



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Neumonía asiática/síndrome respiratorio agudo severo. Epidemia en un mundo globalizado

J. Blanquer Olivas

Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínic Universitari. Valencia. España.

En noviembre de 2002, en varias ciudades de la región china de Guandong se inició un brote epidémico de neumonía atípica de etiología desconocida caracterizado por su alta prevalencia en el personal sanitario y los contactos familiares. Se comunicó su existencia a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero, cuando ya había afectado a 305 personas y ocasionado cinco muertes¹. La epidemia se extendió a Hong Kong durante la segunda quincena de febrero, desde donde al parecer se difundió por diversos países, sobre todo Vietnam, Singapur y Canadá. La preocupación inherente a la difusión de la epidemia hizo que el 13 de marzo la OMS lanzara una alerta global, con medidas comunes de vigilancia para evitar la expansión del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), término propuesto por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) a finales de febrero, responsable asimismo, junto con la OMS, de la definición de caso clínico “sospechoso” y “probable”^{2,3}. En España, los medios de comunicación han sustituido, creo que con fortuna, la expresión “síndrome respiratorio agudo severo” –a mi entender muy inespecífica y demasiado semejante en nuestro idioma al de “síndrome de distrés respiratorio agudo” (SDRA)– por la de “neumonía asiática” (NA), que hace clara referencia al origen de la epidemia.

Un caso sospechoso de NA debía cumplir los siguientes requisitos: *a*) fiebre superior a 38 °C, *b*) uno o más síntomas respiratorios (tos, disnea), *c*) haber tenido contacto estrecho con personas diagnosticadas de neumonía asiática o haber viajado a alguna de las áreas que sean focos de la epidemia en los 10 días previos al inicio de los síntomas. Un caso probable se define como un caso sospechoso al que se suman: *a*) hallazgos radiológicos de neumonía o SDRA, o bien *b*) necropsia con hallazgos anatomopatológicos de SDRA sin causa identificable.

Asimismo, la OMS emitió una serie de recomendaciones de control y vigilancia, sobre todo en aeropuertos, para evitar la expansión de esta enfermedad, y el

día 1 de abril, ante la continuidad de casos durante el mes de marzo, aconsejó no viajar a Guandong, Hong Kong, Hanoi o Singapur, zonas en las que han tenido lugar escenas que indican cierto grado de alarma social, como la proliferación del uso de mascarillas protectoras, el cierre de la universidad de Beijing y la anulación de las largas vacaciones del 1 de mayo para evitar la exposición de millones de viajeros chinos al contagio, sobre todo en China y Hong Kong⁴, donde se han dado 1.512 y 1.358 casos de los 3.547 censados hasta hoy (20-04-03). También ha tenido repercusiones políticas en el país más poblado del mundo: el cese del ministro de Sanidad y del alcalde de su capital, Beijing, probablemente motivados por el avance de la epidemia y la escasa notificación de pacientes afectados.

La identificación de casos de NA en diversos continentes en escasas semanas nos da una idea de la facilidad y rapidez con la que se pueden transmitir los agentes infecciosos gracias a los vuelos aéreos internacionales, por lo que una persona puede contagiarse en un país y presentar los síntomas en otro, a miles de kilómetros⁵. Pero esta globalización también nos ofrece herramientas muy eficaces para luchar contra la epidemia. Así, bajo los auspicios de la OMS y sobre todo gracias al intercambio de hallazgos, información e imágenes al minuto conseguidos por Internet⁶, trece laboratorios de diez estados diferentes han colaborado estrechamente para identificar el probable virus responsable de la epidemia, un coronavirus no detectado previamente en seres humanos. Del mismo modo, las circunstancias variables de la enfermedad han provocado la utilización de páginas electrónicas en las revistas científicas para comunicar las informaciones relevantes sin la servidumbre temporal ocasionada por las publicaciones que siguen los criterios habituales⁵.

Tras un período de incubación variable (2-11 días) la NA comienza con fiebre superior a 38 °C, acompañada frecuentemente de escalofríos, cefalea, astenia, mialgias y, en algunos casos, diarrea. Llama la atención la ausencia de síntomas de vías aéreas superiores. La afectación respiratoria (tos seca y disnea) comienza entre tres y siete días más tarde, acompañada por imágenes radiológicas periféricas de condensación, linfopenia absoluta, trombopenia y elevación de la lacticodeshidrogenasa, las transaminasas y la creatinina. La enfermedad

Correspondencia: J. Blanquer Olivas.
Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínic Universitari.
Avda. Blasco Ibáñez, 17-19. 46010 Valencia. España.

progresa a SDRA en un 10% de los casos, requiere el ingreso en UCI y provoca la muerte de un 5% de los pacientes. Así pues, nos encontramos ante una neumonía "atípica", con mayor afectación radiológica de la esperada por los síntomas y la semiología, que en Hong Kong, Canadá y Hanoi ha tenido una elevada tasa de afectación entre personal sanitario y contactos familiares⁷⁻¹¹, y de la que se han comunicado factores de riesgo de mala evolución: edad avanzada, LDH elevada, neutrofilia, linfopenia, aumento de las transaminasas y comienzo tardío del tratamiento con ribavirina y corticoides^{10,11}.

La ausencia de respuesta a los antibióticos, así como la negatividad de cultivos bacterianos y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los agentes productores de neumonía atípica en los pacientes con NA hizo pensar en su probable origen viral, teoría que se refuerza por la detección de una nueva especie de coronavirus en especímenes de pacientes, en ocasiones acompañada de un metaneumovirus, cuyo papel como copatógeno ha sido discutido. Tras haber sido identificado y cultivado en células Vero E6 en varios de los trece laboratorios de la red internacional, se ha considerado que el nuevo coronavirus cumple los postulados de Koch, por lo que el 16 de abril la OMS lo consideró responsable de la NA, dedicando la caracterización del virus al Dr. Carlo Urbani, científico que advirtió de la epidemia de NA en Hanoi y falleció a consecuencia de esta enfermedad en Bangkok el 29 de marzo¹¹⁻¹⁵. La alta concentración de coronavirus detectada en esputo de pacientes con NA sugiere que la exhalación del virus puede ser el principal modo de transmisión. Su presencia en heces durante la fase de convalecencia, común a otros coronavirus, hizo pensar en la posibilidad de una transmisión ambiental con exposiciones más largas. Esto cobró más fuerza para la OMS el 18 de abril al encontrar que las aguas residuales de los apartamentos Amoy Gardens de Hong Kong estaban contaminadas por el nuevo coronavirus; los vecinos de este área se sometieron a cuarentena tras aparecer un brote de 321 casos¹⁶. Esta rápida caracterización del agente etiológico en menos de dos meses ha abierto el camino para desentrañar la información genética del virus de la NA y ha permitido el desarrollo de diversas pruebas diagnósticas: *a*) anticuerpos séricos, tanto por ELISA (IgM e IgA) como por inmunofluorescencia, que aparecen tras 10 días del comienzo de la enfermedad; *b*) técnicas moleculares: detección de material genético del coronavirus (PCR) en diversas muestras; *c*) cultivos virales celulares. El requerimiento de un diagnóstico exacto que permita desarrollar medidas de control de la infección y potenciales tratamientos hace necesarios métodos rápidos, sensibles y específicos, como la PCR, que debería abarataarse para su uso rutinario^{12,17}.

Al no existir un tratamiento anticoronavirus específico de eficacia contrastada, la lucha contra la epidemia se sigue centrando en medidas de control de la infección: *a*) evitar viajes a las zonas más afectadas, así nuestro Ministerio de Sanidad desaconseja viajar en este momento a diversas zonas de China (incluyendo Beijing), Singapur, Vietnam, Hong Kong y Toronto; *b*)

la adopción voluntaria de períodos de cuarentena por ciudadanos expuestos al contagio en Hong Kong, Toronto y Singapur ha sido útil, aunque no se ha contrastado la eficacia de llevar mascarilla quirúrgica protectora al salir a la calle en zonas epidémicas; *c*) los pacientes hospitalizados deben estar aislados en habitaciones con presión negativa, y tanto el personal sanitario como quien los visite debe llevar máscaras N-95 para prevenir el contagio por vía respiratoria, y utilizar otras medidas de aislamiento de contacto (guantes, bata estéril) y de protección ocular^{9,18}.

Diversos autores han recomendado el tratamiento precoz con ribavirina (basado en las mutaciones letales que induce en el genoma de los coronavirus) y altas dosis de corticoides (por la similitud radiológica de NA con la bronquiolitis obliterante, así como por los hallazgos necróticos de la NA, propios de SDRA, y por su efecto inmunomodulador), pero la falta de un grupo control impide sacar conclusiones firmes acerca del beneficio de esta asociación^{8,10-12}, mientras que otros autores no la creen beneficiosa y alertan de los posibles efectos iatrogénicos de la ribavirina: anemia hemolítica grave e incluso teratógenos¹⁸. En cuanto a los pacientes con NA que evolucionan a SDRA, requieren tratamiento de soporte con ventilación mecánica, para mejorar la oxigenación y disminuir el trabajo respiratorio, por lo que parece razonable adoptar una estrategia ventilatoria protectora del pulmón, para evitar el volotrauma y la liberación de citocinas que provoquen un síndrome de disfunción multiorgánica^{8,19,20}.

En la situación actual, ensombrecida por la posible extensión de la epidemia a gran parte de China, los esfuerzos para elaborar una vacuna efectiva contra este nuevo coronavirus, así como para desarrollar nuevos fármacos antivirales que consigan profilaxis o tratamientos específicos de la NA deben ser complementados con el seguimiento exhaustivo de las medidas de control de la infección, que han demostrado sobradamente su eficacia, para así poder vencer en esta dramática carrera contra la extensión de la NA⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleischauer AT, Investigative Team. Outbreak of severe acute respiratory syndrome-Worldwide, 2003. *JAMA* 2003;289:1775-6.
2. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention, 2003. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>
3. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>
4. Rosling L. Pneumonia causes panic in Guangdong province. *BMJ* 2003;326:416.
5. Drazen JM. Case clusters of the severe acute respiratory syndrome. March 31, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
6. Gerberding JL. Faster... but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. April 2, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
7. 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. March 31, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
8. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. March 31, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>

9. Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome-Worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:269-70.
10. 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. April 7, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
11. Peiris JS, Lai ST, Poon LM, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Disponible en: <http://www.image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
12. Falsey AR, Walsh EE. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. Disponible en: <http://www.image.thelancet.com/extras/03cmt87web.pdf>
13. 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. April 10, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
14. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. April 10, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
15. Coronavirus never before seen in humans is the cause of the SARS. Unprecedented collaboration identifies new pathogen in record time. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr31/en/>
16. Severe acute respiratory syndrome (SARS)-multi-country outbreak-Update 32. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2003_04_18/en/
17. SARS: Availability and use of laboratory testing. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/testing2003_04_08/en
18. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:297-302.
19. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
20. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5.