



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.

Síndrome respiratorio agudo grave

E. Navas Elorza

Médico Adjunto. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Puntos clave

- Desde finales de noviembre de 2002 a junio de 2003 tuvo lugar una epidemia que se inició en el sur de China y que acabó afectando a más de 8.000 personas de 30 países de todo el mundo, de las que fallecieron 774. Se trata de una enfermedad nueva que se denomina síndrome respiratorio agudo grave.
- Esta nueva enfermedad, que se manifiesta como un síndrome febril que evoluciona en pocos días, con afección pulmonar en forma de neumonía grave o distrés respiratorio, está causada por una especie de coronavirus no conocida previamente (SARS-CoV).
- Se postula que el coronavirus causante del SRAG procede de animales salvajes del sur de China, que son utilizados gastronómicamente y que han infectado al hombre durante su manipulación.
- El SARS-CoV se aísla en las secreciones respiratorias y en las heces durante el período sintomático de la enfermedad; el mecanismo de transmisión persona a persona es la vía respiratoria, por contacto directo con gotitas.
- Se desconoce el papel de la transmisión fecal-oral y de los animales domésticos y roedores en la propagación epidémica de la enfermedad.
- La fiebre es la manifestación clínica más temprana y constante; en una primera fase, cursa además con mialgia, fatiga, cefalea y posteriormente tos seca, y a partir del día 3-7 habitualmente aparecen disnea e infiltrados radiológicos pulmonares.
- La mortalidad global es de alrededor del 10% y se relaciona con la progresión a distrés respiratorio.
- La edad es el principal factor condicionante de mortalidad (en niños la mortalidad es muy baja). No se ha demostrado transmisión materno-fetal. No se descarta la existencia de formas leves o subclínicas de la enfermedad.
- Se han desarrollado técnicas de amplificación genética (RT-PCR) para el diagnóstico del SRAG a partir de muestra directa (aspirado nasofaríngeo, frotis nasal o faríngeo, esputo y lavados broncoalveolares, heces...), así como técnicas para el diagnóstico serológico (técnicas de enzimoimmunoanálisis e inmunofluorescencia).
- No existe tratamiento eficaz frente al SARS-CoV. Los tratamientos con ribavirina y esteroides no son eficaces en vivo ni en estudios experimentales. La asociación interferón-esteroides ha mostrado un posible efecto beneficioso en un pequeño número de casos, en un estudio no comparativo.

Palabras clave: Coronavirus • Neumonía • Epidemiología • SARS • Virología • Revisión.

A finales del año 2002 en el sur de China tuvo lugar una epidemia de una nueva enfermedad febril, con afección pulmonar en forma de neumonía, que cursaba a menudo con insuficiencia respiratoria, y que en los casos más graves evolucionaba a un síndrome de distrés respiratorio potencialmente mortal. Esta epidemia, que se denominó síndrome respiratorio agudo grave (SRAG; en inglés *severe acute respiratory syndrome* [SARS]), se transmitió rápidamente a las regiones limítrofes de China y al sudeste asiático, durante marzo y abril de 2003, y posteriormente por

medio de los viajes internacionales a más de 30 países de todo el mundo; en algunos de ellos, como Canadá, se produjo incluso transmisión local de la enfermedad. Durante la temporada 2002-2003, y con fecha actualizada a septiembre de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había contabilizado un total de 8.098 casos de probable SRAG, con 774 muertos, lo que representa una tasa de mortalidad del 9,6%; 1.707 de los casos (21%) eran personal sanitario. Los países con más número de afectados fueron China, la región de Hong-Kong, Taiwan, Singapur, Vietnam, Canadá

y Estados Unidos. Esta epidemia dio lugar a una reacción sin precedentes entre las autoridades políticas y sanitarias de todo el mundo, encabezadas por la OMS^{1,2}. Pocas semanas después de que este organismo decretara la alerta sanitaria mundial sobre esta nueva enfermedad, investigadores de varios países, en colaboración mutua, identificaron el nuevo agente causal, una nueva especie de coronavirus, secuenciaron su genoma, lo clasificaron filogenéticamente y desarrollaron procedimientos de serología y amplificación genética para su detección³⁻⁶. La adopción de medidas de control de la infección contribuyó sin duda a la extinción de la epidemia, de forma que en junio de 2003 se diagnosticó el último caso, y en julio la OMS dio por finalizada la epidemia⁷. Posteriormente se han detectado 2 casos en trabajadores de laboratorios de investigación que manipulaban coronavirus⁸, y a finales de diciembre de 2003, un caso esporádico en la provincia china de Guandong, confirmado recientemente en Hong-Kong por 2 laboratorios de la red colaborativa internacional de SRAG de la OMS.

Mucho se ha discutido acerca de la atención de los medios de comunicación y de las medidas tomadas por las autoridades políticas y sanitarias para el control de esta enfermedad. Para algunos expertos, la actuación global ha sido desproporcionada, pues el número de afectados es insignificante con relación a otras enfermedades infecciosas y prevenibles que azotan el mundo desde hace muchos años, como la malaria, el dengue, el sida o la tuberculosis⁹. Tampoco sabemos lo que hubiera sucedido si se hubiera adoptado una actitud más pasiva; quizá la epidemia se hubiera autolimitado por la estacionalidad de este tipo de virus. De cualquier forma, se han aprendido 2 lecciones importantes; por un lado, que hay que reforzar la colaboración internacional en política científica y sanitaria, y por otro, que los países más ricos deben contribuir a mejorar las condiciones higiénicas de los países más pobres, y tanto unos como otros vigilar las prácticas agrícolas, ganaderas y de salud pública.

Epidemiología del SRAG y del coronavirus

Los virus del género *Coronavirus* son un conjunto de virus ARN encapsulados, pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*, que producen enfermedades respiratorias y gastrointestinales en el hombre y en los animales. Los coronavirus se clasifican en 3 grupos: en los grupos 1 y 2 se encuentran los coronavirus de los mamíferos, mientras que en el grupo 3 se incluyen los que infectan sólo a las aves. Cada grupo se distingue en función de sus características antigénicas, genéticas y de hospedador en las diferentes especies. En general, los coronavirus tienden a ser muy selectivos y suelen infectar a una única especie. Crecen con dificultad en los medios celulares y producen enfermedades

potencialmente graves en algunos animales. Los coronavirus humanos pertenecen a los grupos 1 y 2 y producen infecciones respiratorias de vías altas, así como gastroenteritis. El estudio genético del coronavirus asociado al SRAG (SARS-CoV) ha demostrado diferencias importantes respecto a las especies aisladas previamente en seres humanos⁶.

En la actualidad hay numerosas evidencias que apoyan la hipótesis de que el SARS-CoV fue transmitido al hombre procedente de animales salvajes^{10,11}. Así, hay evidencias de infección natural por SARS-CoV en especies animales de China y el sudeste asiático. Investigadores chinos demostraron, por cultivo y reacción de la polimerasa (PCR), coronavirus muy similares genéticamente al SARS-CoV de la epidemia en varios ejemplares de civeta (un felino) y en un perro mapache procedentes de un mercado de animales de China, país en el que es costumbre habitual el uso gastronómico de estas especies animales¹². En otras especies en las que no se detectó el coronavirus, sin embargo, sí se encontraron anticuerpos específicos frente a SARS-CoV. Además, en los estudios de seroprevalencia de comerciantes locales se halló evidencia serológica de infección por coronavirus en 8 de 20 vendedores de animales salvajes, en 3 de 15 carniceros y en 1 de 20 comerciantes de verduras¹³. Por tanto, si bien parece que la epidemia pudo originarse a partir de la infección natural de estos animales, no parece que éstos hayan intervenido posteriormente en la propagación de la epidemia. Lo que sí es cierto es que si se confirma la existencia de un reservorio animal es difícil, si no imposible, la erradicación del virus, lo que significa que habrá que mantener medidas de vigilancia en los años venideros¹⁴.

Los coronavirus se transmiten básicamente por vía respiratoria. En el caso de los coronavirus animales, se sabe, además, que existe transmisión fecal-oral. En la infección humana por SARS-CoV la diarrea es muy frecuente, y durante la segunda semana de la enfermedad en casi todos los pacientes se demuestra excreción fecal de virus. Se desconoce, sin embargo, el papel real de este mecanismo de transmisión en la propagación del SRAG. En este brote, los datos epidemiológicos demuestran que la vía aérea fue el principal mecanismo de propagación de la epidemia. En la transmisión respiratoria de los virus, ejercen un papel importante la intensidad y el método de propulsión de las partículas de saliva o de secreción respiratoria que contienen el virus infectante, así como la resistencia de éste a los agentes físicos y, en especial, a la desecación. El SARS-CoV es estable en heces y orina a temperatura ambiente durante 1 a 2 días, y pierde su infectividad ante los desinfectantes habituales. Por otro lado, la mayoría de los virus que produce patología respiratoria se transmite por contacto directo, a través de partículas grandes que caen rápidamente al suelo por la gravedad y que alcanzan un radio de expansión muy pequeño. Sin embargo, algunos virus se transmiten por aerosoles, en los que las partículas pequeñas, de menos de 10 micras, pueden ser expelidas con la

tos o los estornudos y permanecer suspendidas en el aire durante más de 10 min, transmitirse a varios metros de distancia por las corrientes aéreas e introducirse en el alvéolo de la persona infectada al atravesar la barrera ciliar de las vías respiratorias superiores. La tuberculosis, el sarampión y los virus influenza y adenovirus son ejemplos clásicos de transmisión respiratoria por aerosoles de partículas de pequeño tamaño. El resto de los virus respiratorios se transmiten a través de partículas grandes, lo que exige un contacto estrecho para el contagio. En el caso del SRAG, se estima que cada caso índice fue responsable de una media de 3 casos secundarios; la transmisión se produjo fundamentalmente en contactos de convivientes y en el medio hospitalario, aunque también se describieron casos de personas que se infectaron en el trabajo, taxis y aviones¹⁵, tras una exposición intensa a un caso índice. Esto apoya el hecho de que el principal mecanismo de transmisión de SARS-CoV se produzca a partir del contacto directo de gotas o partículas de secreciones respiratorias a través de las mucosas (conjuntiva, nariz, mucosa oral), con o sin intervención de fomites. En el medio hospitalario se dan las circunstancias de mayor capacidad de amplificación de la transmisión, al estar los pacientes en fase de máxima excreción de virus, y al realizarse procedimientos que favorecen la aerosolización de partículas (aspiración de secreciones, tratamientos con nebulizadores, etc.). De hecho, durante la epidemia de SRAG, la transmisión respiratoria persona a persona motivó que uno de cada 5 pacientes afectados fuera personal sanitario¹⁶. De cualquier forma, en la investigación inicial hubo 2 circunstancias llamativas que sugerían la participación de mecanismos de transmisión adicionales, incluida la transmisión a distancia por aerosoles y la transmisión a partir de residuos fecales de personas y/o animales domésticos. Una de ellas fue la magnitud del brote de SRAG en el complejo residencial Amoy Gardens de Hong-Kong, que afectó a más de 300 personas a partir de un caso índice inicial¹⁷; la segunda, la presencia de individuos con alta carga de virus en sus secreciones, y que fueron responsables de decenas de casos secundarios (pacientes llamados “superdiseminadores”). En estudios realizados en las mascotas de Amoy Gardens, en 8 gatos y 1 perro se observaron pruebas positivas por PCR para SARS-CoV, y se piensa que sus secreciones y excretas pudieron ser en parte responsables de la magnitud e intensidad de la diseminación de la enfermedad¹⁴.

Manifestaciones clínicas del SRAG

La mediana del período de incubación en los diferentes países afectados ha sido de entre 4 y 6 días. Inicialmente se observó que la máxima duración del período de incubación era

de 10 días; sin embargo, con posterioridad en China se describieron algunos pacientes con períodos de incubación de hasta 14 días. El período máximo de contagiosidad coincide con el período de deterioro clínico de los enfermos, durante la segunda semana de la enfermedad, y el período de máxima excreción de virus en secreciones respiratorias ocurre en el día 10 del cuadro, lo que explica el gran número de casos de transmisión nosocomial entre pacientes ingresados y personal sanitario. La excreción fecal es algo más tardía, y sigue igualmente una distribución modal en V invertida, con un pico entre los días 12 y 14 de la enfermedad. Sólo se dispone de datos anecdóticos de transmisión en la fase prodrómica de la enfermedad, y se desconoce si existe transmisión desde los pacientes que presentan formas leves o subclínicas¹⁴.

El SRAG cursa habitualmente en 2 fases: en los primeros días, el síntoma más frecuente y más precoz es la fiebre¹⁸⁻²¹, que se acompaña de cefalea, malestar, mialgias y posteriormente tos seca (tabla 1). En esta fase no hay ningún dato clínico que permita diferenciar el SRAG de cualquier otra infección viral respiratoria, si bien el SRAG cursa en la fase inicial sin rinorrea ni faringitis en el 80% de los casos descritos. La aparición de disnea o dificultad respiratoria aparece en una segunda fase, a partir de los 3-7 días del inicio de los primeros síntomas, y en general es más evidente en la segunda semana de la enfermedad, cuando aparecen infiltrados radiológicos pulmonares. Aproximadamente en un tercio de los casos (el 36% en la experiencia de Hong Kong²² el cuadro tiene un curso benigno y la enfermedad pulmonar cede espontáneamente; en el resto, la neumonitis progresa, el 21% de los casos requiere ingreso en la UCI y el 13% ventilación mecánica). Aunque se han descrito casos de infección asintomática con seroconversión, se desconoce la frecuencia de las formas leves o subclínicas, así como su papel en la cadena de transmisión de la enfermedad¹⁴. En estudios realizados en Hong Kong, se detectaron pacientes expuestos asintomáticos con detección de SARS-CoV en heces y muestras respiratorias; no se han publicado los resultados de sus estudios serológicos, para diferenciar la infección subclínica de la falsa positividad de las técnicas de PCR. En un estudio realizado en más de 200 niños de Hong-Kong no se detectaron seroconversiones en pacientes asintomáticos durante la epidemia. Sin embargo, en los estudios de seroprevalencia efectuados en China, la tasa de serología positiva entre vendedores de animales salvajes alcanzaba el 13%, y ninguno había presentado síntomas de SRAG, mientras que en 3 grupos control la tasa de positividad de los anticuerpos frente al SARS-CoV era inferior al 3%¹³.

En las series publicadas, la radiografía de tórax inicial es normal en una proporción variable, que depende del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el estudio; sin embargo, salvo algunas excepciones, todos los pacientes acaban desarrollando infiltrados pulmonares a lo largo del curso de la enfermedad. Desde el punto de

TABLA 1. Manifestaciones clínicas y analíticas del SRAG

Fiebre	99-100%
Cefalea	20-60%
Tos	50-90%
Mialgias	40-60%
Rinorrea	2-20%
Dolor faríngeo	10-25%
Dolor torácico	20-30%
Diarrea	15-25%
Anemia	10-15%
Leucopenia	20-25%
Linfocitopenia	50-90%
Plaquetopenia	10-40%
Hiponatremia	60%
Elevación de ALAT (GPT)	30-65%
Elevación de CK	20-30%
Elevación de LDH	25-80%
Prolongación del TPTA	60%

ALAT: alanino aminotransferasa; CK: creatinincinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; SRAG: síndrome respiratorio agudo grave; TPTA: tiempo parcial de tromblastina activada.

vista radiológica, en fases precoces aparecen infiltrados parcheados, que se aprecian mejor en la tomografía computarizada como áreas de consolidación focal con patrón de vidrio esmerilado. La presencia de adenopatías, cavitación o derrame pleural debe hacer pensar en un diagnóstico alternativo. Los casos más graves progresan, con consolidación bilateral, confluyente y daño alveolar difuso que se manifiesta como distrés respiratorio del adulto²¹.

En cuanto a las manifestaciones analíticas (tabla 1), son características la leucopenia con linfocitopenia, la trombopenia y la hiponatremia, así como la elevación de ALAT, LDH, y CK, con cifras normales de troponina. Puede haber, además, signos de coagulopatía, con elevación del dímero-D y prolongación del tiempo parcial de tromblastina activada y, excepcionalmente (menos del 5% de los casos), coagulopatía de consumo²³.

La mortalidad del SRAG oscila entre el 0 y el 50%, dependiendo de la edad de la población afectada. La estimación final de la tasa mortalidad de la epidemia fue del 14-15%. Dado que muchos de los fallecidos eran pacientes ancianos o con enfermedad de base, la cifra de mortalidad directamente relacionada se estimó en el 11%.

Los factores pronósticos más importantes son la edad, la comorbilidad y el sexo masculino²¹. Así, en la población menor de 30 años la mortalidad fue inferior al 5%, mientras que la de la población de más de 65 años supera el 25%. Curiosamente, el SRAG es relativamente infrecuente en niños y adolescentes, y es rara la progresión clínica grave. Así, en la serie de Hon et al²⁴, sólo 2 de 10 niños presentaron insuficiencia respiratoria que precisara soporte ventilatorio, y ninguno de ellos falleció.

En cuanto al SRAG en mujeres embarazadas, se estima que entre los 8.000 casos de probable SRAG hubo unas 100

gestantes. En la experiencia del hospital Princess Margaret, de Hong Kong, 10 mujeres embarazadas fueron atendidas con SRAG, 6 de las cuales requirieron ventilación mecánica y 3 fallecieron. De 5 niños nacidos de madres con diagnóstico de SRAG al final del embarazo, no se observó transmisión perinatal en ninguno²⁵.

Diagnóstico del SRAG

La necesidad de implantar medidas de control para evitar la transmisión del SRAG hizo necesario que la OMS creara una definición de caso. No obstante, la definición de los criterios de SRAG se fue modificando con el tiempo, a medida que se avanzó en el conocimiento de la enfermedad y en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico etiológico. En los primeros momentos de la epidemia, el diagnóstico de SRAG estaba basado exclusivamente en los hallazgos clínicos (presencia de fiebre y síntomas respiratorios) y en los datos epidemiológicos (existencia de contacto con pacientes afectados o de viaje a zonas endémicas de la enfermedad). Inicialmente, los casos se clasificaron como sospechosos cuando no había demostración radiológica o patológica de afección pulmonar, y probables cuando se confirmaba la presencia de neumonía (tabla 2). Posteriormente, la OMS incluyó los resultados de las pruebas de laboratorio en la definición de caso, de forma que casos leves sin demostración radiológica de neumonía podían clasificarse como probables si presentaban alguna prueba diagnóstica positiva para coronavirus (tabla 3). Es importante recalcar que la definición de casos se utilizó fundamentalmente para el abordaje epidemiológico de los datos y para la clasificación o *triage* de los pacientes cara a las medidas de prevención (aislamiento, cuarentena, etc.). Las estadísticas oficiales de incidencia y mortalidad incluyen los casos probables, con o sin confirmación de laboratorio. En cuanto a las series publicadas en la bibliografía, los criterios de inclusión de casos no siguen en todos los casos la definición clinicoepidemiológica oficial. Algunos expertos criticaron la definición de casos de la OMS, puesto que al inicio del SRAG a menudo no existía semiología respiratoria ni afectación radiológica. Igualmente, cualquier paciente con fiebre y tos en zona con transmisión local del coronavirus pasa a ser un caso de sospecha de SRAG²⁶. En un estudio realizado en Hong Kong se evaluó a 556 pacientes en una consulta creada para el tratamiento del SRAG. Ingresaron 141 pacientes en el hospital, con confirmación de 97 casos. La sensibilidad de los criterios de sospecha de SRAG de la OMS fue sólo del 26%, si bien la especificidad fue muy elevada (96%). En el cribado inicial de los pacientes, la presencia de fiebre, mialgias y malestar es mejor predictor de SRAG que la sintomatología respiratoria, que no es evidente en los primeros días del cuadro²⁷.

Las técnicas diagnósticas utilizadas en el SRAG han sido el aislamiento del coronavirus SARS-CoV en muestras res-

TABLA 2. Definición de caso de SRAG (Organización Mundial de la Salud, actualizada con fecha de mayo de 2003)*Caso sospechoso*

1. Persona que después del 1 de noviembre de 2002 se presenta con:

- Fiebre alta (> 38 °C)
- Y tos o dificultad respiratoria

Y uno o más de los siguientes tipos de exposición en los 10 días previos al inicio de los síntomas:

- Contacto estrecho^a con persona con sospecha o probable SRAG
- Historia de viaje a un área con transmisión local reciente de SRAG
- Residente en un área con transmisión local reciente de SRAG

2. Una persona con enfermedad respiratoria aguda de causa no explicada y muerte después del 1 de noviembre de 2002, en la que no se ha realizado autopsia, con uno o más de los siguientes tipos de exposición en los 10 días previos al inicio de los síntomas:

- Contacto estrecho^a con persona con sospecha o probable SRAG
- Historia de viaje a un área con transmisión local reciente de SRAG
- Residente en un área con transmisión local reciente de SRAG

Caso probable

1. Un caso sospechoso con evidencia radiológica de infiltrados pulmonares consistentes con neumonía o síndrome de distrés respiratorio
2. Un caso sospechoso con prueba de laboratorio positivo para SARS-CoV por una o más técnicas
3. Un caso sospechoso con autopsia consistente con síndrome de distrés respiratorio sin causa identificable

Criterio de exclusión

Se excluirán los casos en los que un diagnóstico alternativo explique completamente la enfermedad

^aContacto estrecho: haber cuidado, convivido o tenido contacto directo con secreciones o fluidos corporales de un caso probable o sospechoso de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).

piratorias, fecales o en plasma, la microscopía electrónica sobre muestras respiratorias o tejido, la detección del genoma del coronavirus mediante amplificación genética (reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa [RT-PCR]) y el diagnóstico serológico. La serología utiliza el coronavirus aislado en la epidemia, en procedimientos de inmunofluorescencia o inmunoensayo. Dado que la seroconversión es tardía (no aparecen anticuerpos específicos hasta la segunda o tercera semana del inicio de los síntomas), se recomienda realizar la confirmación serológica 21 o mejor 28 días después del inicio de los síntomas. La respuesta, aunque carece de utilidad en la fase aguda de la enfermedad, se considera la técnica más sensible y por ello es la técnica de referencia para el análisis del resto de los procedimientos diagnósticos. En la publicación de Zhong et al²⁸ se describe a 55 pacientes ingresados en Guandong (China) entre enero y febrero de 2003 que cumplían la definición de caso probable de la OMS; 20 de 22 pacientes con sueros pareados mostraron conversión serológica frente al coronavirus, mientras que ninguno de 60 controles presentó seroconversión. Se

TABLA 3. Definición de laboratorio de la Organización Mundial de la Salud de caso de SRAG

Una persona con síntomas y signos que sugieren clínicamente el SRAG

Y una prueba de laboratorio positiva para el coronavirus SARS-CoV basado en uno o más de los siguientes criterios diagnósticos:

PCR positiva para SARS-CoV

PCR positiva usando un método validado de:

- Al menos 2 muestras clínicas diferentes (p. ej.: nasofaringe y heces)
- O la misma muestra recogida en 2 o más ocasiones a o largo de la enfermedad (p. ej., aspirados nasofaríngeos secuenciales)
- O 2 pruebas diferentes positivas o una PCR repetida sobre ARN obtenido en una extracción diferente procedente de la misma muestra clínica original y positiva en cada ocasión

Seroconversión por ELISA o IFA

Prueba negativa de anticuerpos en fase aguda seguido de prueba positiva en suero convalescente realizado en paralelo

O seroconversión de cuatro veces o más del título de anticuerpos entre la fase aguda y la convalescente, realizado en paralelo

Aislamiento de virus

Aislamiento de SARS-CoV en cultivo celular a partir de cualquier muestra clínica

Y confirmación por PCR utilizando un procedimiento validado

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SRAG: síndrome respiratorio agudo grave.

cultivaron 40 aspirados nasofaríngeos, de los que sólo en 3 casos se aisló el coronavirus en cultivo celular. En otros centros, la rentabilidad de los cultivos celulares fue mayor; en los casos estudiados inicialmente en Canadá, el coronavirus se aisló en 5 de 9 pacientes estudiados²⁹. Las técnicas de amplificación genética (RT-PCR) se utilizaron inicialmente para la identificación virológica de los aislamientos en cultivos celulares. Posteriormente, se aplicaron para el diagnóstico directo de muestras clínicas; considerando como patrón oro de diagnóstico a la seroconversión, la RT-PCR mostró una sensibilidad del 61-68% en muestras nasofaríngeas, del 65-72% en frotis faríngeos, del 50-54% en orina y del 58-63% en heces, con una especificidad del 100%³⁰. El problema principal de estas técnicas es su baja sensibilidad en los primeros días de la enfermedad, lo que la hace ineficaz para el cribado de los pacientes febriles; sólo un tercio de los pacientes tiene en los primeros 2 días pruebas de PCR positivas en aspirado nasofaríngeo o frotis faríngeos. Recientemente, Poon et al³¹, empleando modificaciones en la extracción y amplificación, consiguen un 80% de sensibilidad en aspirados nasofaríngeos obtenidos en los primeros 3 días desde la aparición de los síntomas.

Prevención y tratamiento del SRAG

El conjunto de medidas de control de la infección por el SARS-CoV supuso un importante esfuerzo económico y so-

1. Evaluación inicial: ¿contacto estrecho o estancia en área con transmisión local de la enfermedad en los 10 días previos al inicio de los síntomas?

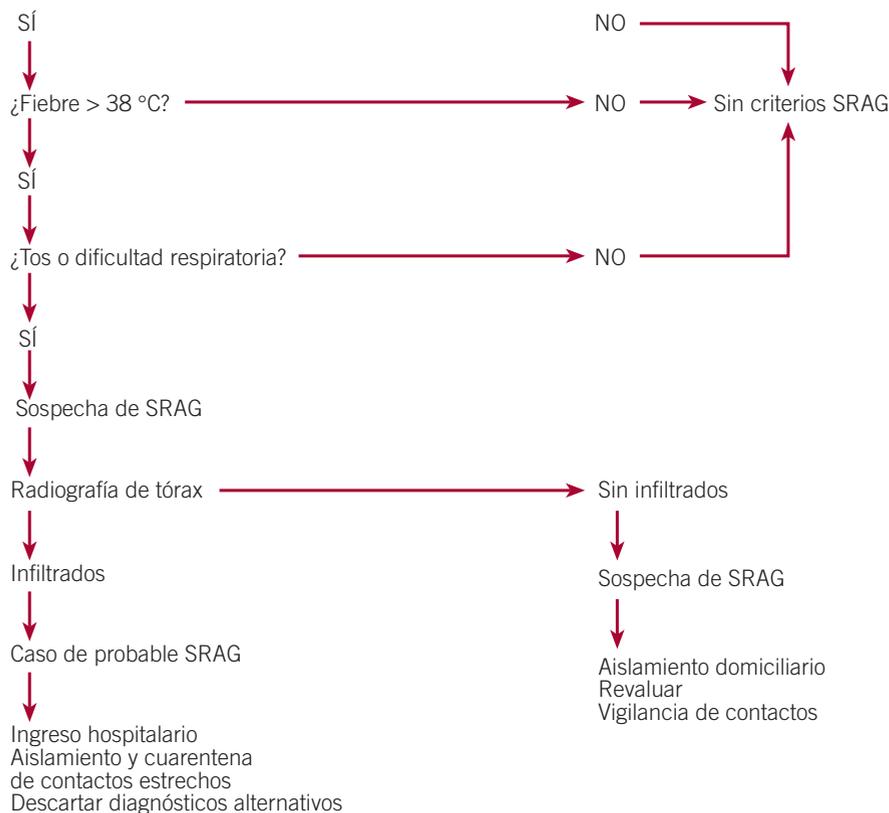


Figura 1. Actitud diagnóstica y terapéutica ante una sospecha de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).

cial para los países afectados, e incluyó medidas políticas, como el cierre de escuelas y universidades o la restricción de los viajes internacionales, medidas informativas y educativas, así como otras propiamente médicas, entre las que destacan el diagnóstico precoz, la cuarentena de las personas expuestas, y el aislamiento hospitalario y domiciliario de los pacientes con sospecha de SRAG^{20,27,32,33}.

En el diagnóstico precoz fue fundamental la utilización de los criterios de definición de casos sospechosos y probables de SARS para el cribado de los pacientes en los centros sanitarios y en otros contextos como en los aeropuertos²⁷.

En el medio sanitario, deben tomarse medidas de barrera para evitar la transmisión nosocomial del SARS-CoV, incluido el lavado de manos, así como el uso de protección respiratoria, guantes y batas³⁴. En situaciones epidémicas se recomienda crear áreas específicas con material de protección y desinfección disponible, y con personal sanitario formado específicamente para la clasificación o *triage* de los casos sospechosos. Los pacientes deben llevar mascarilla, al igual que el personal sanitario, que debe llevar protección respiratoria, ocular, guantes y batas desechables, y realizar lavado de manos antes y después de manipular a cada paciente.

Los casos de probable SARS deben ingresar en condiciones de aislamiento respiratorio y de contacto, preferiblemente en habitaciones individuales con presión negativa. Deben restringirse en lo posible las visitas y las salidas del paciente para la realización de estudios complementarios. Se ha discutido sobre el tipo ideal de mascarillas para la protección respiratoria del personal sanitario. Las mascarillas quirúrgicas ajustan mal a la cara, y no ofrecen un adecuado grado de protección. Se recomienda utilizar mascarillas con filtro y buen ajuste facial, que cumplan el estándar FFP3 o FFP2.

Se consideran contactos a los pacientes expuestos a casos de sospecha o probable SRAG. En la definición de contacto se incluye a convivientes, cuidadores y personas que han estado en contacto directo con secreciones o excretas de un caso índice. Los contactos deben recibir información adecuada sobre la enfermedad, y si el caso índice tiene diagnóstico de posibilidad, realizar aislamiento domiciliario (cuarentena) durante 10 días, vigilar la temperatura a diario y contactar con el personal sanitario en caso de que aparezca algún síntoma de SRAG; si se

trata de un caso de sospecha no se recomienda necesariamente el aislamiento domiciliario, pero sí la vigilancia pasiva del contacto (fig. 1). A los pacientes con probable SRAG que mejoran clínicamente se les recomienda que, al alta, permanezcan en su domicilio durante una semana adicional para poder asegurar la curación del episodio.

Los primeros casos de SRAG fueron tratados siguiendo las pautas antibióticas habituales empleadas en la neumonía extrahospitalaria. Posteriormente, a medida que se planteó la hipótesis de la etiología viral de la enfermedad se utilizaron otras pautas experimentales³⁵, asociaciones de ribavirina y esteroides, sin que ninguna de ellas mostrara eficacia significativa en la reducción de la mortalidad. Posteriormente, se comprobó *in vitro* la falta de eficacia de la ribavirina frente al SARS-CoV. La única pauta que ha mostrado una posible eficacia terapéutica es la asociación de interferón con esteroides; el interferón alfa tiene cierta actividad *in vitro* frente al SARS-CoV, y en una serie pequeña canadiense se describe a 9 pacientes tratados con interferón y esteroides, con mejor tasa de respuesta que un grupo control tratado sólo con esteroides³⁶.

Bibliografía

- Groneberg DA, Zhang L, Welte T, Zabel P, Chung KF. Severe acute respiratory syndrome: global initiatives for disease diagnosis. *QJM* 2003;96:845-52.
- World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis. A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;36:1730-3.
- Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, Van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;362:263-70.
- 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.
- 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.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, Van der WS, 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.
- Enserink M. Breakthrough of the year. SARS: a pandemic prevented. *Science* 2003;302:2045.
- Normile D. Infectious diseases. Second lab accident fuels fears about SARS. *Science* 2004;303:26.
- Emanuel EJ. The Lessons of SARS. *Ann Intern Med* 2003;139:589-91.
- Zeng F, Chow KY, Leung FC. Estimated timing of the last common ancestor of the SARS coronavirus. *N Engl J Med* 2003;349:2469-70.
- Eickmann M, Becker S, Klenk HD, Doerr HW, Stadler K, Censini S, et al. Phylogeny of the SARS coronavirus. *Science* 2003;302:1504-5.
- 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.
- Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders – Guangdong province, China, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:986-7.
- Consensus Document on the Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 2004. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. World Health Organization. Document WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11.
- Olsen SJ, Chang HL, Cheung TY, Tang AF, Fisk TL, Ooi SP, et al. Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med* 2003;349:2416-22.
- Li L, Cheng S, Gu J. SARS infection among health care workers in Beijing, China. *JAMA* 2003;290:2662-3.
- Chim SS, Tsui SK, Chan KC, Au TC, Hung EC, Tong YK, et al. Genomic characterisation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus of Amoy Gardens outbreak in Hong Kong. *Lancet* 2003;362:1807-8.
- Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52:1715-20.
- Sampathkumar P, Temesgen Z, Smith TF, Thompson RL. SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. *Mayo Clin Proc* 2003;78:882-90.
- Wilder-Smith A, Paton NI, Goh KT. Experience of severe acute respiratory syndrome in Singapore: importation of cases, and defense strategies at the airport. *J Travel Med* 2003;10:259-62.
- Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41.
- Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1064-9.
- Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.
- Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701-3.
- Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003;112:e254.
- Hon KL, Li AM, Cheng FW, Leung TF, Ng PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. *Lancet* 2003;361:1984-5.
- Rainer TH, Cameron PA, Smit D, Ong KL, Hung ANW, Nin DCP, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:1354-8.
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
- 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;348:1995-2005.
- Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:4521-4.
- Poon LL, Chan KH, Wong OK, Yam WC, Yuen KY, Guan Y, et al. Early diagnosis of SARS coronavirus infection by real time RT-PCR. *J Clin Virol* 2003;28:233-8.
- Oh VM, Lim TK. Singapore's experience of SARS. *Clin Med* 2003;3:448-51.
- Use of quarantine to prevent transmission of severe acute respiratory syndrome – Taiwan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:680-3.
- Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, 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.
- Burnouf T, Radosevich M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:309.
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA* 2003;290:3222-8.