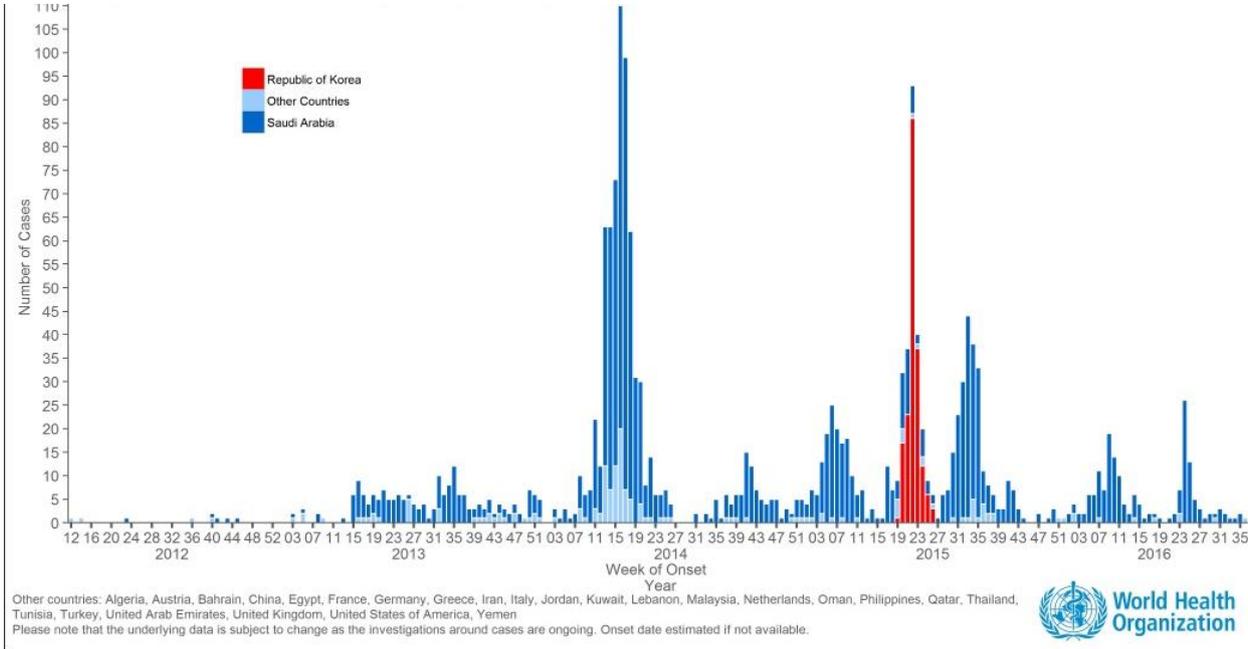
En enero del 2015 se declaró un cluster en Omán, en la región de Dakhelyia, notificándose 4 casos (9). Posteriormente, durante el mes de mayo un brote de importante magnitud fue notificado en Corea del Sur, con un total de 186 casos confirmados y 36 muertes. El caso índice, un hombre de 68 años, tenía antecedente de viaje a países del golfo Pérsico. El último caso notificado fue del 4 de julio de 2015. Todos los casos (excluyendo el caso índice) pertenecían a una única cadena de transmisión asociada al ámbito hospitalario. Uno de los casos fue notificado en China.

Los casos notificados en Arabia Saudí provienen de varias regiones, entre las más frecuentes: Riyadh, Jeddah, Taif, Mecca, Hofuf, Madinah, Najran y Aseer, aunque la transmisión más activa continúa en la ciudad de Riyadh. En el año 2016 se han producido dos brotes hospitalarios en las regiones de Riyadh y Buraidah, aunque de menor magnitud que en años anteriores. La continua notificación de casos nuevos en la Península Arábiga refleja la existencia de una fuente de infección persistente del virus en esa localización geográfica (8).

Tanto en los brotes en Arabia Saudí (Riyadh, Hofuf, Madinah y Buraidah) como el brote en Corea del Sur, la mayoría de los casos notificados están vinculados a un solo hospital (10–12).

Desde el 1 de enero hasta el 21 de septiembre de 2016 se han notificado 184 casos confirmados hasta el 21 de septiembre localizados en Arabia Saudí (173), Emiratos Árabes Unidos (3), Qatar (3), Omán (1), Tailandia (2), Barein (1) y Austria (1). Esto supone un notable decremento en el número de casos notificados respecto al mismo periodo del año 2015 (675 casos) (1).

Figura 2. Casos humanos confirmados de MERS-CoV hasta el 23 de Septiembre de 2016 (n=1.806):



Fuente: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Archive of maps and epicurves per week as of 23 September 2016, World Health Organization.

2. Información virológica

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

El análisis de los patrones del polimorfismo en los nucleótidos de los virus aislados en el primer brote de Jeddah (Arabia Saudí), concluye que todos los virus fueron homogéneos, sin evidencia de circulación concomitante de otras cepas durante dicho brote. Por otro lado, los estudios preliminares de secuenciación no encontraron cambios genéticos suficientemente relevantes que explicaran una alteración en el patrón epidémico que derivarían en un potencial pandémico (13).

Según los informes de la OMS, los análisis de la secuenciación de los virus que circulan actualmente no muestran ningún cambio sustancial que contribuya a una mayor transmisibilidad o patogenicidad (14) y sugieren que el virus lleva circulando en camellos desde los años 80 (15).

3. El reservorio y modo de transmisión

Aunque los murciélagos parecen haber sido el reservorio último del virus progenitor del actual MERS-CoV, existe cada vez más evidencia de que los camellos son un huésped del MERS-CoV y de que podrían jugar un papel en la transmisión a los humanos(16). Algunos estudios epidemiológicos han demostrado la transmisión inter-especie relacionado con estos animales(8)(9). Estudios experimentales

con otro tipo de animales como cabras, ovejas o vacas no muestran capacidad del virus para infectar a estas especies (19,20).

Los camellos parece que se infectan por este virus durante su primer año de vida(10). El incremento de casos en la primavera de 2014 (abril) coincidió con la época de cría y con los picos de episodios diarreicos en estos animales. Esto ha llevado a la hipótesis de la excreción de virus en la leche de los camellos hembra o la contaminación fecal de la leche como rutas potenciales de transmisión (11).

Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos exactos de transmisión del virus desde el camello al humano, y si es directa o indirecta(12). No obstante, varios estudios han descrito diversos eventos de recombinación entre genes humanos y procedentes de camellos (15,24). La detección predominante del virus en muestras nasales y conjuntivales en camellos sugiere la vía respiratoria como un potencial mecanismo de transmisión (13). No obstante, la mayoría de los casos primarios no refirieron exposición previa a camellos, lo que indica que la transmisión podría ser frecuentemente indirecta (26). También se requiere mayor investigación sobre la posibilidad de transmisión por vía alimentaria. Un estudio reciente mostró que cuando se inoculaba MERS-CoV a leche de camello cruda almacenada a 4°C, el virus sobrevivía más de 72 horas, un tiempo mayor que en leche de otras especies como las cabras o las vacas(15).

Además, los investigadores han mostrado que el virus del camello puede replicarse de manera eficiente en las células humanas, empleando el receptor DPP4, lo que apunta al potencial zoonótico del MERS-CoV (28).

Diversos estudios serológicos han encontrado anticuerpos frente al MERS-CoV en camellos, aunque no en otros animales. Estos estudios sugieren que el virus podría estar ampliamente extendido en camellos. En este sentido se ha encontrado seropositividad en camellos en Arabia Saudí en muestras serológicas recogidas entre 1992 y 2010 y en 2013 (16), y también fuera de Arabia Saudí, en Omán(13), con secuencias de virus identificadas en camellos similares a las identificadas en humanos en 2013(17) y en Qatar. También hay evidencia de exposición de los camellos a este virus en otros países fuera de la Península Arábiga, donde no se ha identificado hasta la fecha transmisión del MERS-CoV a humanos: en Egipto (18) en 2013, y en Nigeria y Etiopía, en muestras tomadas entre 2009 y 2013. La evidencia de circulación del virus en camellos fuera de la Península Arábiga refleja la posibilidad de que se puedan producir casos en humanos por lo que la OMS ha recomendado la necesidad de reforzar la vigilancia y de descartar infección por MERS-CoV en los países de esta región en los que existan grandes poblaciones de camellos, en personas con infección respiratoria grave e independientemente de su historia de viaje (14).

A pesar de que una revisión de la literatura publicada en 2013(19) y basada en estudios llevados a cabo en Arabia Saudí y en Egipto (20,21) sugiere que la capacidad de transmisión del Virus MERS-CoV desde el camello al humano es baja, varios estudios serológicos realizados recientemente en Arabia Saudí, Qatar y EAU han encontrado altos niveles de prevalencia de anticuerpos contra MERS Cov en individuos en contacto estrecho y sostenido u ocupacional con camellos (30). Los factores de riesgo de infección entre animales y humanos aún no han sido evaluados en amplios estudios de seroprevalencia (23).

4. Evaluación de riesgo

Cuatro años y medio después de la detección de los primeros casos de infección por MERS-CoV, la continua notificación de casos nuevos en la Península Arábiga refleja la existencia de una fuente de infección persistente del virus en esa localización geográfica. Existe una clara evidencia de que los camellos son un huésped del MERS-CoV y de que podrían jugar un papel en la transmisión a los humanos en los casos primarios (16), aunque se desconoce el mecanismo de transmisión y si la

transmisión es directa o indirecta. La detección del virus en el aparato respiratorio de los camellos y su capacidad para replicarse, sugieren una transmisión por vía respiratoria aunque no se puede descartar la transmisión indirecta (35).

Los grandes brotes nosocomiales que se han producido en Arabia Saudí y Corea del Sur en 2014 y 2015 confirman la transmisión persona a persona en el medio hospitalario y el papel de los hospitales como amplificadores de la infección por MERS-CoV. Los brotes hospitalarios se han debido fundamentalmente a la deficiente aplicación de las medidas de prevención y control de la infección, a la sobrecarga de los hospitales, a la detección tardía de los casos y a los movimientos de pacientes antes del diagnóstico (12,35–37).

En el año 2016, aunque se han producido pequeños brotes nosocomiales, estos han sido mucho más restringidos y autolimitados que en los años los precedentes.

También se han seguido produciendo algunos brotes en el ámbito domiciliario aunque estos son menos frecuentes y la búsqueda activa de contactos en este ámbito ha revelado poca capacidad de transmisión. **Hasta ahora no se ha detectado transmisión comunitaria sostenida.** El presente escenario sugiere que se mantiene un patrón de transmisión zoonótico que favorece la infección de los humanos desde animales que actúan como reservorio, como los camellos, en los países de la península arábiga, y que se ve amplificado por la transmisión nosocomial que se sigue observando en alguno de los países afectados.

La presentación clínica parece similar a la observada previamente. Los casos secundarios tienden a presentar una clínica más leve y se han detectado casos asintomáticos como resultado de la búsqueda activa de contactos que se realiza en Arabia Saudí y Emiratos árabes (38). Durante el brote nosocomial de 2014 en Jeddah, alrededor de un 25% de los casos detectados como positivos eran asintomáticos en el momento del diagnóstico (24).

La distribución de los casos humanos según sexo y edad difiere entre los casos primarios y los secundarios. Entre los casos primarios se han notificado mayor porcentaje de hombres y de mayor edad. Esto sugiere una relación con la fuente de exposición, como la exposición a camellos durante las actividades laborales preferentemente realizadas por los hombres y la mayor susceptibilidad en personas con comorbilidades, personas más mayores, más que una diferente susceptibilidad biológica entre ambos sexos (11).

Aunque todavía no está totalmente aclarada cómo ha sido la transmisión en los brotes hospitalarios, los datos hasta el momento indican un periodo de incubación medio de aproximadamente 5,5 a 6,5 días, y el periodo máximo de incubación de 14 días sigue siendo válido para el seguimiento y manejo de los casos (14).

Se mantiene el riesgo de exportación de casos desde Arabia Saudí y Oriente Medio. De hecho, desde el comienzo de la epidemia se han declarado casos en 16 países fuera de Oriente Medio, de los que solo en el caso de Corea del sur se ha producido transmisión mantenida a partir del caso importado.

El número de casos importados en Europa a lo largo de la epidemia ha sido muy bajo (16 casos en total) (7). En el último año sólo se ha notificado un caso importado en Austria.

La OMS espera que sigan declarándose nuevos casos de MERS-CoV en Oriente Próximo, y es probable que continúen exportándose a otros países a través de turismo, viajeros, migración por motivos de trabajo o peregrinos, que podrían adquirir la infección después de exponerse a una fuente animal (visitando granjas, mercados) o humana (posiblemente en centros sanitarios). A fecha de este informe la epidemia de MERS CoV no es considerada una Emergencia de Salud Pública de Importancia internacional (39).

Anualmente se producen más de 3 millones de viajes entre Europa y Arabia Saudí. España cuenta con un tráfico regular de viajeros procedentes de estos países y con un porcentaje considerable de población musulmana (7).

El mayor periodo de riesgo para nuestro país es el condicionado por el Hajj, que tiene lugar en el mes de septiembre y supone un importante incremento del número de desplazamientos a Arabia Saudí. Se calcula que el número de peregrinos puede sobrepasar los 2,5 millones, obligando a estrechar las medidas de prevención y control en estos casos (7,40).

Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo de importación en nuestro país, dada la aparición de casos importados en el entorno europeo y la transmisión activa aunque limitada en las localizaciones de origen. Sin embargo, la evidencia disponible hasta la fecha muestra que **el riesgo de transmisión en la comunidad tras un caso importado continúa siendo bajo**. Es necesario sin embargo sensibilizar al personal sanitario ante el MERS CoV y sigue siendo fundamental que se mantenga la vigilancia de los casos sospechosos que se presenten, investigarlos y poner en funcionamiento las medidas de prevención y control de la infección de forma rápida con el fin de evitar la posible aparición de casos secundarios.

5. Conclusiones y recomendaciones para España

- La continua notificación de casos en la Península Arábiga refleja la persistencia de la fuente de infección del virus en esa área geográfica.
- Hasta el momento no hay evidencia de transmisión persona a persona mantenida en la comunidad.
- Los camellos y dromedarios actúan como huésped del virus y podrían tener un papel como fuente directa o indirecta de infección por MERS CoV en humanos.
- La notificación de brotes en el entorno hospitalario pone de manifiesto la necesidad de mantener estrictas medidas de prevención y de control de la infección en este ámbito.
- Con la información disponible hasta la fecha, el escenario más probable actualmente es que continúen produciéndose casos en la península arábiga como resultado de una transmisión zoonótica, así como de transmisión nosocomial. El espectro clínico de la enfermedad no ha variado y siguen produciéndose casos graves en personas con patologías de base, aunque continúa la detección de casos leves o asintomáticos, especialmente entre los casos secundarios.
- La notificación de casos detectados fuera de la región de Oriente Próximo ha puesto en evidencia la posibilidad de exportación de casos hacia otras áreas geográficas, incluyendo Europa. Aunque hasta la fecha la transmisión fuera de Arabia Saudí ha ocurrido de forma limitada, no se puede descartar el riesgo de que aparezcan casos secundarios tras una exposición a casos importados de la Península Arábiga, por lo que sigue siendo fundamental que se mantenga la vigilancia de casos sospechosos.

- En base a la evidencia epidemiológica disponible hasta la fecha, si bien no se puede descartar el que se detecte algún caso importado, el riesgo de transmisión comunitaria en España se considera muy bajo.
- La detección temprana de los casos en los viajeros procedentes de Oriente Medio, especialmente de Arabia Saudí, continúa siendo esencial. Por ello, el personal sanitario debe estar informado de la situación del MERS CoV para realizar una detección y diagnóstico precoz y poner en funcionamiento las medidas de prevención y control. En este sentido, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el 11.02.2015 la última actualización del “Protocolo de actuación frente a casos sospechoso de infección por el nuevo coronavirus (MERS-CoV)” que recoge las recomendaciones sobre vigilancia y control de la infección dirigidas a los profesionales sanitarios.

(<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Actualizacionprocedimiento.pdf>).

- El CNM cuenta con las técnicas diagnósticas de laboratorio necesarias para la detección de este coronavirus. En España se identificaron 2 casos de infección por nuevo coronavirus en noviembre de 2013. Ambos casos se clasificaron como probables, según las definiciones de caso establecidas por la OMS.
- Los viajeros o residentes de países europeos que vayan a la Península Arábiga deberían seguir las precauciones generales para prevención de enfermedades en viajes: seguir las normas básicas de higiene, lavado de manos con agua y jabón; observar prácticas de higiene adecuadas como evitar el consumo de carne poco cocinada o leche no pasteurizada (especialmente de camellos); lavar la fruta y las verduras; evitar el contacto innecesario con granjas, domésticas o de animales salvajes, especialmente camellos. Se deben seguir las precauciones adecuadas cuando se esté en contacto con personas con enfermedad respiratoria aguda, diarrea u otra enfermedad potencialmente infecciosa.
- A las personas que planeen realizar la peregrinación del Hajj y presenten algún tipo de condición patológica se les recomienda realizar una consulta médica previa para ser informados de su riesgo individual antes de decidir realizar el viaje. El Ministerio de Sanidad de Arabia Saudí recomienda postponer la peregrinación por su propia seguridad a personas mayores, mujeres embarazadas, niños y personas con inmunodeficiencias crónicas o enfermedades metabólicas.
- Siguiendo las recomendaciones de la OMS, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad NO recomienda restricciones de viaje ni de comercio internacional a la zona afectada.

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of current situation - as 21 September 2016.
2. Ministry of Health Arabia Saudi. Middle esat Respiratory Symdrome (MERS-CoV) statistics [Internet]. Available from: <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/default.aspx>
3. Bayrakdar F, Altas AB, Korukluoglu G, Topal S. [Molecular diagnosis and phylogenetic analysis of the first MERS case in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2015 Jul;49(3):414–22.
4. Wu J, Yi L, Zou L, Zhong H, Liang L, Song T, et al. Imported case of MERS-CoV infection identified in China, May 2015: detection and lesson learned. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2015;20(24).
5. Charayopas J, Pongpirul K, Techasatit W, Miser JS. Isolation in real life: lessons from MERS-CoV in Thailand. *J Hosp Infect.* 2016 Mar;92(3):251–2.
6. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 May 16;63(19):431–6.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. RAPID RISK ASSESSMENT. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 20th update, 27 August 2015 [Internet]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/MERS-CoV-rapid-risk-assessment-August-2015.pdf>
8. Al Shehri AM. A lesson learned from Middle East respiratory syndrome (MERS) in Saudi Arabia. *Med Teach.* 2015 Apr;37 Suppl 1.
9. Al-Abaidani IS, Al-Maani AS, Al-Kindi HS, Al-Jardani AK, Abdel-Hady DM, Zayed BE, et al. Overview of preparedness and response for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in Oman. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2014 Dec;29:309–10.
10. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Managing MERS-CoV in the healthcare setting. *Hosp Pract 1995.* 2015;43(3):158–63.
11. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DAT, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):407–16.
12. Cho SY, Kang J-M, Ha YE, Park GE, Lee JY, Ko J-H, et al. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study. *Lancet Lond Engl.* 2016 Sep 3;388(10048).
13. Drosten C, Muth D, Corman VM, Hussain R, Al Masri M, HajOmar W, et al. An observational, laboratory-based study of outbreaks of middle East respiratory syndrome coronavirus in Jeddah and Riyadh, kingdom of Saudi Arabia, 2014. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Feb 1;60(3):369–77.
14. World Health Organization. Preliminary data from sequencing of viruses in the Republic of Korea and the People's Republic of China. MERS-CoV situation assessment [Internet]. 2015. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-9june2015/en/.
15. Wernery U, Lau SKP, Woo PCY. Genomics and zoonotic infections: Middle East respiratory syndrome. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2016 Apr;35(1).
16. ECDC. Updated Rapid Risk Assessment. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Seventh update. 2014.
17. Memish ZA et al. Human Infection with MERS Coronavirus after Exposure to Infected Camels, Saudi Arabia, 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.140402>

18. Haagmans BL, Al Dhahiry SHS, Reusken CBEM, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 2014 Feb;14(2):140–5.
19. Adney DR, Brown VR, Porter SM, Bielefeldt-Ohmann H, Hartwig AE, Bowen RA. Inoculation of Goats, Sheep, and Horses with MERS-CoV Does Not Result in Productive Viral Shedding. *Viruses.* 2016;8(8).
20. Adney DR, Bielefeldt-Ohmann H, Hartwig AE, Bowen RA. Infection, Replication, and Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Alpacas. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jun;22(6):1031–7.
21. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(50).
22. Gossner C, Danielson N, Gervelmeyer A, Berthe F, Faye B, Kaasik Aaslav K, et al. Human-Dromedary Camel Interactions and the Risk of Acquiring Zoonotic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Zoonoses Public Health.* 2014 Dec 27;
23. WHO. WHO RISK ASSESSMENT Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. 2014. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140424.pdf?ua=1
24. Assiri AM, Midgley CM, Abedi GR, Bin Saeed A, Almasri MM, Lu X, et al. Epidemiology of a Novel Recombinant Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Humans in Saudi Arabia. *J Infect Dis.* 2016 Sep 1;214(5):712–21.
25. N Nowotny ()1,2, J Kolodziejek1. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. 2014 abril;
26. Zhang Z, Shen L, Gu X. Evolutionary Dynamics of MERS-CoV: Potential Recombination, Positive Selection and Transmission. *Sci Rep.* 2016;6.
27. Van Doremalen N, Bushmaker T, Karesh WB, Munster VJ. Stability of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Milk. 2014.
28. Widagdo W, Raj VS, Schipper D, Koliijn K, van Leenders GJLH, Bosch BJ, et al. Differential Expression of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor in the Upper Respiratory Tracts of Humans and Dromedary Camels. *J Virol.* 2016 May;90(9):4838–42.
29. Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, de Wit E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in saudi arabia. *mBio.* 2014;5(2):e00884–00814.
30. Reusken CBEM, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Oct;13(10):859–66.
31. Daniel K.W. Chu1, Leo L.M. Poon1, Mokhtar M. Gomaa, Mahmoud M. Shehata, Ranawaka A.P.M. Perera, Dina Abu Zeid, Amira S. El Rifay, Lewis Y. Siu, Yi Guan, Richard J. Webby, Mohamed A. Ali, Malik Peiris , and Ghazi Kayali. MERS Coronaviruses in Dromedary Camels, Egypt.
32. WHO. Summary and literature update 27 March 2014 [Internet]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_27_March_2014.pdf?ua=1
33. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, et al. Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis.* 2014 Jan 15;209(2):243–6.
34. Memish ZA, Alsahly A, Masri MA, Heil GL, Anderson BD, Peiris M, et al. Sparse evidence of MERS-CoV infection among animal workers living in Southern Saudi Arabia during 2012. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Dec 3;

35. Lee JH, Lee C-S, Lee H-B. An Appropriate Lower Respiratory Tract Specimen Is Essential for Diagnosis of Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *J Korean Med Sci.* 2015 Aug;30(8):1207–8.
36. Hsieh Y-H. 2015 Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) nosocomial outbreak in South Korea: insights from modeling. *PeerJ.* 2015;3.
37. Khan A, Farooqui A, Guan Y, Kelvin DJ. Lessons to learn from MERS-CoV outbreak in South Korea. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jun;9(6):543–6.
38. Al Hammadi ZM, Chu DKW, Eltahir YM, Al Hosani F, Al Mulla M, Tarnini W, et al. Asymptomatic MERS-CoV Infection in Humans Possibly Linked to Infected Dromedaries Imported from Oman to United Arab Emirates, May 2015. *Emerg Infect Dis.* 2015 Dec;21(12):2197–200.
39. WHO. WHO statement on the tenth meeting of the IHR Emergency Committee regarding MERS WHO statement [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/ihr-emergency-committee-mers/en/>
40. Al-Hazmi A. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health. *Saudi J Biol Sci.* 2016 Jul;23(4):507–11.