



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.

El síndrome respiratorio agudo grave: primera pandemia del siglo XXI

F. Fina Avilés y J. Vaqué Rafart

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

En noviembre de 2002 se produjeron en la provincia china de Guangdong una serie de casos de neumonía atípica, de unas y características tanto clínicas como epidemiológicas desconocidas hasta ese momento. A principios de 2003 la epidemia de neumonía se había extendido a Hong Kong, Vietnam, Singapur, Canadá y otras partes del mundo. La nueva enfermedad fue bautizada como "síndrome respiratorio agudo grave" (SRAG) o SARS en sus siglas inglesas, y suscitó gran preocupación en los gobiernos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones internacionales, además de alcanzar una repercusión mediática sin precedentes en los últimos años. El interés en hallar soluciones curativas y preventivas condujo a un impresionante desarrollo de la investigación que en pocos meses consiguió notables avances de los conocimientos sobre la etiología, epidemiología, sintomatología, prevención y control de la infección, aunque en el terreno del tratamiento han sido pobres.

En mayo de 2003 tres grupos por separado habían aislado el agente causal del SRAG¹⁻³, un coronavirus (SARS-CoV) desconocido hasta entonces, que por sus diferenciales características genéticas respecto a los tres tipos de virus corona (CoV) conocidos, fue incluido provisionalmente en un nuevo cuarto grupo. Poco después, el virus fue secuenciado de forma completa⁴. Hasta el momento los coronavirus eran conocidos por provocar leves procesos respiratorios e intestinales en seres humanos. El hecho de que estudios recientes no hayan detectado anticuerpos en la población general frente al nuevo virus, hace suponer que éste no había infectado previamente a nuestra especie, y que probablemente pasó hace poco al ser humano desde un reservorio animal. Esta sospecha se ve apoyada por el hecho de que la seroprevalencia de anticuerpos fuera relativamente alta entre los trabajadores aparentemente sanos de un mercado de Shenzhen

(Guangdong) en que se comercializaban animales vivos⁵. El virus se ha aislado en especies animales indígenas del sur de la China, vendidas en mercados de Guangdong⁶, pero no se conoce con exactitud el reservorio natural del microorganismo, ni las circunstancias de cómo y cuándo cruzó la barrera de especie para infectar al ser humano.

Tras su inicio en noviembre en pocas semanas se desencadenó una epidemia mundial propagada de persona a persona que hasta el 11 de julio de 2003 produjo 8.437 afectados, en 29 países⁷. A finales de la primavera la epidemia empezó a declinar con intensidad en la mayor parte de países afectados, seguramente debido a las medidas de control aplicadas, aunque no puede descartarse el efecto de la estacionalidad típica de muchos virus respiratorios⁸. Del total de afectados murieron 813, que representa una tasa de letalidad del 9,6%; proporción nada despreciable pero mucho menor a la temida inicialmente. En las personas de más de 65 años la letalidad fue mucho más alta, pues superó el 40%⁹.

En septiembre y noviembre de 2003 se produjeron 2 casos de la enfermedad en investigadores que trabajaban con el SARS-CoV, debidos a transmisiones accidentales ocurridos en el laboratorio, pero desde primeros de julio no hubo nuevos casos atribuibles a transmisión entre seres humanos o de animales a seres humanos. Sin embargo, en diciembre de 2003 y enero de 2004 se han detectado tres nuevos casos comunitarios de SRAG no relacionados entre sí, en la provincia china de Guangdong, precisamente el entorno donde se inició la epidemia un año antes. Este hecho hizo saltar la alarma y el gobierno chino decidió sacrificar a miles de animales que pudieran propagar la infección y prohibió los mercados de animales vivos, pues existían sospechas fundamentadas de que el virus fue adquirido por el contacto con animales de las especies infectadas. Los enfermos tuvieron una gravedad moderada y fueron asistidos y aislados rápidamente.

Correspondencia: Dr. J. Vaqué Rafart.
Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jvaque@vhebron.net

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en febrero de 2004.

te en hospitales de manera que no hubo propagaciones secundarias.

Hasta donde sabemos hoy en día sólo las personas con fiebre y síntomas evidentes de SRAG son capaces de transmitir la infección⁸⁻¹¹. Esto significa que durante el período de incubación los enfermos no son infectivos y que, si bien existe la posibilidad de que haya sujetos infectados con escasos síntomas o pacientes convalecientes portadores del virus, éstos no serían capaces de propagar la infección, todo lo cual facilita su control.

La transmisión desde un enfermo a una persona sana se realiza básicamente a través de gotitas de mediano (> 5-25 μm) o gran tamaño (> 25 μm) producidas al toser o estornudar, que sólo son capaces de recorrer pequeñas distancias (no más allá de 1 m) y que en principio no pueden llegar directamente al alvéolo pulmonar del receptor, pues son retenidas en las vías respiratorias altas de forma similar a lo que sucede con los rinovirus o el neumococo¹². A este mecanismo de gotitas se une la transmisión por contacto directo con las mucosas de una persona afectada o con fomites contaminados. Estas dos formas de transmisión explican que en la mayoría de los casos se haya documentado un contacto próximo con un caso, ya sea en el hogar o en el hospital si no se habían tomado las medidas de aislamiento pertinentes^{9,13}. Contactos esporádicos pero relativamente cercanos (p. ej., en aviones, taxis, etc.) también pueden transmitir la enfermedad. La transmisión en la comunidad fue inicialmente más frecuente en los países asiáticos, al no disponer de un sistema de protección sanitaria fácilmente accesible, no realizar una detección precoz de los casos o por convivir en condiciones de hacinamiento. En cambio, la transmisión hospitalaria se produjo tanto en los países asiáticos como en Canadá, cuando aún no se conocían correctamente las medidas de aislamiento necesarias o éstas no se aplicaban con el rigor necesario; el personal sanitario es especialmente susceptible a esta transmisión por su proximidad con los enfermos y al manipular sus secreciones y fomites. La particularidad de que la carga viral máxima en las secreciones respiratorias se registre a los 10-12 días del inicio de los síntomas, es un factor que ha propiciado la transmisión nosocomial, pues este retraso de la infectividad es poco común en las infecciones virales agudas¹¹.

La transmisión por vía aérea a distancia mediante gotitas de muy pequeño tamaño o núcleos goticulares ($\leq 5 \mu\text{m}$), con capacidad de llegar al alvéolo pulmonar, y que pueden alcanzar una docena de metros, como en la varicela, es mucho menos frecuente, aunque efectivamente puede producirse en algunos procedimientos asistenciales como la intubación traqueal, la ventilación con presión positiva y la aspiración de secreciones respiratorias, entre otras, que en los enfermos con SRAG siempre deben evitarse o, en todo caso, realizar bajo condiciones

de rigurosa protección del personal. La vía fecal-respiratoria podría haber intervenido en el brote de Amoy Gardens en Hong Kong; sin embargo, el impacto de esta vía, así como de la fecal-oral se hallan pendientes de ser investigadas⁹.

Una notable consecuencia de las particularidades de propagación descritas es que el SRAG posee una transmisibilidad baja o moderada, con un número básico de reproducción, R_0 , que oscila entre 1 y 4⁹, lo que significa que cada caso da origen a un máximo de 4 casos secundarios. Esta cifra es muy inferior a la de otras infecciones que se propagan de persona a persona como, por ejemplo, el sarampión, en el que la R_0 prevacunal era de 15. Esta limitada transmisibilidad explica que la epidemia se haya mantenido relativamente estable en ciertas áreas geográficas, sin llegar a producir una diseminación internacional mucho más extensa al estilo de la gripe.

En este momento, la infección podría resurgir en el área asiática donde existe el reservorio natural y hay animales infectados, y aparecer casos en individuos que contacten con estos animales, aunque si se aplican las oportunas medidas de control, tanto sobre los animales, como sobre los eventuales casos en seres humanos, la enfermedad no debería diseminarse en la comunidad ni en los hospitales, ni extenderse a otras partes del mundo.

A pesar que las vías de transmisión mencionadas son las que han intervenido en la mayoría de los casos, se han descrito unos pacientes de SRAG llamados "super-diseminadores", que son capaces de generar gran cantidad de casos secundarios, con una R_0 cercana a 20, y en alguna ocasión con más de 100 transmisiones directas. No se conoce el sustrato patogénico de tan elevada transmisibilidad; se han elaborado diversas interpretaciones. Para algunos se trata de enfermos graves capaces de emitir directamente núcleos goticulares, otros explican que han sido personas jóvenes de gran movilidad y muchos contactos, para otros se trata de pacientes mayores que han pasado desapercibidos, y otras. Es un fenómeno epidemiológico pendiente de dilucidar^{9,14}.

La media del período de incubación ha sido de 4 a 6 días, con un mínimo de un día y un máximo de 13⁹; en Hong Kong la media fue de 6,4 días¹⁴. Transcurrido este lapso de tiempo, se instaura la sintomatología característica consistente en fiebre elevada, tos y disnea. Estos síntomas principales pueden ir acompañados de cefalea, mialgia, escalofríos o mareo. La fiebre, considerada inicialmente como un síntoma cardinal presente en todos los casos, puede no aparecer en algunos pacientes, sobre todo en los más ancianos, lo cual puede dificultar el control de la transmisión de la infección, tanto en la comunidad como en el medio hospitalario.

La enfermedad afecta a todas las edades, pero un hecho ha llamado poderosamente la atención: en niños y

adolescentes se han detectado muy pocos casos. No se conoce con exactitud el número de casos que ha habido en edad pediátrica, pero en la epidemia de Hong Kong no llegaron al 10% del total¹⁵. Este hecho contrasta vivamente con lo que sucede con otros virus respiratorios de mecanismos de transmisión similares, como el virus respiratorio sincitial. Éste causa enfermedad de forma mucho más frecuente y grave en menores que en adultos, y los niños constituyen el principal mecanismo de propagación de las epidemias.

Una posible explicación a la falta de casos en niños, hecho excepcional tratándose de una enfermedad vírica, puede ser la menor expresividad clínica de la enfermedad durante la infancia (el motivo es aún desconocido), y a la falta de especificidad de los síntomas, lo que lógicamente dificulta la detección de los casos¹⁵. A pesar de que la menor sintomatología podría suponer un peligro pues podría facilitar la extensión inadvertida de la enfermedad, los niños no parecen desempeñar un papel importante en la transmisión del virus⁹. Los casos descritos de SRAG en la edad pediátrica se han debido a contactos íntimos con adultos enfermos, sin haberse descrito transmisión cruzada entre niños, ni tampoco brotes en escuelas u otras instituciones infantiles^{9,16}. Se han descrito sólo dos posibles casos de transmisión desde niños a adultos. Este hecho se debe probablemente a que los niños expulsan menos virus al presentar menos síntomas respiratorios que los adultos.

En los niños el período de incubación parece ser similar al de los adultos, pero como ya se ha dicho, las manifestaciones clínicas se presentan de forma mucho más atenuada y consisten en fiebre, tos seca y rinorrea, síntomas indistinguibles de los presentes en otros procesos infecciosos de vías respiratorias altas¹⁷. Otros síntomas frecuentes en los adultos no suelen aparecer en la edad pediátrica. Hasta la fecha no consta ninguna muerte debida al SRAG en edad pediátrica, y sólo un caso requirió soporte ventilatorio.

La auscultación respiratoria suele presentar ruidos inspiratorios en la base en los pacientes adultos, pero en los niños es estrictamente normal en la mayoría de los casos. La radiografía de tórax inicial es normal en más de la mitad de los casos afectados¹⁷, a diferencia de lo que parece ocurrir en los adultos. Entre los que presentan alguna alteración, ésta suele consistir en una condensación unilateral del espacio aéreo, hallazgo indistinguible del que presentan otras neumonías.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son neutrofilia y especialmente linfopenia, con un descenso del recuento de linfocitos CD4 y CD8; este hecho, característico en los adultos con afectación grave, es menos específico en los niños. De forma mucho menos frecuente puede presentarse trombocitopenia o ligeros incrementos de lactato deshidrogenasa (LDH)¹⁷.

La detección del virus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras respiratorias es muy poco

sensible, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, donde es positivo en sólo una tercera parte de los casos¹⁸. Existe también una importante proporción de falsos positivos, por lo que la detección debería sólo intentarse en casos con alta sospecha de SRAG. El virus, además de en secreciones respiratorias, puede encontrarse también en heces, orina y otros tejidos, demostrando que la enfermedad no se confina únicamente al pulmón¹⁸.

El mejor método para el diagnóstico etiológico es la serología, que es positiva en más del 90% de los casos a los 28 días del inicio de los síntomas¹⁹, pero este método evidentemente no es útil durante la primera valoración del paciente. Los estudios serológicos han demostrado que existen personas sin síntomas que han sufrido la infección por el SARS-CoV, aunque probablemente no hayan sido capaces de transmitir la infección.

Desde el diagnóstico, la enfermedad evoluciona en tres fases, de aproximadamente una semana de duración cada una²⁰. La primera se caracteriza por la presencia de fiebre y leves síntomas respiratorios. Durante la segunda semana van aumentando los síntomas neumónicos y aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan un síndrome de dificultad respiratoria que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y que condicionará la letalidad de la enfermedad¹⁷. Durante la tercera semana se produce una mejoría progresiva hasta la curación del paciente, momento en el cual parecen dejar de ser contagiosos aunque algunos pacientes conservan el virus en el organismo y pueden excretarlo durante algunas semanas por las heces y la orina, sin que no esté claro aún el papel que pueden desempeñar los individuos convalecientes o los colonizados de forma asintomática en futuras reapariciones de la epidemia.

Esta presentación típica de los adultos no se reproduce en los niños, los cuales suelen presentar sólo síntomas de vías respiratorias altas sin progresión a formas graves¹⁵. La fiebre suele desaparecer al final de la primera semana, y los cambios en la radiografía de tórax, en caso de existir, desaparecen durante la segunda semana. La proporción de casos asintomáticos diagnosticados por serología podría ser superior que en los adultos¹⁹.

Ante un posible diagnóstico de SRAG, la primera medida que se debe adoptar es la remisión del paciente a un centro de referencia donde se proceda a su aislamiento, y la puesta en cuarentena de los contactos próximos durante 10 días para cortar la cadena epidemiológica. El aislamiento debe incluir la adopción de precauciones de contacto (lavado de manos; guantes, bata o delantal, gorro, de un solo uso) y de gotas respiratorias (mascarilla protectora, gafas o visera) por parte de los sanitarios y visitantes, pero también de aislamiento aéreo (mascarilla FFP3) si el enfermo presenta tos intensa, o en aquellos casos que deban ser sometidos a intubación, u otros procedimientos asistenciales sobre vías respiratorias. De he-

cho, como frente a un paciente con SRAG no es posible saber de antemano si presentará o no crisis de tos, o si requerirá alguna instrumentación respiratoria, es muy aconsejable que los sanitarios usen siempre en la asistencia de los enfermos mascarillas de alta eficacia, FFP3, que protegen frente a la transmisión por vía aérea, y además que el aislamiento se realice en habitaciones que dispongan de presión negativa.

El aislamiento de los enfermos, la cuarentena de los expuestos, la trazabilidad de los casos, junto con la pertinente información a la población para que consulte rápidamente ante la aparición de fiebre para permitir una detección precoz de los casos, han contribuido sin duda al declive de la infección. A pesar de que hasta el momento no se ha demostrado que los niños puedan transmitir la enfermedad, los pacientes pediátricos deben ser también aislados hasta que exista una absoluta seguridad de que no son infectivos¹⁵.

Dada la escasa gravedad que han revestido hasta ahora los casos pediátricos, el único tratamiento que requieren es puramente de soporte. Sólo los adolescentes mayores, que pueden presentar cuadros más graves similares a los de los adultos, podrían beneficiarse de algún tratamiento²⁰. La experiencia en adultos, sin embargo, ha sido desalentadora, ya que ninguna terapia ha mostrado hasta el momento ser eficaz para modificar el curso de la enfermedad. Se han probado múltiples fármacos, de entre los que destacan la ribavirina, los corticoides, el interferón α y β , y la glicirricina. La disponibilidad de la secuencia genómica del virus permitirá definir objetivos estratégicos para el desarrollo de medicamentos y vacunas.

En resumen, entre noviembre de 2002 y julio de 2003 se ha asistido a la eclosión, amplia diseminación y posterior declive de una enfermedad emergente respiratoria, causada por un coronavirus desconocido hasta el momento, que ha mostrado poseer un tropismo pulmonar desconcertante. Muy acertadamente se ha denominado la primera pandemia del siglo XXI¹⁰. Se transmite de persona a persona por gotitas producidas al toser o estornudar, y a través del contacto directo con las secreciones y fomites de los enfermos. Afecta de forma poco frecuente y leve a los niños, que parecen haber tenido una escasa implicación en la extensión del problema. La rápida movilización de la OMS y de muchas instituciones internacionales hizo que el conocimiento científico sobre la infección aumentara de forma espectacular en poco tiempo, a la vez que se aplicaban múltiples medidas de control para bloquear su transmisión. De todas maneras, sólo el paso del tiempo dirá si la enfermedad es capaz de resurgir cuando se produzcan las condiciones idóneas para ello, y si los conocimientos actualmente disponibles son suficientes para lograr su inmediato control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
2. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, 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.
3. Drosten C, Gunther 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.
4. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt R, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399-404.
5. Yu D, Li H, Xu R, He J, Lin J, Li W, et al. Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders – Guangdong province, China, 2003. *MMWR* 2003;52:986-7.
6. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
7. WHO. Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS. From 1 Nov 2002 to 11 July 2003. Disponible en: www.who.in/csr/sars/country/2003_07_11 [consultado el 30-01-2004].
8. Vaqué J, Calicó I. ¿Volverá el síndrome respiratorio agudo grave? *Med Clin (Barc)* 2003;121:700-2.
9. WHO. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Genève: World Health Organization (WHO/CDS/CSR/GAR 2003.11), 2003.
10. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41.
11. Vaqué J, Armadans L. Importancia de la transmisión nosocomial en el síndrome respiratorio agudo grave y su prevención. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:102-5.
12. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003;348:1256-66.
13. Seto WH, Tsang D, Yung RWH, Ching TY, Ng TK, M Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
14. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761-6.
15. Leung TF, Wong GW, Hon KL, Fok TF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children: Epidemiology, presentation and management. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:334-9.
16. 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.
17. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, Ip PL, Sugunan VK, Luk DC, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: Experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:279-83.
18. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PK, Tam JS, Sung JJ. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. *N Engl J Med* 2003;349:2468-9.
19. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.
20. Wong GW, Hui DS. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Epidemiology, diagnosis and management. *Thorax* 2003;58:558-60.