

*Rev Biomed 2003; 14:89-100.*

## ***Síndrome Respiratorio Agudo Severo: la primera epidemia del siglo XXI.***

**Revisión**

Carlos J. Castro-Sansores, Renán A. Góngora-Biachi.

Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

### **RESUMEN.**

En el otoño de 2002, más de 300 casos de una neumonía atípica fueron reportados en una provincia del sureste de China. A finales de febrero de 2003 ya se habían reportado casos de este síndrome en Hong Kong, Indonesia, Filipinas, Tailandia, Vietnam y Canadá, y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica denominaron a esta patología como Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés). En abril de 2003, y como resultado de un trabajo cooperativo internacional, se aisló un nuevo coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV). Es un virus RNA, de un diámetro de entre 60 y 130 nM, alcanza elevadas concentraciones de más de 100 millones de moléculas de RNA/mL en el esputo, aunque sumamente bajas en el plasma durante la fase aguda y en las heces durante la convalecencia. Es estable en heces y orina a temperatura ambiente hasta por 1-2 días. A temperaturas mayores de 56° C el virus se inactiva rápidamente y pierde su capacidad de infección cuando

se expone a desinfectantes y fijadores comunes.

La mayoría de los pacientes reportados son adultos. Así, la mediana de edad de 144 pacientes de Toronto, Canadá, fue de 45 años, con un intervalo de 34 a 57 años. El 61% eran mujeres. En la serie de Hong Kong, de 1425 casos, el 57% fueron mujeres. De todos los casos, 228 (16%) tenían edades  $\leq$  15 años. La baja incidencia de casos pediátricos y el curso clínico más benigno y con menor letalidad son eventos de los que aún no se tiene una explicación. El período de incubación del SARS-CoV es, en promedio, de 6 días, con un intervalo de 3 a 10. La fiebre  $>38^{\circ}$  C, que está presente en cerca del 100% de los casos, se acompaña de otros síntomas como escalofríos, rigidez, mialgias, malestar general y cefalea. Algunos pacientes presentan diarrea durante el cuadro prodrómico. Entre 3 y 7 días después de haber iniciado los síntomas, la tos -por lo general seca- y la disnea se presentan en un 10% a 20% de los casos; ésta puede llegar a ser grave y requerir asistencia ventilatoria. En el inicio de la enfermedad, el hallazgo más común de laboratorio es la linfopenia ( $<1000/\mu\text{L}$ ); cuando se inicia la etapa de

*Solicitud de sobretiros: M.C. Carlos J. Castro Sansores. Av. Itzáes No. 490 por 59, C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México.  
Teléfono: (999) 928-41-57, Fax: (999)923-61-20, correo electrónico: castros@tunku.uady.mx  
Recibido el 11/Junio/2003. Aceptado para publicación el 11/Junio/2003.*

síntomas respiratorios, la leucopenia ( $<3500/\mu\text{L}$ ) se encuentra con frecuencias de 33% a 68% y la trombocitopenia ( $<150,000/\mu\text{L}$ ) en cerca del 50% de los casos. La elevación de las transaminasas ( $<4$  veces su valor máximo) y la creatinfosfoquinasa se observa entre un 23% y un 70% de los casos. Los estudios radiológicos a menudo son normales durante el cuadro prodrómico. Sin embargo, durante el período febril hasta en un 78% de los casos son anormales. Los hallazgos histopatológicos de los tejidos pulmonares muestran daño alveolar difuso de varios grados de severidad como evento común. La neumonía bacteriana secundaria puede identificarse en un 10% de los casos y la microscopía electrónica muestra partículas virales en el citoplasma o en células epiteliales, correspondientes al SARS-CoV. La enfermedad evoluciona a insuficiencia respiratoria grave en un 20% de los pacientes y a casos letales en un 9%. La vía de contagio del SARS-CoV es a través de la tos, estornudos o el habla, de personas infectadas. Hasta el momento no existe un tratamiento reconocido y eficaz para tratar el SARS.

*(Rev Biomed 2003; 14:89-100)*

**Palabras clave:** SARS, síndrome respiratorio agudo severo, neumonía atípica.

#### **SUMMARY.**

#### **Severe acute respiratory syndrome: the first epidemic of 21th century.**

During the fall of 2003, more than 300 cases of an atypical pneumonia were reported in a province in the southeast of China. By the end of February 2003, cases of this syndrome had already been reported on Hong Kong, Indonesia, the Phillipines, Vietnam and Canada. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States of America called this pathology Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). In April 2003, an international cooperative study resulted in the isolation of a new coronavirus associated with SARS (SARS-CoV). It is a RNA virus, with a diameter of between 60 and 130 nm, which reaches high concentrations of more than 100 million molecules/mL of viral RNA in sputum.

**Revista Biomédica**

However it is extremely low in plasma during the acute phase and in faeces during convalescence. It remains stable in faeces and urine at room temperature for 1-2 days. It quickly becomes inactive at temperatures over  $56^{\circ}\text{C}$  and loses its infectious capacity when exposed to disinfectants and common fixatives.

The majority of the patients reported are adults. In Toronto, Canada, the average age was 45, ranging between 34 and 57. 61% were women. In Hong Kong, 57% of the 1425 cases were women. In all the cases 228 (16%) were  $\leq 15$ . There is still no explanation for the low incidence of pediatric cases and the more benign clinical course with lower lethality. The incubation period of SARS-CoV is 6 days on average, with a range from 3 to 10. A temperature over  $38^{\circ}\text{C}$  is present in almost 100% of cases and is accompanied by other symptoms like shivers, stiffness, myalgias, general malaise and migraines. Some patients have diarrhoea during the symptomatic phase. A cough, usually dry, and dyspnoea appear between 3 and 7 days after the symptoms have in 10 to 20% of the cases; this can be serious enough to require ventilatory assistance. At the beginning of the diseases, the most common laboratory finding is lymphocytopenia ( $<1000$ ); when the respiratory symptom stage begins, leukocytopenia ( $<3500$ ) is found at frequencies between 33% and 68% and thrombocytopenia ( $<150,000$ ) in almost 50% of the cases. An increase in the transaminases ( $<4$  times their maximum value) and the creatinfosfoquinase is observed between 23% and 70%. Radiological studies are often normal during the symptomatic phase. However during the febrile period up to 70% of the cases are abnormal. Histological findings of the pulmonary tissues commonly show diffuse alveolar damage with of varying degrees of severity. Secondary bacterial pneumonia can be identified in 10% of cases and the electronic microscope shows viral particles in the cytoplasm or epithelial cells, corresponding to SARS-CoV. The disease evolves to a serious respiratory insufficiency in 20% of the cases and 9% of the cases are lethal. The contagion route of SARS-CoV is by way of coughing, sneezing or talking. Up to the present, there is no recognised efficient treatment for curing SARS.

*(Rev Biomed 2003; 14:89-100)*

**Key words:** SARS, severe acute respiratory syndrome, atypic neumonia.

## INTRODUCCIÓN.

En el otoño del año 2002 más de 300 casos de una neumonía atípica, altamente contagiosa y sumamente agresiva, fueron reportados en una provincia del sureste de China. A finales de febrero de 2003 ya se habían reportado casos de este síndrome –además de China- en Hong Kong, Indonesia, Filipinas, Tailandia, Vietnam y Canadá (1). En ese mismo mes, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, GA, en los Estados Unidos de Norteamérica denominaron a esta patología como Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés) y por primera vez se definieron las características clínicas distintivas de esta patología (2).

El intervalo entre la infección y el inicio de los síntomas y entre el inicio de éstos y la administración de atención médica, así como la virulencia del agente y el número posible de contactos durante este período, han tenido un fuerte impacto epidemiológico en la extensión de la enfermedad. La evolución, diseminación y persistencia de la infección por el SARS alrededor del mundo, son claro ejemplo de cómo la facilidad de desplazamiento, el crecimiento mundial y las áreas urbanas densamente pobladas contribuyen a la expansión de una infección. Este trabajo hace una revisión de la primera y nueva epidemia mundial del siglo XXI.

## EPIDEMIOLOGÍA.

La epidemia se originó en el sureste de China, sin embargo sólo unos meses después la diseminación se extendió a un amplio número de países. El primer caso de esta epidemia se dio probablemente en noviembre de 2002 en un hombre de la ciudad de Foshan, provincia de Guangdong. En esta región existen miles de granjas ya que su actividad es predominantemente agrícola y tiene un clima subtropical. Sin embargo, este primer caso y otros

que le siguieron para esas fechas no llamaron tanto la atención sino hasta el 21 de febrero de 2003 cuando un médico nefrólogo chino de la provincia de Guangdong hizo un viaje a Hong Kong para visitar a sus familiares. Él había iniciado síntomas leves días previos a su viaje, pero cuando llegó a Hong Kong ya se encontraba enfermo. Él ingresa a un hospital el día 22 de ese mes y fallece un día después. Este solo individuo había infectado por lo menos a 10 personas más durante su breve estancia en el hotel donde se alojó y algunos miembros del hospital donde recibió atención médica (3).

Estos pacientes fueron subsecuentemente los responsables de extender la epidemia a otros hospitales de Hong Kong, Vietnam, Singapur, otra provincia de Hong Kong, Canadá y muchos otros países (figura 1). Cinco días después del inicio de los síntomas del caso en Hong Kong (26 de febrero de 2003), un hombre de negocios asiático-americano de mediana edad fue ingresado en un hospital de Hanoi, Vietnam, con síntomas de fiebre, tos, mialgias y odinofagia. Él había estado en Hong Kong antes de viajar a Hanoi y se había empezado a sentir enfermo tres días antes de llegar. Durante su estancia en Hong Kong, se había alojado en el mismo hotel que el caso índice que inició la epidemia. Para el 5 de marzo de 2003 ya se habían identificado casos secundarios en Hanoi entre trabajadores de la salud y subsecuentemente, otras personas fueron infectadas (4).

El 25 de febrero de 2003, una mujer china, residente de Singapur desarrolló fiebre y cefalea. Para el día 28 del mismo mes presentó tos seca y el 1 de marzo fue hospitalizada. Ella había estado de vacaciones en Hong Kong del 20 al 25 de febrero de 2003 y se había alojado en el 9° piso del mismo hotel donde se alojó el caso índice. Aunque se implementaron rápidamente medidas estrictas de control, en tan sólo algunos días esta paciente infectó al menos a 20 personas más (5).

En Toronto, una mujer asiática, residente en Canadá, viaja a visitar a su hijo a Hong Kong del 13 al 23 de febrero de 2003. Dos días después de su regreso a Toronto (25 de febrero) presenta fiebre, anorexia, mialgias, odinofagia y tos seca. Nueve días

después del inicio ella muere. Ella y su esposo se alojaron en el mismo hotel y en el mismo piso que el caso responsable de la epidemia. Para el 8 de marzo, 5 de 6 familiares adultos que vivían en su mismo departamento presentaron síntomas de SARS (6).

Para mediados del mes de abril de 2003, las autoridades chinas habían subestimado la magnitud de la epidemia y sólo habían reportado 37 casos. Sin embargo, fuentes de la OMS indican que el SARS se ha diseminado ampliamente en algunas provincias - de las más pobres- de China, las cuales incluyen Guangxi, Gansu y Mongolia. Recientemente la capital Beijing y la provincia de Shanxi, también han sido incluidas (7).

Al 30 de mayo de 2003, el SARS ha sido reportado en 30 países. El número de casos es de 8295 alrededor del mundo, de los cuales 750 han fallecido, lo que equivale a una tasa de letalidad del 9% (8) (cuadro 1).

En México -y en especial en el estado de Yucatán- hasta el 6 de junio de 2003, no se ha reportado ningún caso de SARS a pesar de que la

inmigración de ciudadanos chinos y taiwanenses ha persistido por situaciones laborales (principalmente maquiladoras de ropa administradas por empresas asiáticas).

#### EL AGENTE CAUSAL.

La naturaleza desconocida del SARS y la necesidad de encontrar lo más pronto posible al agente causal, llevaron a estudiar los especímenes obtenidos de los pacientes en busca de una amplia gama de virus, bacterias, clamidias y rickettsias, entre otros. Los estudios se enfocaron en buscar patógenos conocidos por su predominancia para infectar las vías respiratorias. Una amplia variedad de métodos fueron aplicados incluyendo aislamientos virales, cultivos celulares, microscopía electrónica, serología, técnicas especializadas de cultivo bacteriano y métodos de biología molecular, específicamente reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se dio prioridad a agentes como yersinia, micoplasma, clamidia, legionella, tifo, rickettsias, virus de la influenza, paramixovirus, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus, picornavirus, hantavirus y arenavirus.

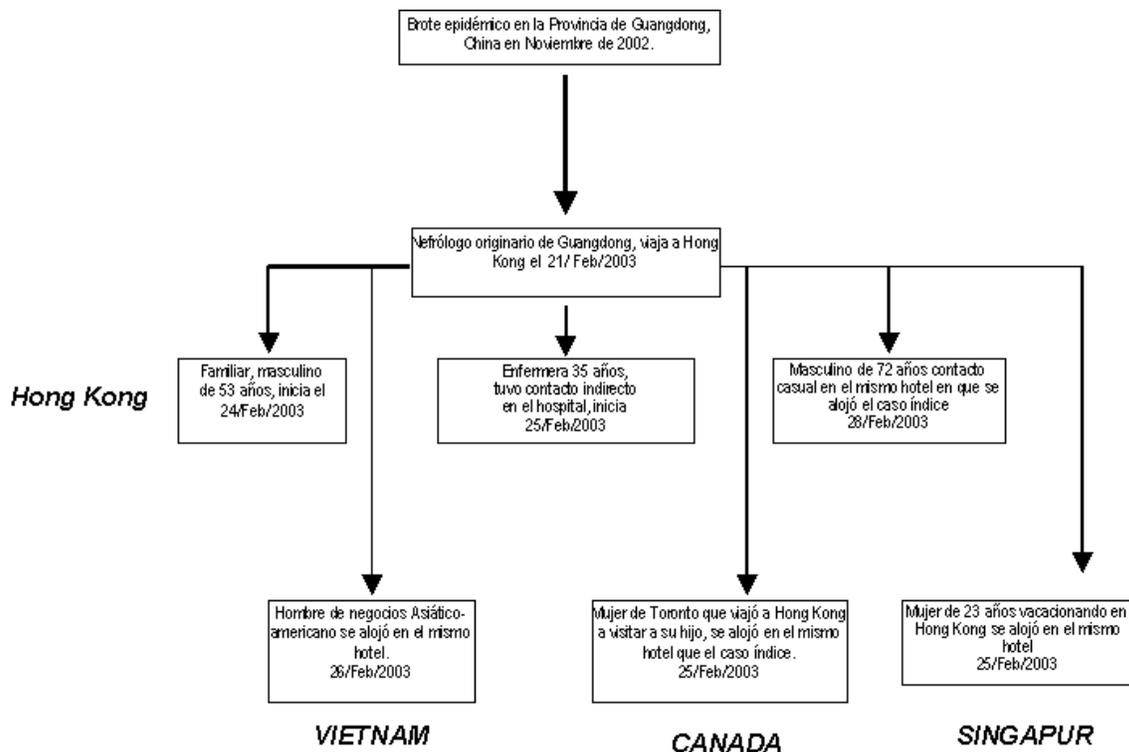


Figura 1.- Origen de la epidemia de SARS y su extensión a otros países en el mundo.

*Síndrome respiratorio agudo severo.*

**Cuadro 1**  
Casos reportados hasta 30 de mayo 2003  
en el mundo.

Países	Casos acumulados	Defunciones	Casos recuperados
Alemania	9	0	9
Australia	6	0	6
Brasil	2	0	2
Canadá	151	26	112
Colombia	1	0	1
China	5325	327	3121
China, Taiwán	660	81	122
Corea	3	0	2
España	1	0	1
Estados Unidos	66	0	32
Filipinas	12	2	10
Finlandia	1	0	1
Francia	7	0	6
Hong Kong	1732	273	1302
India	3	0	3
Indonesia	2	0	2
Inglaterra	4	0	4
Irlanda	1	0	1
Italia	9	0	9
Kuwait	1	0	1
Macao	11	0	0
Malasia	5	2	3
Mongolia	9	0	9
Nueva Zelanda	1	0	1
Rumania	1	0	1
Singapur	206	31	165
Sudáfrica	1	1	0
Suecia	3	0	3
Suiza	1	0	1
Tailandia	8	2	6
Vietnam	63	5	58
<b>Total</b>	<b>8295</b>	<b>750</b>	<b>4994</b>

Fuente: Organización Mundial de la Salud

Debido al alto riesgo de transmisión del agente causal todos los especímenes se trabajaron en un nivel de bioseguridad 3.

Inicialmente se pensó que el agente causal pudiera ser un virus emergente nuevo de la familia de la influenza, aunque esta posibilidad pronto fue descartada. Los investigadores también se enfocaron a buscar entre la familia de los Paramixovirus y los

**Cuadro 2**  
Síntomas más frecuentemente referidos en casos  
confirmados de SARS (19).

Síntomas	Porcentaje (%)
Fiebre	94
Cuadro Catarral	72.3
Escalofrios	65.4
Malestar general	64.3
Pérdida del apetito	54.6
Mialgia	50.8
Tos seca	50.4
Cefalea	50.1
Rigidez	43.7
Mareo	30.7
Disnea	30.6
Expectoración	27.8
Sudoración nocturna	27.8
Diarrea	27
Odinofagia	23.1
Congestión nasal	23
Nausea	22.2
Vómito	14
Dolor abdominal	12.6
Fiebre + al menos otro síntoma	87.6
Fiebre + al menos dos síntomas	80.3
Fiebre + al menos tres síntomas	70.7
Fiebre + al menos uno de los 5 síntomas más comunes*	78.5
Fiebre + al menos dos de los 5 síntomas más comunes*	61.7
Fiebre + al menos tres de los 5 síntomas más comunes*	42.9

\*Los cinco síntomas más comunes exceptuando la fiebre son: cuadro catarral, escalofrios, malestar general, pérdida del apetito y mialgia.

Metapneumovirus ya que algunos de ellos fueron hallados en muestras de pacientes de Hong Kong. Sin embargo, estudios posteriores no confirmaron estos hallazgos. Un hecho parecido ocurrió con organismos similares a la familia de la chlamidia, aunque pronto se descartaron al no poder ser confirmados los resultados iniciales (9).

Para la identificación de agentes virales asociados al SARS, se inocularon una amplia variedad de especímenes clínicos (esputo, sangre, suero, y material obtenido de lavados orofaríngeos) en seis tipos de líneas celulares: Vero E6, NCI-H292, HELA, MDCK, HUT-292, LLC-MK2 y B95-8. Cualquier cultivo que exhibió efectos citopáticos identificables

fue sujeto a amplios procedimientos para identificar las causas de esos efectos. Hacia el quinto día de inoculación se observaron cambios citopáticos en los cultivos de las células Vero E6. El análisis de estos efectos por medio de microscopía electrónica reveló la presencia de partículas que inicialmente presentaban características similares a los coronavirus. Un aislamiento posterior demostró esto (10). Los estudios a los que se sometió a este nuevo coronavirus confirmaron que el agente hallado era el responsable del SARS y que este nuevo coronavirus nunca había sido encontrado en humanos ni en animales (11).

Este nuevo agente es un virus RNA, al que se le ha denominado como coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV). Tiene un diámetro de entre 60 y 130 nm, alcanza elevadas concentraciones de más de 100 millones de moléculas de RNA/mL en el esputo, aunque sumamente bajas en el plasma durante la fase aguda y en las heces durante la convalecencia (12, 13).

Este nuevo virus es estable en heces y orina a temperatura ambiente hasta por 1-2 días y su viabilidad puede ser mayor en heces con diarrea debido a un pH mayor en éstas. Después de 48 horas la concentración del virus se reduce un logaritmo y a temperaturas mayores de 56° C el virus se inactiva rápidamente y pierde su capacidad de infección cuando se expone a desinfectantes y fijadores comunes (12).

Los tipos de coronavirus que afectan al género humano son particularmente difíciles de aislar y se desarrollan en líneas celulares seleccionadas. Existen tres grupos de coronavirus; los grupos 1 y 2 son predominantes en los mamíferos y el grupo 3 sólo afecta a las aves. Estos virus se asocian a una variedad de patologías, tanto en humanos como en animales, incluyendo cuadros enterales y enfermedades infecciosas respiratorias. En los humanos dos coronavirus con grupos antigénicos diferentes (I y II) habían sido asociados a enfermedades respiratorias y representan a los prototipos aislados 229E y OC43 (14). Los limitados estudios seroepidemiológicos han mostrado una prevalencia de 12% al 80% y se atribuye a este virus la etiología del 10 al 20% de los resfriados comunes. Al parecer guarda una periodicidad asociada

a finales de otoño, invierno y principios de la primavera, con un patrón cíclico de 2 a 4 años. La otra expresión de la infección de estos coronavirus es la gastrointestinal, cuyas características epidemiológicas no han sido aún definidas (15).

El análisis molecular de un segmento de 405 nucleótidos del coronavirus fue amplificado a través de PCR y comparado con otros coronavirus humanos y animales. Los resultados aportaron fuerte evidencia de que el SARS-CoV es genéticamente distinto de cualquier otro coronavirus conocido, tanto humano como animal (16). Por lo que, con base a sus diferencias filogenéticas con los otros grupos de coronavirus, se ha propuesto que este nuevo virus sea definido como un nuevo grupo (grupo 4). El análisis de secuenciación del SARS-CoV llevó a plantear la hipótesis de que se trata de un virus animal cuyo huésped no ha sido identificado, que por algún motivo, recientemente se volvió capaz de desarrollar una infección en el humano y que ha sido capaz de cruzar la barrera de las especies. Para mayo de 2003, un grupo de científicos chinos inició la búsqueda del SARS-CoV en animales silvestres de la región de Guandong, con especial interés en osos, monos y pangolines, animales que comúnmente son vendidos en mercados de la región y cuyo contacto con el ser humano (a través de manipulación, de contacto con materia fecal o por ingesta como alimento) pudo haber sido el puente inicial de la infección por el SARS-Cov (17).

Mientras que los coronavirus animales pueden causar enfermedades graves, las cepas humanas por lo general sólo causan enfermedades leves (con raras excepciones de neumonías asociadas a este virus en niños) (15). Hasta la fecha actual, el único coronavirus que se asocia a una alta incidencia de letalidad y mortalidad en los humanos es el SARS-CoV.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

### *Manifestaciones clínicas.*

En las pocas series de pacientes reportadas hasta la primera semana de junio de 2003, la mayoría de los pacientes mencionados son adultos. Así, la mediana de edad de 144 pacientes de Toronto, Canadá, fue de 45 años, con un intervalo de 34 a 57

*Síndrome respiratorio agudo severo.*

años. El 61% eran mujeres (18). En la serie de Hong Kong, de 1425 casos, el 57% fueron mujeres (19). De todos los casos, 228 (16% ) tenían edades  $\leq 15$  años. El 46% de los pacientes tenían edades comprendidas entre 30 y 59 años. En la serie de Taiwán de 483 pacientes, la mediana de edad fue de 43 años, con un intervalo de 9 meses a 91 años (20). Las mujeres representaban el 54% de los casos. En esta serie los pacientes  $\leq 17$  años representaron el 5.2% de los casos.

La baja incidencia de casos pediátricos y el curso clínico más benigno y con menor letalidad son eventos de los que aún no se tiene una explicación. Se ha postulado que la cantidad de virus en el tracto respiratorio de los niños es menor que en los adultos (21), pero este concepto deberá ser comprobado.

El período de incubación del SARS-CoV es en promedio de 6 días, con un intervalo de 3 a 10 (18, 19). La presentación clínica es inespecífica y puede ser similar a cualquier cuadro respiratorio infeccioso. Generalmente se inicia con fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  que está presente en cerca del 100% de los casos y se acompaña de otros síntomas como escalofríos, rigidez, mialgias, malestar general y cefalea. A diferencia de otras infecciones virales, el exantema y los síntomas neurológicos están ausentes. Algunos pacientes pueden presentar diarrea durante el cuadro prodrómico. Entre 3 y 7 días de haber iniciado los síntomas, la tos -por lo general seca- y la disnea se presentan en un 10% a 20% de los casos; ésta puede llegar a ser grave y requerir asistencia ventilatoria. La combinación de fiebre y algunos de los síntomas más comunes se presenta con frecuencias que van del 42% al 78%. Los porcentajes en que se presentan están referidos en el cuadro 2 (19).

En el examen físico al inicio del cuadro clínico el único dato anormal es la fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ . Si el paciente evoluciona a cuadros neumónicos, la disnea, polipnea y cianosis se hacen presentes, aún sin la evidencia exploratoria de síndromes pulmonares. Sin embargo, al evolucionar el cuadro clínico se pueden identificar estertores crepitantes en las bases pulmonares y matidez a la percusión. El examen cardiovascular, neurológico y del abdomen no demuestra alteraciones.

En el inicio de la enfermedad el hallazgo más común de laboratorio es la linfopenia ( $<1000$ ); cuando se inicia la etapa de síntomas respiratorios, la leucopenia ( $<3500$ ) se encuentra con frecuencias de 33% a 68% y la trombocitopenia ( $<150,000$ ) en cerca del 50% de los casos. La elevación de las transaminasas ( $<$ de 4 veces su valor máximo) y la creatinofosfoquinasa se observa entre un 23% y un 70%. Estas alteraciones se observan por lo general en los primeros días de la enfermedad (3, 6, 16). Otras variaciones bioquímicas como hiponatremia, hipoxemia, entre otras, dependerán del cuadro clínico de cada enfermo. No se conoce si algunos casos de infección puedan cursar asintomáticos. Los estudios microbiológicos y/o inmunológicos en busca de virus de influenza A y B, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, micobacterias, clamidia, micoplasma, legionela y neumococo, deben de considerarse como medida para descartar otras entidades clínicas en el proceso diagnóstico.

Los estudios radiológicos a menudo son normales durante el cuadro prodrómico. Sin embargo, durante el período febril hasta en un 78% de los casos son anormales. Los hallazgos característicos son zonas de opacidades y focos de condensación que pueden ser pequeños y unilaterales pero que progresan en 1 ó 2 días, haciéndose bilaterales y generalizados con infiltrados intersticiales que se van haciendo confluentes. Predominantemente se localizan en las regiones basales de los pulmones, aunque también pueden presentarse en regiones apicales. Éstas pueden ser unilaterales o bilaterales y también pueden tener un patrón múltiple. Típicamente las opacidades tienen una localización periférica. No se han observado patrones radiológicos de neumonía intersticial, derrame pleural, cavitaciones o adenopatía parahiliar. En los pacientes que presentan un deterioro de sus condiciones, se observa crecimiento del tamaño de las lesiones entre el 7<sup>o</sup> a 10<sup>o</sup> día de su ingreso al hospital (16).

Los hallazgos histopatológicos de los tejidos pulmonares obtenidos de las autopsias de nueve pacientes (9, 22) han encontrado un daño alveolar difuso de varios grados de severidad como evento

común, pero no universal. Los cambios incluían formación de membranas hialinas, infiltrados inflamatorios intersticiales mononucleares y descamación de neumocitos en los espacios alveolares. Otros hallazgos incluyeron neumonía organizada, hemorragia intra-alveolar focal, detritos necróticos inflamatorios en las vías aéreas pequeñas, denudación epitelial bronquial, pérdida ciliar, y metaplasia escamosa. Imágenes de hemofagocitosis –que avalan una desregulación de la producción de citocinas y su participación en la severidad de cuadro clínico- fueron encontradas en dos pacientes (22). En un paciente se identificó neumonía bacteriana secundaria. La microscopía electrónica mostró partículas virales en el citoplasma de células epiteliales, correspondientes a coronavirus (11).

La evolución de la enfermedad es variable, puede ir desde un proceso leve hasta la insuficiencia respiratoria grave (20%) y la muerte (9%) (8). Cuando la enfermedad es grave, la función respiratoria se deteriora notoriamente hacia el 8º día del inicio de los síntomas.

Un hecho interesante es que la determinación de la carga viral a través de RT-PCR en aspirados nasofaríngeos, demostró un incremento hacia el día 10 de la enfermedad y una disminución hasta los niveles que tenían en la admisión al hospital hacia el día 15. Estos hallazgos sugieren que el deterioro que se observa durante la segunda semana de la enfermedad, puede no estar relacionado con la replicación viral y sí pueda estar causado por una respuesta inmune patológica del huésped (23).

Estudios en cohortes de pacientes seguidos durante todo el curso de la enfermedad han propuesto algunos factores asociados a un mayor riesgo de deterioro y mal pronóstico. Estos son: edad >60 años, neutrofilia, linfopenia severa, niveles elevados de la deshidrogenasa láctica, incremento de la alanina-transferasa, retraso en el inicio del tratamiento y la infección crónica por el virus B de la hepatitis (24).

El curso clínico del SARS a largo plazo no está definido. Algunos pacientes han desarrollado fibrosis pulmonar. Sin embargo, el significado y el mecanismo de estos hallazgos no han sido determinados. Aunque

### Cuadro 3

#### Medidas de precaución para evitar el contagio por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo.

- 1.- Los pacientes deben de usar máscaras N-95 (Figura 2) una vez que los síntomas se presentan y deben de ponerse inmediatamente en aislamiento, de preferencia en cuartos con presión negativa.
- 2.- Los trabajadores de la salud (médicos, paramédicos y cualquier trabajador que pueda estar en contacto con un paciente con SARS) deben de usar máscaras N-95, gorros, lentes de protección, batas, y guantes al manejar o tratar a estos pacientes.
- 3.- Diariamente deben de desinfectarse la cama, barandales, mesas, piso y cualquier equipo que esté en la habitación del paciente o que esté en uso con él, con una solución de hipoclorito.
- 4.- En el paciente entubado, deben de utilizarse sistemas cerrados de succión para evitar la diseminación de la enfermedad.

pocos, algunos casos de recaídas han sido documentados. Las secuelas de este padecimiento requerirán estudios de vigilancia a largo plazo (25).

#### *Definición de Caso.*

Un caso sospechoso de SARS ha sido definido por la OMS y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC), GA, USA, como: 1) aquel sujeto con fiebre documentada mayor de 38° C; 2) síntomas de infección respiratoria y 3) contacto con alguna persona que se crea sea portadora del SARS o haya viajado a áreas geográficas donde está documentada la transmisión de la enfermedad en los 10 días previos al inicio de los síntomas.

Un caso probable es aquel paciente con: 1) diagnóstico radiológico de neumonía; 2) síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y 3) enfermedad respiratoria inexplicable, y que fallece, y en cuyos hallazgos de autopsia se encuentran datos compatibles con los cambios histopatológicos causados por el SARS y sin otra causa identificable que se considere probable (26).

Recientemente los CDC han añadido criterios de laboratorio ante la evidencia de que la infección es originada por un coronavirus (SARS-CoV). Usando

*Síndrome respiratorio agudo severo.*

**Cuadro 4**  
**Tratamiento propuesto para el manejo del SARS.**

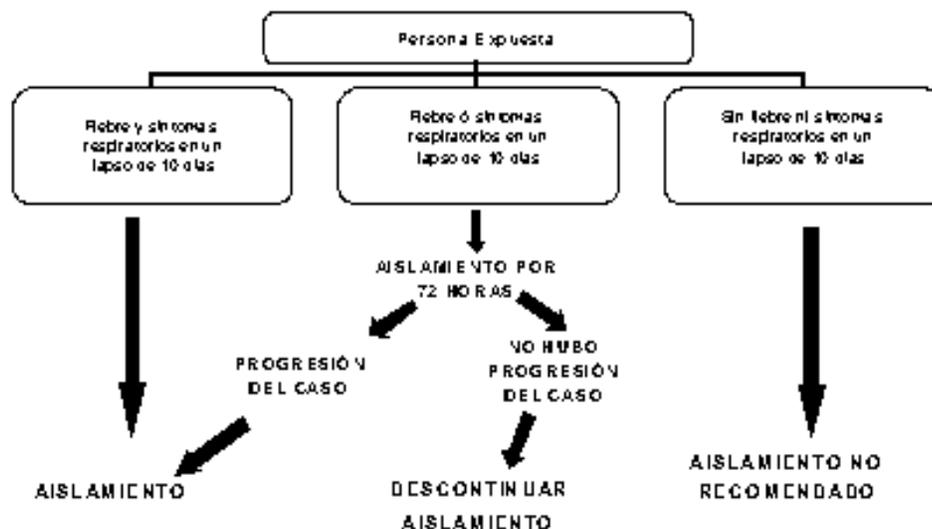
<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>
<i>Ribavirina</i>	8 mg/kg cada 8 horas por vía I.V. ó 1.2 g cada 12 horas V.O. con una dosis de impregnación previa de 4 g en pacientes con función renal normal. Debe de sostenerse por 7 a 14 días dependiendo de la respuesta.
<i>Hidrocortisona</i>	2 mg/kg cada 6 horas ó 4 mg/kg cada 8 horas por vía I.V. Puede empezarse a suspender después de una semana al observar mejoría. Para casos graves y de rápido deterioro usar metilprednisolona 10 mg/kg cada 24 horas por vía I.V. por 2 días y continuar con hidrocortisona como se describe previamente.
<i>Antimicrobianos</i>	Proteger a todos los pacientes contra otros patógenos potenciales de producir neumonía atípica por 7 a 14 días con levofloxacina y algún macrólido.

Los pacientes deberán de tener protección contra úlcera péptica y ser estrechamente monitoreados en sus parámetros bioquímicos y hematológicos.

los nuevos criterios de laboratorio, un caso de SARS es confirmado si además de los criterios de caso sospechoso reúne uno de los siguientes criterios: 1) detección de anticuerpos (Ac) para el SARS-CoV a través de inmunofluorescencia indirecta (IFA) o ensayo inmunoenzimático (ELISA); 2) aislamiento del SARS-CoV en cultivos tisulares ó 3) detección de RNA del SARS-CoV a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la cual deberá ser confirmada con un segundo PCR (27).

**TRANSMISION Y PREVENCIÓN.**

Hasta la fecha resulta evidente que la vía más común de contagio del SARS-CoV es a través del contacto con personas infectadas en donde las pequeñas gotas generadas por la tos, estornudos o el habla, son portadoras del virus. Hasta este momento no hay evidencia de que existan diferentes cepas de SARS-CoV que tengan diferentes grados de virulencia. Sin embargo, parece ser que como en otras enfermedades infecto-contagiosas, el tamaño del inóculo (el número de partículas) transmitido de



**Figura 2.-** Diagrama del manejo de una persona potencialmente expuesta al SARS-CoV.

persona a persona juega un papel de importancia mayor en la enfermedad. La capacidad infecciosa podría estar relacionada con el paso del tiempo. Estudios realizados mediante análisis de PCR en aspirados nasofaríngeos sugieren que la carga viral se incrementa hacia el décimo día de iniciados los síntomas, por lo que las personas expuestas a un paciente con SARS (sobretudo médicos y personal paramédico) tienen mayores posibilidades de adquirirlo y de presentar un cuadro más grave al atender a los pacientes hospitalizados, que las personas que están en contacto con el SARS-CoV mediante un contacto casual (25). Se ha estimado que un solo caso de SARS podría infectar a tres casos secundarios, en una población que no haya tomado las medidas de control (28).

En una epidemia de estas características, la prevención sigue siendo la mejor estrategia. En los países sin SARS o con pocos casos, la identificación y el aislamiento temprano de los casos debe de ser la medida más apropiada para su control. Un esquema de vigilancia para una persona expuesta se muestra en la figura 2. En países con gran número de pacientes infectados la intervención para disminuir el tiempo entre la infección y el inicio de los síntomas y entre éstos y el manejo hospitalario, disminuye la posibilidad de un mayor número de contactos y la mayor diseminación de la infección. El aislamiento y la cuarentena como parte de las medidas de control de una enfermedad infecto-contagiosa son necesarios. Proveer a los trabajadores de la salud con los medios suficientes para evitar el contagio de la enfermedad es esencial, la educación al público en general debe de formar parte de la estrategia de prevención que debe de ser aplicada por todos los gobiernos. Los pacientes críticamente enfermos deben de atenderse en unidades de cuidados intensivos, las cuales preferentemente deben de ser exclusivamente para estos pacientes. Los pacientes que ya se encontraran en estas unidades deben de ser transferidos a otras. Todo el personal de estas unidades y los visitantes deben de trabajar y entrar con las medidas señaladas en el cuadro 3. Deben de establecerse puntos de revisión en las unidades de cuidados intensivos para verificar que

todas y cada una de estas normas se cumplan. Los contactos de casos reconocidos deben de aislarse por lo menos durante el período de incubación estimado de 10 días. Posterior al contacto con alguna persona con síntomas respiratorios es necesario lavarse las manos con agua y jabón (29).

En Asia, donde se concentra hasta hoy la epidemia, se han tenido que tomar medidas extremas para tratar de frenar la diseminación del SARS. Estas medidas incluyen, la difusión de anuncios acerca de cómo protegerse individualmente, una cuarentena obligatoria de dos semanas que llevó a la suspensión de clases en escuelas de educación elemental y universidades, el aislamiento de los posibles casos infectados, hasta la determinación de la temperatura corporal para todos los pasajeros aéreos.

Ante la amenaza mundial que puede representar la extensión de la epidemia, los esfuerzos se han enfocado a tres prioridades: la implantación de métodos para detectar rápidamente el agente causal; el desarrollo de esquemas de tratamiento adecuados y la determinación de los procesos epidemiológicos que afectan la diseminación y persistencia de la infección para poder tomar las medidas de salud pública que intervengan favorablemente en el control de la epidemia.

## **TRATAMIENTO.**

Hasta el momento no existe un tratamiento reconocido y eficaz para tratar el SARS. Varios lineamientos han sido descritos y son los que actualmente están en uso, siendo la combinación de ribavirina (RBV) más esteroides el más ampliamente usado (cuadro 4) (3, 6, 16).

La RBV es un antiviral de amplio espectro, análogo de nucléosidos, que ha sido utilizado para tratar el SARS debido a que ha demostrado una eficaz actividad contra una amplia variedad de virus RNA. El uso de esteroides ha sido justificado por la observación de que los hallazgos encontrados en los pulmones de pacientes con SARS sugieren que el daño tisular es ocasionado por la liberación de citocinas inducidas por el SARS-CoV. Sin embargo, existe controversia sobre este esquema ya que no en todos

## Síndrome respiratorio agudo severo.

los casos se ha obtenido mejoría del paciente. De hecho, en Canadá la RBV no ha sido aprobada para ser usada en el SARS. Esta decisión se basó en estudios hechos *in vitro* en donde la RBV no demostró su efectividad contra el SARS-CoV y las graves reacciones adversas que pueden presentarse con el uso de la RBV.

Otras drogas antivirales, como el oseltamivir (utilizado para el tratamiento de la influenza), no han demostrado su eficacia (6, 16).

Es recomendable el manejo de estos pacientes con antimicrobianos que cubran el espectro de otras neumonías atípicas por un período de 7 a 14 días. Los esquemas recomendados son con drogas como la levofloxacina y algún macrólido.

### CONCLUSION.

La epidemia del SARS nos ha enseñado lo vulnerable que seguimos siendo como especie. También cómo los avances de la era moderna pueden diseminar rápidamente una infección a cualquier parte del mundo. Es por ello que la cooperación internacional entre instituciones y gobiernos cobra capital importancia en estos tiempos. Sólo con la cooperación de todos se podrán implementar la medidas necesarias que permitan contener satisfactoriamente la epidemia de SARS que amenaza con extenderse a nivel mundial.

### REFERENCIAS.

- 1.- World Health Organization. Acute respiratory syndrome in China. Update 3: disease outbreak reported. Citado el 31 de marzo de 2003. Disponible en: URL: [http://www.who.int/csr/don/2003\\_2\\_20/en](http://www.who.int/csr/don/2003_2_20/en).
- 2.- Centers For Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Citado el 31 de marzo de 2003. Disponible en: URL: <http://cdc.gov/incidod/sars/>.
- 3.- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wank T, Chan-Yeung M, *et al.* A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-76.
- 4.- World Health Organization. Vietnam SARS free. *Weekly Epid Rec* 2003; 78:145.
- 5.- Hsu LY, Lee CC, Green JA, Ang B, Paton NI, Lee I, *et al.*

Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9; 713-7

- 6.- Poutanem SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, *et al.* Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995-2005.
- 7.- World Health Organization. Update 36. Citado el 22 de abril de 2003. Disponible en: URL: [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_04\\_22/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_22/en/).
- 8.- World Health Organization. Cumulative number of reported probable cases of SARS. Citado el 30 de mayo de 2003. Disponible en: URL: [http://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_05\\_31/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_05_31/en/).
- 9.- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1953-66.
- 10.- Oshiro LS, Schieble JH, Lennette EH. Electron microscopic studies of coronavirus. *J Gen Virol* 1971;12:161-8.
- 11.- Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-76.
- 12.- Drosten Ch, Preiser W. *Virology*. En: Kamps BS, Hoffmann Ch editores. SARS Reference. Hamburgo, Alemania: Flying Publisher; 2003. 19-22.
- 13.- Marra MA, Jones SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, *et al.* The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399-1404.
- 14.- McIntosh K. Coronaviruses. En: Fields BN, editor. *Virology*. 3ª ed. New York: Raven; 1995. p.1095-103.
- 15.- Dolin R. Common viral respiratory infections. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1120-5.
- 16.- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
- 17.- Gottlieb S. Chinese scientists must test wild animals to find the host of SARS. *Br Med J* 2003; 326: 1109.

**CJ Castro-Sansores, RA Góngora-Biachi.**

- 18.- Booth ChM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 1-9
- 19.- Donnelly ChA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser Ch, Riley S, *et al.* Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361; 1761-6.
- 20.- Centers For Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome. Taiwan 2003. *MMWR* 2003; 52: 461-6.
- 21.- Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, *et al.* Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-3.
- 22.- Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, Ng WF, Lai ST, *et al.* Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773-8.
- 23.- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
- 24.- Peiris JSM, Chu MC, Cheng VCC, Chan KS, I Hung FNI, Poon LLM, *et al.* Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. Citado el 30 de mayo de 2003. Disponible en: URL: <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>.
- 25.- Preiser W, Drosten Ch., Diagnostic test. En: Kamps BS, Hoffmann Ch editores. SARS Reference. Hamburgo: Flying Publisher; 2003. 61-74.
- 26.- World Health Organization. Case Definitions for Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Citado el 30 de mayo de 2003. Disponible en: URL: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>.
- 27.- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Updates Interim U.S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Citado el 30 de mayo de 2003. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030430.htm>.
- 28.- Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, *et al.* Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003. Citado el 23 de mayo de 2003. Disponible en: URL: [www.scienceexpress.org/23May2003/Page 1/10.1126/science.1086616](http://www.scienceexpress.org/23May2003/Page%201/10.1126/science.1086616).
- 29.- Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *Br Med J* 2003; 326: 850-2.