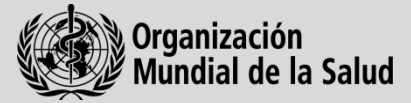


Pruebas de laboratorio para el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)

Orientaciones provisionales

Actualizadas en junio de 2015

WHO/MERS/LAB/15.1



1. Introducción

La finalidad del presente documento consiste en proporcionar orientaciones provisionales a los laboratorios y a las partes interesadas en las pruebas de laboratorio para el MERS-CoV. La OMS publica actualizaciones periódicas del estado de los brotes por MERS-CoV en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/.

La primera versión de estas orientaciones se publicó en diciembre de 2012. Desde entonces nuestros conocimientos sobre la enfermedad y el virus causante han aumentado de forma significativa. Dichas orientaciones se actualizaron en septiembre de 2013 para incorporar nuevas informaciones sobre las pruebas diagnósticas, y fueron revisadas de nuevo en septiembre de 2014 tras una reunión internacional de expertos en pruebas de laboratorio que tuvo lugar en Lyon (Francia). El presente documento es una actualización de la versión de 2014.

La OMS sigue observando la evolución de la situación con respecto a este virus y revisará estas recomendaciones cuando sea necesario. Si no se revisa antes, el presente documento caducará el 31 de diciembre de 2015.

Estas recomendaciones abarcan las pruebas de laboratorio para el MERS-CoV en el ser humano. Con respecto a la salud animal, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) ha convocado un grupo especial sobre las enfermedades de los dromedarios y el comercio de sus productos. Dicho grupo ha dado prioridad a la recopilación de más información sobre este virus en los dromedarios. Varios laboratorios veterinarios están realizando pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) en muestras de dromedarios, y la OIE tiene un proyecto para establecer una red de laboratorios en los países criadores de dromedarios. En el sitio web de la OIE hay más información sobre la situación del MERS-CoV en los animales: <http://www.oie.int/en/for-the-media/press-releases/detail/article/update-august-2014-questions-answers-on-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov/>.

2. Indicaciones para la realización de pruebas

La OMS recomienda que, para determinar en qué pacientes hay que realizar pruebas, los clínicos, epidemiólogos y especialistas de laboratorio consulten en http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/ las definiciones revisadas de los casos de infección por MERS-CoV con fines de notificación. Las definiciones de los casos se revisan periódicamente a medida que se dispone de nuevos datos. También se deben realizar pruebas para otros patógenos respiratorios con los procedimientos de laboratorio habituales (los recomendados en las directrices locales sobre la conducta clínica ante los casos de neumonía adquirida en la

comunidad), pero ello no debe retrasar la realización de las pruebas para MERS-CoV. Entre otras posibles etiologías se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tipo b, *Legionella pneumophila*, virus de la gripe, adenovirus, rinovirus, enterovirus y el virus sincitial respiratorio.

3. Obtención y envío de muestras

Siempre que se obtengan muestras de un caso en estudio hay que seguir las directrices sobre el control de las infecciones. La OMS ha publicado orientaciones sobre la prevención y el control de infecciones respiratorias epidemiológicas y pandémicas en la atención sanitaria (véase http://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/).

Puntos fundamentales:

- Todos los profesionales sanitarios que obtengan muestras de casos sospechosos o confirmados de infección por MERS-CoV deben llevar equipo de protección personal (EPP) apropiado.
- Todos los implicados en la obtención y transporte de muestras deben haber recibido capacitación sobre prácticas de manipulación seguras y procedimientos de descontaminación de vertidos.

Recientemente se identificó la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) como receptor celular del MERS-CoV (1). El receptor se expresa en las células epiteliales bronquiales no ciliadas (1), lo que explica el hecho de que las muestras de las vías respiratorias inferiores, como el lavado broncoalveolar, el esputo o el aspirado traqueal, contengan las mayores cargas víricas (2, 3, 4, 5). Deben obtenerse estas muestras siempre que sea posible. Un informe de una serie de casos de infección por MERS-CoV detectados en Arabia Saudita (6) también demostró el valor de las muestras de las vías respiratorias superiores, como los frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, para detectar el virus, aunque hay que tener cuidado para que los frotis nasofaríngeos procedan realmente de la nasofaringe, y no de las fosas nasales. Hay información sobre el modo de obtener frotis nasofaríngeos en http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/CDS_EPR_ARO_2006_1.pdf.

Para obtener muestras nasofaríngeas y orofaríngeas se deben utilizar torundas diseñadas específicamente para la obtención de muestras virológicas. Estos kits deben contener medios de transporte para virus. Los frotis nasofaríngeos y orofaríngeos deben colocarse en el mismo tubo para aumentar la carga vírica. **Deben obtenerse muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores siempre que sea posible.**

El ácido nucleico del MERS-CoV se ha detectado mediante PCR-RT en el suero (7, 8), por lo que la obtención de muestras de suero puede resultar útil, sobre todo cuando no se dispone de muestras de las vías respiratorias inferiores. Las muestras de suero también deben almacenarse para detectar la presencia de anticuerpos (9, 10, 11).

El virus se ha detectado en la orina y las heces, pero a títulos inferiores a los observados en las vías respiratorias inferiores (2).

En los casos confirmados mediante PCR-RT se recomienda vivamente la obtención repetida de muestras de las vías respiratorias (superiores e inferiores) y de otro tipo (suero, orina, heces), pues ello contribuirá a ampliar los conocimientos sobre la duración de la eliminación del virus y puede orientar la toma de decisiones sobre las medidas de prevención y control de la infección.

Para confirmar el aclaramiento del virus, en los casos que se hayan recuperado clínicamente deben seguir obteniéndose muestras respiratorias hasta que dos muestras consecutivas den resultados negativos. La frecuencia de la obtención de

las muestras dependerá de las circunstancias locales, pero debe hacerse, como mínimo, a intervalos de 2-4 días. Si para dar el alta de una zona de aislamiento son necesarias dos PCR-RT consecutivas negativas, las muestras deben obtenerse diariamente.

Para la detección de anticuerpos es necesario tomar muestras de suero duplicadas a fin de confirmar la infección, aunque con una sola muestra se pueden detectar casos probables. Se recomienda tomar la primera muestra de suero durante la primera semana de la enfermedad, y la segunda muestra al cabo de 14 o 21 días. Si solo se puede obtener una muestra, se tomará al menos 14 días después del inicio de los síntomas. En el cuadro 1 se indican las muestras que se pueden obtener en los pacientes sintomáticos, así como los requisitos para su almacenamiento y transporte. En los entornos asistenciales en los que el riesgo de exposición es elevado, como aquellos en los que se utilizan nebulizadores, puede ser conveniente tomar muestras regularmente de los contactos asintomáticos de los enfermos.

Cuadro 1. Muestras que hay que obtener en pacientes sintomáticos y contactos asintomáticos

Paciente	Prueba	Tipo de muestra	Momento	Almacenamiento y transporte	Observaciones
Sintomático	PCR-RT	Vías respiratorias inferiores - esputo - aspirado - lavado Vías respiratorias superiores - frotis nasofaríngeos y orofaríngeos - lavado/aspirado nasofaríngeo Suero para detectar el virus (sobre todo si no se dispone de muestras de las vías respiratorias inferiores) Para estudiar la distribución del virus en el organismo: otros tipos de muestras (heces, orina)	En el momento de la presentación Para confirmar el aclaramiento del virus, repetir la obtención de muestras hasta que dos muestras seguidas resulten negativas	Si la muestra va a llegar al laboratorio en menos de 72 h, almacenarla y enviarla a 4 °C. Si va a tardar más de 72 h, almacenarla a -80 °C y enviarla en hielo seco o nitrógeno líquido	Para el transporte, siganse las normas internacionales y el sistema de triple envasado
Sintomático	Serología	Suero para pruebas serológicas	La confirmación requiere muestras apareadas: la inicial obtenida en la primera semana de la enfermedad y la segunda, en condiciones ideales, 2-3 semanas después Si solo se puede obtener una muestra de suero, para determinar un caso probable esta debe obtenerse al menos 14 días después del inicio de los síntomas	Véase supra	Véase supra
Contacto asintomático (sobre todo en centros sanitarios con brotes y en otras situaciones con contactos de gran intensidad)	PCR	Frotis nasofaríngeos y orofaríngeos; esputo a ser posible	En los 14 días siguientes al último contacto documentado	Véase supra	Véase supra
	Serología	Suero	Muestra inicial obtenida en los 14 días siguientes al último contacto documentado y suero convaleciente obtenido 2-3 semanas después Si solo se puede obtener una muestra de suero, se obtendrá al menos 14 días después del último contacto documentado	Véase supra	Véase supra

Después de su recogida, las muestras deben llegar al laboratorio lo antes posible, y durante el transporte debe realizarse un manejo adecuado. Las muestras que pueden entregarse rápidamente al laboratorio se pueden almacenar y enviar a una temperatura de 4 °C. Si se prevé que el plazo de entrega al laboratorio de las muestras de las vías respiratorias será superior a 72 horas, es especialmente conveniente conservarlas en hielo seco a -80 °C. Asimismo, es importante evitar la congelación y descongelación repetida de las muestras. Si se puede entregar al laboratorio en menos de 72 horas, el suero se debe separar de la sangre para almacenarlo y enviarlo a 4 °C; de otro modo, se debe congelar y enviar en hielo seco o nitrógeno líquido. No deben almacenarse ni enviarse muestras obtenidas de las vías respiratorias en congeladores domésticos antiestática, debido a las marcadas fluctuaciones de temperatura que experimentan.

En el transporte de muestras en el interior de un determinado país se deben cumplir las normativas nacionales pertinentes.

El transporte internacional de muestras para la detección del MERS-CoV debe respetar las normas internacionales, tal como se describe en la Guía de la OMS sobre la Reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2015-2016, en vigor desde el 1 de enero de 2015 y disponible en http://www.who.int/ihr/publications/who_hse_ihr_2015_2/es/.

4. Bioseguridad en el laboratorio

Las pruebas de detección del MERS-CoV deben realizarse en laboratorios adecuadamente equipados, y los operarios deben conocer los procedimientos pertinentes tanto de carácter técnico como en relación con la seguridad. Deben seguirse las directrices nacionales de bioseguridad en el laboratorio en todos los casos.

Pautas básicas:

- se debe realizar una evaluación de riesgos en todos los laboratorios para asegurarse de que se pueden llevar a cabo estas pruebas con seguridad;
- en la manipulación y el tratamiento de muestras, incluidas las de sangre para realizar pruebas serológicas, se han de seguir las prácticas y los procedimientos de laboratorio previstos en las técnicas microbiológicas correctas;
- tras la obtención de muestras de individuos en los que se sospecha o se ha confirmado la infección por MERS-CoV, en la manipulación y el tratamiento de las muestras con las que vayan a realizarse pruebas analíticas adicionales, como gasometrías o análisis hematológicos, deben seguir las directrices locales para el tratamiento de material potencialmente infeccioso;
- para realizar pruebas diagnósticas con muestras clínicas de casos sospechosos o confirmados de MERS-CoV en las que no se cultiven las muestras (entre ellas la PCR-RT) se deben seguir las prácticas y procedimientos para el nivel de bioseguridad 2 (BSL- 2) de laboratorio básico descritos en el Manual de bioseguridad en el laboratorio publicado por la OMS (tercera edición) http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/;

- el tratamiento inicial de todas las muestras, incluso para el análisis por PCR-RT, se debe realizar en una cámara de seguridad biológica certificada de clase II o III;
- todos los procedimientos técnicos se deben realizar con la precaución de evitar en lo posible la emisión de gotículas y aerosoles;
- el personal de laboratorio que manipule estas muestras debe utilizar equipos adecuados de protección individual;
- la manipulación de virus vivos (por ejemplo, en los ensayos de neutralización) debe llevarse a cabo solamente en laboratorios que cumplan los requisitos básicos adicionales de contención, incluidas las prácticas recomendadas para el nivel de bioseguridad 3 descrito en el Manual de bioseguridad en el laboratorio publicado por la OMS.

5. Algoritmo para la detección del MERS-CoV mediante PCR y secuenciación

Habitualmente, los casos de infección por MERS-CoV se confirman mediante la detección de secuencias únicas de ARN vírico mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) cuantitativa y, en caso necesario, confirmando el caso mediante secuenciación de ácidos nucleicos. En el apartado 6 que figura a continuación se explica el empleo de pruebas serológicas para la detección de este virus.

El aislamiento del virus no se recomienda como procedimiento diagnóstico sistemático.

Cada Estado Miembro de la OMS debe designar, si lo desea, los laboratorios ubicados en su territorio autorizados para realizar pruebas diagnósticas de detección del MERS-CoV. Todas las pruebas de PCR-RT cuantitativa deben someterse a controles internos y externos, y los laboratorios deben incorporarse, en la medida en que les sea posible, a los programas de evaluación externa de la calidad.

Se han desarrollado hasta la fecha tres pruebas mediante PCR-RT cuantitativa para la detección sistemática del MERS-CoV, cuyas características se han publicado con detalle: una prueba de amplificación de la región adyacente (*upstream*) al gen de la proteína E (upE) (12) y dos pruebas para los marcos abiertos de lectura 1b (ORF 1b) (12) y 1a (ORF 1a) (13). Se considera que el análisis de amplificación upE tiene una alta sensibilidad, por lo que se recomienda para la detección sistemática. La prueba ORF 1a tiene la misma sensibilidad, mientras que la ORF 1b es menos sensible. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América han elaborado pruebas de PCR-RT cuantitativa para el gen de la proteína de la nucleocápside (N) del MERS-CoV, que pueden complementar a las pruebas upE y ORF 1a para la detección y la confirmación de la infección (14). Hasta la fecha no se han registrado casos de reactividad cruzada con otros virus respiratorios, incluidos los coronavirus humanos, con el uso de estas pruebas de PCR-RT cuantitativa.

Se han identificado dos secuencias del genoma de este virus adecuadas para la secuenciación que pueden ayudar a confirmar los casos de infección. Estas secuencias se encuentran en regiones de genes que codifican la ARN

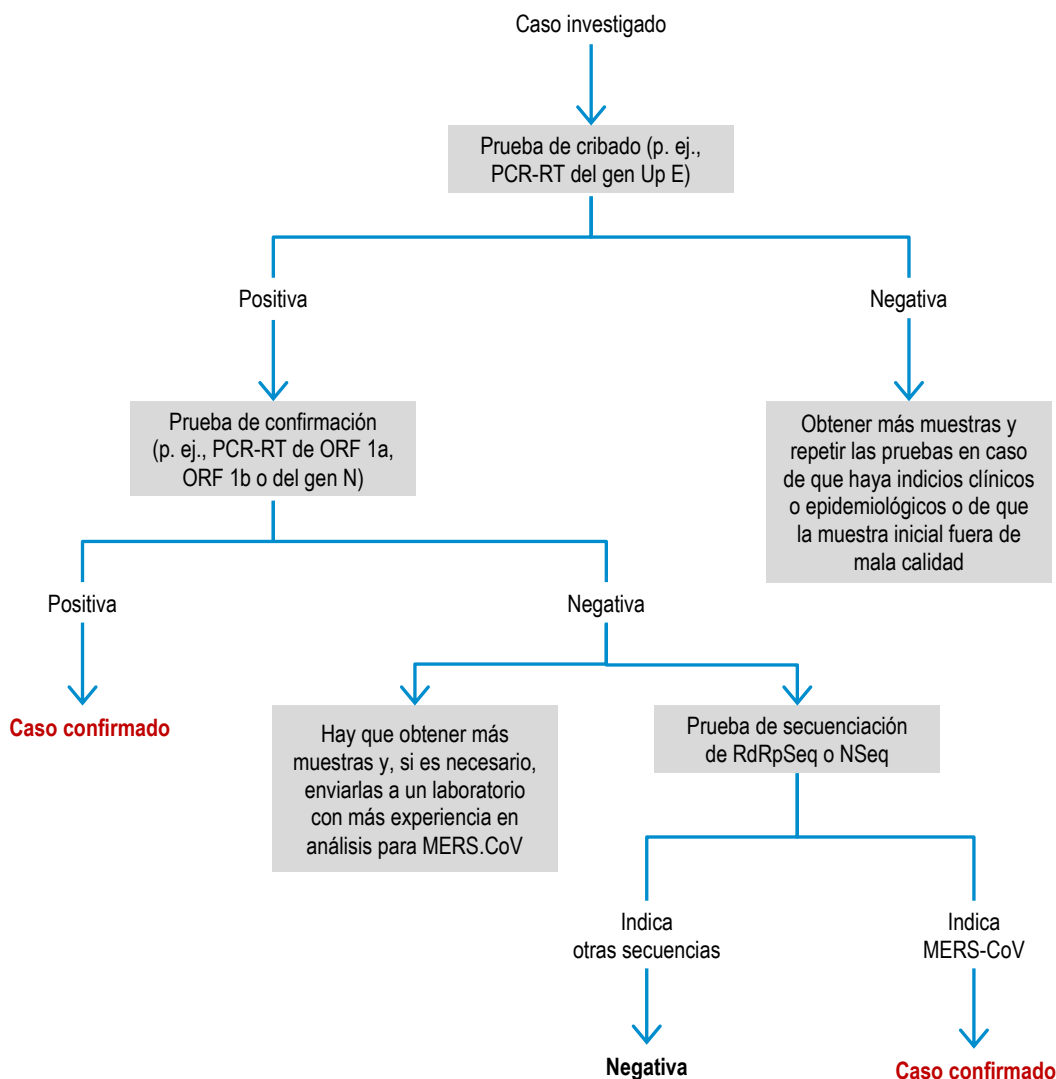
polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y para el gen de la proteína N (13).

En el sitio web del Instituto de Virología de Bonn (Alemania) está disponible más información acerca de estos análisis, con los protocolos de laboratorio pertinentes: <http://www.virology-bonn.de/index.php?id=40>

Para más información acerca de los análisis desarrollados por los CDC estadounidenses, sírvanse dirigirse a Dean D. Erdman (dde1@cdc.gov).

En la figura 1 se muestra un algoritmo para realizar pruebas de PCR-RT cuantitativa en casos investigados por posible infección por MERS-CoV.

Figura 1. Algoritmo para realizar pruebas de PCR-RT cuantitativa en casos investigados por posible infección por MERS-CoV



Se recomienda a los laboratorios con escasa experiencia en la realización de pruebas de detección del MERS-CoV que soliciten la confirmación de los resultados de sus pruebas iniciales a laboratorios con más experiencia en la manipulación de muestras que contengan este virus. La OMS puede ayudar a sus Estados Miembros a determinar cuáles son los laboratorios adecuados para prestar este servicio. Asimismo, los laboratorios pueden confirmar los resultados positivos repitiendo la extracción de ácidos nucleicos y el análisis de la muestra.

Cuando los resultados de dos ensayos de detección de secuencias del genoma del MERS-CoV mediante PCR-RT

cuantitativa no coincidan se debe obtener una nueva muestra del paciente. Además, debe intentarse la secuenciación de un amplicón generado a partir de un análisis por PCR-RT cuantitativa (por ejemplo de una región del gen de la RdRp o del gen N [13]) para confirmar los resultados de la prueba. El análisis inmediato de los datos de la secuenciación, además de confirmar la presencia del virus, puede aportar información valiosa para ayudar a comprender el origen del virus y el modo en que se propaga. Por consiguiente, se recomienda la secuenciación de ácidos nucleicos de MERS-CoV de tantas muestras positivas como sea posible. Sería particularmente útil secuenciar el genoma completo y el gen de la proteína S directamente de muestras clínicas, pero solo

deben realizar estos procedimientos laboratorios con experiencia suficiente.

Se conocen cuatro coronavirus humanos (hCoV) endémicos causantes de infecciones de las vías respiratorias, cuya gravedad puede ser de leve a moderada: los betacoronavirus hCoV-OC43 y hCoV-HKU1 y los alfacoronavirus hCoV-229E y hCoV-NL63, que se podrían detectar mediante pruebas comercializadas de PCR múltiple para patógenos respiratorios. Es importante no confundir los resultados positivos para estos virus con la presencia del MERS-CoV.

Aunque se obtengan varios resultados negativos no se debe descartar por completo la posibilidad de infección, ya que hay diversos factores que podrían generar falsos negativos:

- una muestra de calidad insuficiente;
- la recogida de la muestra demasiado temprano o demasiado tarde en la evolución de la enfermedad;
- un manejo o un envío inadecuados de la muestra;
- razones técnicas inherentes a la prueba, como mutaciones del virus o la inhibición de la PCR.

Si se obtienen resultados negativos con muestras de pacientes con un índice alto de sospecha de infección por MERS-CoV, sobre todo si solo se tomaron de las vías respiratorias superiores, se deben obtener otras muestras, de ser posible de las vías respiratorias inferiores, y someterlas a nuevos análisis. Los laboratorios también pueden enviar una o más muestras negativas a laboratorios externos para confirmar los resultados.

Para afirmar que un caso se ha confirmado en laboratorio mediante PCR-RT, debe cumplirse una de las siguientes condiciones:

- un resultado positivo en una PCR-RT realizada en dos regiones genómicas específicas del MERS-CoV mediante una prueba validada; o
- un resultado positivo en una PCR-RT realizada en una región específica del genoma del MERS-CoV y la confirmación de una secuencia de otra región del genoma vírico (13).

Si en una prueba de PCR se obtiene un resultado positivo para una sola secuencia específica y no se realizan más pruebas, pero el paciente puede haber estado expuesto al contagio y presenta signos clínicos indicativos de infección, se le debe considerar un **caso probable**.

6. Pruebas serológicas para la detección del MERS-CoV

Se han descrito dos pruebas de inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos contra el MERS-CoV (13); estos ensayos, junto con una prueba de seroneutralización, se utilizaron en un estudio realizado en Alemania en el que, mediante un procedimiento en dos o tres etapas, se sometió a un cribado a contactos y se determinó la seroprevalencia en la población saudí (9, 10, 11, 12). También se ha desarrollado una prueba para la detección de anticuerpos contra el MERS-CoV utilizando micromatrices de proteínas que, de acuerdo con las publicaciones en que se describe (15,16), tiene una elevada especificidad. Los CDC de los Estados Unidos de América han elaborado un proceso en

dos etapas para la detección de anticuerpos anti-MERS-CoV, en el que se realiza una prueba de detección mediante un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) indirecto, empleando una proteína recombinante de la nucleocápside (N) del virus, seguido de una prueba confirmatoria mediante fluoroinmunoanálisis indirecto o una prueba de microneutralización, con virus completos. Se ha descrito también una prueba de neutralización con pseudopartículas retrovirales que, de acuerdo con los investigadores, tiene una alta especificidad para la detección del MERS-CoV (17).

Hay dos situaciones en que los laboratorios pueden considerar conveniente la realización de pruebas serológicas para la detección del MERS-CoV:

- 1) la serología para definir un caso de infección por este virus que se debe ser notificar conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional;
- 2) estudios serológicos, por ejemplo para evaluar de forma retrospectiva la extensión de una epidemia.

1) Serología para definir un caso de infección por MERS-CoV que se debe ser notificar de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional

Cuando se identifica una **seroconversión** en un paciente en, al menos, una prueba de detección (por ejemplo, un ELISA o un fluoroinmunoanálisis) y se confirma mediante una prueba de neutralización en muestras tomadas, de ser posible, con una separación de un mínimo de 14 días, se puede considerar un **caso confirmado** con independencia de los resultados de la PCR. Aunque nuestros conocimientos sobre la respuesta de los anticuerpos anti-MERS-CoV son limitados, la experiencia con enfermos de SARS y la información preliminar sobre pacientes con MERS permite prever que, como mínimo, se cuadruplicará el título de anticuerpos.

Se consideran **casos probables** los pacientes sintomáticos en los que no se dispone de un resultado positivo en una prueba de PCR-RT pero presentan positividad en al menos una prueba de detección (por ejemplo, un ELISA o un fluoroinmunoanálisis) y, además, un positivo en la prueba de neutralización en una sola muestra.

Cuando se confirma un caso mediante PCR-RT, se recomienda recoger muestras de suero en serie, siempre que sea posible, para ayudar a comprender mejor la cinética de la respuesta de los anticuerpos. El cribado sistemático de los contactos asintomáticos de casos confirmados puede estar justificado en determinadas circunstancias, como la investigación de brotes nosocomiales. De acuerdo con los criterios vigentes de la OMS, los contactos asintomáticos en los que se ha obtenido un positivo en la serología en una sola muestra no son casos agudos confirmados o probables.

2) Serología para realizar estudios en una población o una investigación sobre exposición previa

Por lo general, en los estudios solo se dispone de una muestra de cada individuo. Para los contactos asintomáticos se aplica el mismo criterio mencionado *supra*: un resultado positivo en, al menos, una prueba de detección (por ejemplo, un ELISA o un fluoroinmunoanálisis) más un positivo en la prueba de neutralización son indicativos de una **infección anterior** (16). No es posible determinar el momento en que se produjo la infección con una sola muestra.

7. Reactivos

Puesto que ya se han publicado las secuencias del cebador y de la sonda para los análisis de PCR-RT cuantitativa para la detección del MERS-CoV, los laboratorios pueden adquirirlos de sus proveedores habituales. El material de control positivo que se utiliza en las PCR-RT cuantitativas específicas para upE y ORF 1a se puede solicitar en el portal European Virus Archive: http://www.european-virus-archive.com/Portal/produit.php?ref=1386&id_rubrique=9.

Los Estados Miembros que necesiten ayuda para conseguir material de control para los análisis de PCR-RT pueden ponerse en contacto con la OMS.

Los CDC estadounidenses han preparado un kit diagnóstico para la detección del MERS-CoV mediante PCR-RT que estará disponible en cantidades limitadas. Para más información, sírvanse escribir a Dean D. Erdman (dde1@cdc.gov).

Se han comercializado al menos dos kits de detección del MERS-CoV mediante PCR. Para más información sobre el kit de Altona Diagnostics, sírvanse consultar el sitio: <http://www.altona-diagnostics.com/realstar-mers-cov-rt-pcr-kit.html>.

El fabricante Fast Track Diagnostics también ha desarrollado un kit, sobre el que puede obtenerse información en el sitio: http://www.fast-trackdiagnostics.com/products/50/ftd_hcov-emc/.

Recientemente se han comercializado kits para realizar fluoroinmunoanálisis y ELISA con muestras de suero humano o de camello: <http://euroimmun.org/index.php?id=35&uid=12280&L=1#c12280>.

Hasta la fecha no se ha realizado una evaluación comparativa de pruebas serológicas con una única serie de sueros que permita conocer más concretamente su utilidad. Por el momento, se recomienda a los laboratorios que tengan previsto realizar pruebas serológicas para la detección del MERS-CoV que trabajen con laboratorios internacionales que cuenten con experiencia en la realización de pruebas serológicas para este virus.

La OMS no recomienda el uso de ningún producto en particular y aconseja a los laboratorios que realicen sus propios estudios para determinar si hay alguna prueba homologada que se ajusta a sus necesidades.

8. Creación de redes mundiales de laboratorios

El análisis rápido y preciso en el laboratorio de muestras de posibles casos es un elemento fundamental de la vigilancia de esta infección emergente. Todos los países deberían tener acceso a pruebas fiables conformes con normativas nacionales o internacionales, que han de realizar laboratorios con capacidad para efectuar pruebas de detección primaria o de confirmación. En caso necesario, la OMS puede ayudar a los Estados Miembros para que puedan realizar pruebas a nivel internacional. Antes de enviarles las muestras, los Estados miembros podrán valorar la posibilidad de firmar acuerdos de transferencia de material con laboratorios internacionales, que abarcan cuestiones como la propiedad del material clínico y los derechos de propiedad intelectual.

9. Notificación de los casos y los resultados de las pruebas

Los laboratorios deben seguir los procedimientos de notificación exigidos en su país pero, en general, en los países en que no se hayan confirmado casos de infección por el MERS-CoV o se hayan registrado solo casos esporádicos, deben notificar a las autoridades sanitarias nacionales la recepción de muestras con las que se vayan a realizar pruebas de detección de este virus, aun antes de que se hayan llevado a cabo. Del mismo modo, se han de comunicar de inmediato a las autoridades todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos. Si la infección se propaga, los laboratorios deben notificar inmediatamente a las autoridades sanitarias cada nuevo caso confirmado y cada resultado positivo en una prueba de detección mientras se espere a los resultados de las pruebas confirmatorias. Además, deben notificar periódicamente a estas autoridades el número de resultados negativos.

Los Estados Miembros deben notificar de inmediato a la OMS todos los casos confirmados y los resultados positivos de las pruebas de detección si va retrasarse la obtención de los resultados de las pruebas confirmatorias o si se envían las muestras al extranjero para su confirmación. En las notificaciones se debe incluir una descripción de las pruebas realizadas.

10. Referencias

1. Raj V *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013 495,251–254; publicado en línea el 13 de marzo de 2013. <http://www.nature.com/nature/journal/v495/n7440/full/nature12005.html>
2. Drosten C *et al.* Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet* 2013; publicado en línea el 17 de junio. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70154-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70154-3)
3. Guery B *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; publicado en línea el 29 de mayo. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4)
4. Memish Z *et al.* Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2014; publicado en línea el 15 de mayo. <http://jid.oxfordjournals.org/content/210/10/1590>.
5. Kapoor M *et al.* Clinical and laboratory findings of the first imported case of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) into the United States. *Clin Infect Dis* 2014; publicado en línea el 6 de agosto. <http://cid.oxfordjournals.org/content/59/11/1511>
6. Assiri 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* 2013; publicado en línea el 26 de julio. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70204-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70204-4)
7. Kraaij-Dirkzwager M *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two

- returning travellers in the Netherlands, mayo de 2014. *Eurosurveillance* 2014; 19:20817 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20817>
8. Abroug F *et al.* Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections, Tunisia, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 septiembre. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2009.140378>
 9. Buchholz U *et al.* Contact investigation of a case of human coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18:20406 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20406>
 10. Drosten C *et al.* Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*. 2014 agosto 28;371(9):828-35. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405858>
 11. Müller M *et al.* Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015 mayo;15(5):559-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70090-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70090-3)
 12. Corman V *et al.* Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance* 2012; 17:20285 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20285>
 13. Corman V *et al.* Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Eurosurveillance* 2012; 17:20334 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20334>
 14. Novel Coronavirus 2012 Real-Time RT-PCR Assay, Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/UCM355572.pdf> (consultado el 25 de julio de 2014).
 15. Reusken C *et al.* Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Eurosurveillance* 2013; 18:20441. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20441>
 16. Reusken C, *et al.* Occupational exposure to dromedaries and risk for MERS-CoV infection, Qatar, 2013–2014. *Emerg Infect Dis*. Aug 2015 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2108.150481> (consultado el 18 de junio de 2015).
 17. Perera R, *et al.* Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, junio de 2013. *Eurosurveillance* 2013; 18:20574 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20574>

© Organización Mundial de la Salud, 2015

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.