

Síndrome respiratorio agudo grave. Epidemia del siglo XXI

J. Blanquer
J. Ferreres

Unidad de cuidados
intensivos
respiratorios
Hospital Clínic
Universitari
Valencia

La opinión pública mundial recibió con estupor la alarma global lanzada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 15 de marzo de 2003, referida sobre todo a vuelos internacionales y profesionales sanitarios, debida a una neumonía que se había extendido en una quincena por varios continentes, denominada "síndrome respiratorio agudo grave" (SARS) por la OMS¹. Transcurridos dos meses, se han visto afectados 30 países y 8141 pacientes, provocando a día de hoy, 24/05/03, la muerte de 696 personas².

La epidemia había comenzado varios meses antes, en noviembre, en la región china de Guandong, donde de una manera silente se había manifestado como una neumonía atípica, que a mediados de febrero se comunicó a la OMS tras afectar a 305 personas y ocasionar cinco fallecimientos³. A finales de dicho mes, un médico de Guandong hospedado en un hotel de Hong Kong extendió involuntariamente la enfermedad a un familiar y diversos huéspedes del mismo hotel, que a su vez la expandieron, al volver a sus lugares de origen, a Vietnam, Singapur, Toronto y el mismo Hong Kong, dando por terminada la etapa "silente" y comenzando una etapa de "expansión global" del SARS, desde mediados de marzo hasta el 20 de abril, caracterizada por un aumento muy rápido del número de casos, sobre todo en personal sanitario y contactos familiares, así como por su rápida expansión a diversos continentes, y por la alerta global lanzada por la OMS ya comentada, acompañada de consejos de control y vigilancia sanitaria en aeropuertos para así evitar la extensión del SARS. Durante esta etapa la OMS crea una red internacional de 11 laboratorios que trabajan conjuntamente con el *Center for Diseases Control de Atlanta* (CDC) para desvelar el misterio del agente productor del SARS, empleando las tecnologías más modernas de comunicación, y comienzan a aparecer las primeras descripciones de series de casos, así como opiniones sobre el desarrollo futuro de la epidemia⁴⁻⁷. También en esa etapa se definieron por la OMS y CDC los

casos "sospechosos" y "probables" de SARS, modificados por la OMS el 1-05-03 al añadir como probables los casos sospechosos con dos test diagnósticos de SARS positivos, o que en la necropsia, pese a resultados microbiológicos negativos, se evidencien signos de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{8,9}. La identificación conjunta por el CDC y laboratorios de la red de la OMS de un nuevo coronavirus como agente responsable de la epidemia del SARS^{10,11}, así como el reconocimiento por las autoridades chinas de que tienen graves problemas con dicha epidemia, marcan el inicio de la etapa actual, caracterizada por el retroceso e incluso final de la epidemia en algunos países (Vietnam, Singapur, Hong Kong), y ensombrecida por la aparición de nuevos brotes en lugares donde se consideraba erradicada (Canadá), así como por el grave problema social que representa el SARS en China continental y Taiwan, donde se ha considerado incluso la cuarentena de la isla.

La clínica del SARS es inespecífica: tras un período de incubación variable (2-10 días), comienza un cuadro febril acompañado de astenia, cefalea, mialgias y vértigos, seguido a los tres o cuatro días de tos seca y disnea, que puede progresar a SDRA y requerir ventilación mecánica^{5,6,12,13}. Las alteraciones analíticas más frecuentes son leucopenia, linfopenia, trombopenia, elevación de niveles de LDH, aspartato aminotransferasa, y creatinfosfoquinasa^{5,6,13,14}. El comienzo de la fiebre se suele acompañar de imágenes de condensación parcheadas, unilaterales, que si progresa la infección tienden a confluir y hacerse bilaterales, con mayor afectación de la sospechada por la auscultación^{5,15}. Al realizar un TAC torácico se aprecian imágenes de condensación subpleural con broncograma aéreo, junto con opacidades "en vidrio deslustrado", semejantes a las encontradas en la bronquiolititis obliterante^{5,15,16}.

Durante la tercera semana de marzo se identificó simultáneamente en Hong Kong, Alemania y Estados Unidos un coronavirus desconocido, a partir de

Correspondencia:
J. Blanquer
Unidad de cuidados
intensivos respiratorios
Hospital Clínic Universitari
Avd. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia

muestras orofaríngeas de pacientes con SARS en cultivos de células Vero E6, así como en otros especímenes por inmunofluorescencia indirecta (IFA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se secuenció el genoma de estos virus, que fue idéntico, llamándolo virus SARS-CoV¹⁰⁻¹², coronavirus distinto a todos los conocidos, al que, tras comprobar que cumplía los postulados de Koch, la OMS atribuyó el 17 de abril la responsabilidad del SARS. Se ha especulado mucho sobre el origen de este coronavirus: dada la gran capacidad de mutación genética de estos virus ARN, (ya se han descrito dos genotipos diferentes del SARS-CoV)¹⁷, la opinión más generalizada es que esta enfermedad emergente proviene de la mutación de un coronavirus de origen animal, estos días se habla de un mamífero chino, la civeta, que haya adquirido la capacidad de infectar al hombre, aunque también se ha comunicado incluso su posible origen cósmico¹⁷⁻¹⁹.

La transmisión de la enfermedad crea polémica, hay autores que piensan que se realiza por vía aérea, requiriendo contactos estrechos con el paciente mediante la emisión de pequeñas gotitas con la tos (el SARS-CoV alcanza grandes concentraciones en secreciones respiratorias), que alcanzan directamente los alveolos, lo que explica el gran número de contagios del personal sanitario en algunos países^{5,6,20,21}, mientras que para otros el SARS se contagia, si no existe ese contacto, merced a la suspensión de esas gotitas en el aire, así como por transmisión ambiental, tras comprobarse la persistencia del virus vivo en orina, heces y suelo durante varios días²².

Aunque el diagnóstico de SARS sigue basado en hallazgos clínico-epidemiológicos, un caso sospechoso se convierte en probable tras el hallazgo de un test positivo para SARSCoV, ya sea por su aislamiento en cultivos celulares o la detección de su ARN por la reacción en cadena de la polimerasa, o bien por la detección de anticuerpos (Ig G e IgM) por diversas técnicas (ELISA, inmunofluorescencia, test de neutralización)^{23,24}.

La mortalidad del SARS, ocasionada habitualmente por SDRA, se estimó inicialmente de 3%, pero se cree que puede llegar a 15 %, siendo en personas mayores de 65 años de hasta 50 %²⁵. El SARS tiene mejor evolución en adolescentes, y sobre todo en niños, donde además, parece menos contagioso²⁶. Se han descrito factores de riesgo para una mala evolución: edad superior a 60 años y la presencia de diabetes mellitus o hepatitis B crónica^{14,27}.

No se conoce tratamiento efectivo, hasta el momento, pese a haberse propugnado el uso de corticoides y ribavirina por autores de Hong Kong, así como dar

corticoides a partir de la segunda semana para evitar las recaídas por daño inmunopatológico (debido a disregulación de citoquinas), basándose en hallazgos necróticos^{20,27-29}. En casos de deterioro progresivo, SDRA e ingreso en UCI, es útil el empleo de medidas de soporte de fluidos e intercambio gaseoso^{22,30}. A la espera de contar con vacunas efectivas contra SARSCoV, se comentan otras posibles terapéuticas en un futuro próximo: inhibidores de proteasas y de la actividad de acetilsterasa en el virus, inhibidores de la fusión de la membrana para bloquear la entrada del virus en la célula, y anticuerpos contra el SARS-CoV obtenidos de suero de convalecientes^{28,31}. Pero mientras tanto, la lucha contra el SARS se basa en las medidas de control de la infección (evitar viajes a zonas afectadas, control en aeropuertos, y medidas de prevención en contactos familiares y personal sanitario, que incluyen la realización de períodos de cuarentena). Los pacientes deben ingresar en habitaciones con presión negativa, y se deben extremar las precauciones de seguridad ante técnicas de alto riesgo: intubación endotraqueal, broncoscopia, y ventilación mecánica, que deben ser realizadas por el personal más experto, adoptando las precauciones necesarias (máscaras N-95 ó N-99, y el resto de medidas de aislamiento de contacto). No es obvio recordar que un brote hospitalario de SARS en Hong Kong se debió al uso de un nebulizador¹⁵, así como que el lavado o desinfección de manos con alcohol y los desinfectantes hospitalarios son muy activos contra los coronavirus²⁰. A niveles globales el SARS nos ha mostrado las ventajas de la red de colaboración científica creada por la OMS, de probable utilidad en epidemias futuras aún más agresivas.

Bibliografía

1. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/print.html).
2. Cumulative Number of Reported Probable Cases of Severe Respiratory Syndrome (SARS). (http://www.who.int/csr/sars/country/2003_05_24/en)
3. Fleischauer AT, Investigative Team. Outbreak of severe acute respiratory syndrome-Worldwide, 2003. *JAMA* 2003;289:1775-6.
4. Drazen JM. Case Clusters of the Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):6-7.
5. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M *et al*. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348(20):1977-85.

6. Poutanen 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(20):1995-2005.
7. Gerberding JL. Faster, but Fast Enough? Responding to the Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):2030-1.
8. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). (<http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/print.html>).
9. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention, 2003. (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.html>).
10. 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(20):1953-66.
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(20):1967-76.
12. Peiris JS, Lai ST, Poon LM, Guan Y, Yam LY, Lun W *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319-25.
13. Chan-Teung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administration Region: case report. *BMJ* 2003;326 (7394):850-2.
14. Booth C, Matukas L, Tomlinson G, Rachlis A, Rose D, Dwosh H *et al.* Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients With SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* 2003;289(21):1-9.
15. 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(20):1986-94.
16. Nicolaou S, Al-Nakshabandi N, Müller N. Radiologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):2006.
17. Ruan Y, Wei Ch, Ee L, Vega V, Thoreau H, Su Yun S, Chia J, *et al.* Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/03art4454web.pdf>).
18. El País, 24 de mayo de 2003, pp 33.
19. Wickramasinghe Ch. SARS-a clue to its origins? *Lancet* 2003; (<http://www.the-lancet.com/journal/vol361/iss9371/full/lan.361.9371.correspondence>).
20. Wenzel R, Edmond M. Managing SARS amidst Uncertainty. *N Engl J Med* 2003;348(20):1947-48.
21. Seto W, Tsang D, Yung R, Ching T, Ng T, Ho M *et al.* Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS) *Lancet* 2003; 361(9368):1519-1520.
22. Kamps-Hoffmann. SARS Reference-05/2003. (<http://SARSReference.com>)
23. Falsey A, Walsh E. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1312-13.
24. WHO. SARS: Case definition. (http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/2003_05_01).
25. WHO. Update 49. (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/).
26. Hon K, Leung C, Cheng W, Chan P, Chu W, Kwan Yet *al* Clinical presentation and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361 (9370):1701-3.
27. Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;(<http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>).
28. Parry J. SARS in China spreads from Beijing to poorer inland provinces. *BMJ* 2003;326:1056.
29. Nicholis J, Poon L, Lee K, Ng W, Lai S, Leung C *et al.* Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; (<http://image.thelancet.com/extras/03art4347web.pdf>).
30. Woodhead M, Ewig S, Torres A. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Eur Respir J* 2003;21:739-40.
31. Holmes K. SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med* 2003;348(20):1948-51.