



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.

## ¿Volverá el síndrome respiratorio agudo grave?



Josep Vaqué<sup>a</sup> e Ignacio Calicó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Después de un hallazgo inicial<sup>1</sup>, la confirmación dada a conocer en mayo de 2003 acerca de que un nuevo coronavirus<sup>2,3</sup> era el agente causal de la epidemia de neumonía atípica, denominada síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), que desde noviembre del año anterior afectaba a ciertas zonas de China, desde donde se había extendido a otros países, constituyó una destacada novedad, con acentos de sorpresa, tanto por razones clínicas como epidemiológicas. Entre las primeras debemos comentar que ante un cuadro clínico de neumonía no es habitual pensar en una etiología viral, pues es muy poco frecuente, a pesar de que efectivamente puede producirse, ya sea por el virus respiratorio sincitial, el de la gripe u otros. Además, si bien esta causa se había sugerido tanto en neumonías infantiles o de adultos con resultados positivos a coronavirus en el lavado nasal o con seroconversión específica, hasta el año 1999 no se publicó el primer caso de neumonía clínica con aislamiento positivo de un coronavirus en el aspirado bronquial<sup>4</sup>. Hasta este momento, los coronavirus humanos respiratorios, concretamente los serotipos 229E, OC43 y B814, se habían descrito como el segundo agente etiológico del resfriado común, después de los rinovirus, y llegaban a ser responsables del 10-15% de los casos, teniendo en cuenta que no se ha hallado la etiología de aproximadamente la mitad<sup>5</sup>. En la inoculación intranasal de coronavirus a voluntarios se produce un cuadro de típico de catarro nasal con una notable ausencia de manifestaciones generales y, hasta este momento, existen evidencias muy limitadas de que los coronavirus humanos conocidos que afectan las vías respiratorias altas se diseminan desde la mucosa nasal a otras partes del organismo. Con todo esto queremos señalar que el nuevo tropismo tisular manifestado por el recién identificado coronavirus (SRAG-CoV), que de forma inmediata pasa a lesionar el pulmón, sin expresar los típicos signos y síntomas nasales, constituye un hecho tan singular como novedoso; esta nueva patogénesis ha sido un factor fundamental en la notable letalidad de la epidemia. Desde el punto de vista epidemiológico también ha sido una novedad la producción de una epidemia de neumonía a través de un mecanismo de transmisión basado principalmente en la diseminación de persona a persona por gotitas respiratorias de tamaño grueso o mediano<sup>6</sup>, producidas al toser o estornudar, que son retenidas en las vías respiratorias altas. A esta vía de transmisión se debe añadir el contacto directo con las mucosas o secreciones de los enfermos. Am-

bos mecanismos son semejantes a los de la transmisión de los rinovirus, para los que no se ha descrito la vía inhalatoria mediante gotitas de pequeño tamaño o núcleos goticulares que pueden llegar al alveolo pulmonar (< 25 µm)<sup>7</sup>. En la actualidad sigue sin estar claro cómo el nuevo coronavirus alcanza el pulmón. En algunos pacientes con tos intensa o que han sido sometidos a intubación respiratoria parece evidente que pueden generarse aerosoles capaces de llegar al alveolo pulmonar. Sin embargo, hay que considerar a) la escasa transmisibilidad general del virus, pues todas las estimaciones de su tasa básica de reproducción (Ro) señalan valores entre 1 y 4<sup>6</sup>, es decir, cada caso primario produce una media de 1 a 4 casos secundarios; si tenemos en cuenta que la Ro del sarampión o de la tos ferina se aproxima a 15, deducimos que el SRAG es una infección menos contagiosa; b) la estabilidad o permanencia de la epidemia en unas determinadas áreas geográficas sin llegar a producirse una extensión territorial amplia al estilo de la gripe u otros procesos de transmisión inhalatoria, y c) la buena respuesta a las medidas de control clásicas dan a entender que la transmisión del virus se produce primordialmente mediante gotitas gruesas o medianas, con un contacto próximo entre personas. La hipótesis de que el SRAG-CoV, después de una colonización y proliferación en la orofaringe, como los coronavirus respiratorios habituales, llega al pulmón por vía hemática, es difícil de comprobar pues exige una experimentación en modelos animales desarrollada en un elevado grado de bioseguridad que poseen sólo contadas instituciones. La novedad epidemiológica del SRAG consiste en que, en contra de lo esperado, dado su definido tropismo pulmonar, el nuevo coronavirus posee un mecanismo de transmisión similar al de los coronavirus respiratorios conocidos.

En los estudios de seguimiento clínico y serológico de grupos de población desarrollados en la década de 1970 en los EE.UU. para estimar la incidencia y las características de diversos procesos respiratorios transmisibles<sup>8-10</sup>, se detectaron brotes de sintomatología de las vías altas asociados a los coronavirus 229E y OC43. La incidencia de neumonía fue muy baja y se observaron diversos fenómenos de interés, como la estacionalidad de los brotes que ocurrían en invierno y primavera, su aparición cíclica a intervalos de 2 y 3 años, la afectación de todas las edades con una mayor incidencia en la infancia, la baja proporción de sujetos con seroconversión que presentaban síntomas, circunstancia que indica un alto grado de infección asintomática y la elevada tasa de reinfección asociada a una rápida descenso de los valores de anticuerpos tras la infección.

Más de las tres cuartas partes de las enfermedades infecciosas emergentes son de origen zoonótico, es decir, se producen por la transmisión al ser humano de un agente que reside en un reservorio animal. Este debe ser el origen de la epidemia, pues el SRAG-CoV se ha identificado en el gato civeta (*Paguma larvata*) y otros animales como el perro ma-

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

Recibido el 22-10-2003; aceptado para su publicación el 27-10-2003.

pache (*Nyctereus procyonoides*) obtenidos en un mercado de Guandong (China); también se ha detectado en trabajadores del mismo mercado<sup>11</sup> y en comerciantes de animales de la zona<sup>12</sup>, que no presentaron síntomas de la enfermedad. Los primeros casos ocurrieron en empleados de restaurantes y empresas de alimentación de la zona de Guandong, donde es habitual el consumo del citado gato civeta; seguramente se infectaron al manipular o sacrificar al animal y no a través de su consumo. La impresión general es que los animales en los que se ha detectado el virus constituyen reservorios transitorios u ocasionales y que el hábitat permanente queda por descubrir. Los virus identificados en los animales retienen una secuencia de 29 nucleótidos que no se ha observado en la mayoría de los aislados en humanos; esta delección hace suponer que el virus ha pasado de los animales al hombre y no al contrario<sup>11</sup>. Los coronavirus son proclives a las mutaciones y recombinaciones de material genético<sup>13</sup>. Estas últimas sólo se producen entre virus de un mismo grupo, por lo que es improbable que tengan lugar entre el SRAG-CoV y otros coronavirus humanos que pertenecen a grupos diferentes.

Una hipótesis emitida por Holmes<sup>14</sup> es que el virus, al pasar al ser humano, pudiera haber experimentado un cambio y perdido la capacidad de infectar al huésped original, por lo que al no existir ningún reservorio animal permanente las oportunidades de eliminar la infección serían elevadas. Otra posibilidad es que la modificación genética hubiera ocurrido en un pase entre humanos. A su favor se halla la descripción de una epidemia febril leve en la zona de Guandong que luego evolucionó hacia una forma clínica grave con neumonía<sup>15</sup>. Tal modificación sería extraordinaria. Más bien pudiera haber sucedido que en aquella zona circulara desde hace años una variante de patogenicidad débil a la que se ahora se hubiera añadido el nuevo virus. Todo ello se halla escasamente documentado. La comprobación de alguna de estas hipótesis descartaría una nueva onda epidémica a partir del contacto del hombre con el reservorio animal.

Desconocemos cuál es el espectro clínico del SRAG, pues a semejanza de otros procesos virales graves, como el Ebola o la fiebre Lassa, pudieran existir formas asintomáticas que no necesariamente deben ser capaces de transmitir la infección. No sabemos si los trabajadores asintomáticos de Guandong con serología positiva<sup>12,13</sup> han transmitido o pueden transmitir la infección. También cabe considerar que además del cambio en su patogénesis, las modificaciones genéticas del nuevo virus podrían haber afectado sus facultades de responder a las condiciones climáticas o de reaparecer cíclicamente.

Queda fuera de toda duda que las medidas de control clásicas, como la detección y el aislamiento de los enfermos, las medidas de barrera y el lavado de manos, han sido muy efectivas en la contención y eliminación de la epidemia, en especial en algunos países como Vietnam, EE.UU. y Canadá. En otros, como China y Taiwan, sin duda también lo han sido aunque por el acentuado declive de la epidemia en los meses de mayo y junio a partir de un grado de infección elevado en algunas zonas, cabe pensar en la posible intervención de la estacionalidad propia de los coronavirus y otros virus transmitidos por la tos y estornudos. La dilucidación de ambos efectos en la cesación de la epidemia, el humano y el estacional, requiere el desarrollo de estudios de modelización epidémica que seguramente estarán disponibles pronto. Por otro lado, el conocimiento de los factores que intervienen en la estacionalidad es todavía científicamente bastante limitado; la temperatura y la humedad son los principales, y la primera condiciona el hacinamiento que tanto favorece la transmisión de persona a persona.

A finales de abril, un destacado epidemiólogo estadounidense, Burke, en una nota editorial titulada «Tenemos 6 meses para actuar»<sup>16</sup>, que se publicó en diversos periódicos norteamericanos, expuso que la epidemia podría erradicarse si mediante unos intensos esfuerzos se lograba detectar y aislar todos los casos infectivos de SRAG antes de que llegara la nueva temporada invernal y se reestableciera la transmisión. Partía de su experiencia previa en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana cuando en 1985 se dio cuenta de que la epidemia era imparable, ya que existía una elevada prevalencia de la infección en jóvenes reclutas aparentemente sanos. Afortunadamente, la progresión del SRAG no ha sido hacia una diseminación generalizada, debido fundamentalmente a las comentadas limitaciones de la transmisión del virus y a las medidas de control adoptadas. La situación de eliminación de los casos deseada por Burke se ha alcanzado sin necesidad de aplicar los denodados esfuerzos que, según su visión, el problema requería.

A pesar de la evolución favorable de la epidemia existe la incógnita de si la enfermedad va a reaparecer en el próximo invierno o más adelante. Es una pregunta difícil de responder porque la futura evolución del SRAG depende de muchas variables y elementos poco conocidos en la actualidad. En este momento no sabemos si la enfermedad ha sido erradicada. Las posibilidades de que no lo haya sido son muchas, pues podría existir un reservorio animal permanente que al entrar en contacto con el hombre sería capaz de establecer una nueva onda epidémica como la sucedida. Además, es posible que persista una transmisión latente y asintomática de la infección entre humanos, o que los virus diseminados por las personas que enfermaron hayan colonizado a muchos sujetos, por lo que si se producen las condiciones ambientales adecuadas podría resurgir la enfermedad.

La posibilidad de una nueva onda epidémica a partir del reservorio natural sigue plenamente vigente mientras no se haya conseguido su detección y se sepa cómo confinarlo o evitarlo; previsiblemente se produciría en las zonas donde emergió la infección. Por otro lado, la enfermedad podría resurgir cuando las condiciones climáticas fueran favorables a partir de una posible propagación silente y residual de la infección, o a partir de los sujetos colonizados por los virus que los enfermos del SRAG eliminan por las heces durante semanas o meses. La resurgencia ocurriría en alguna de las áreas donde tuvo lugar la epidemia; no tendría que suceder forzosamente en el próximo invierno, sino más adelante, dentro de 2 o 3 años, según los patrones cíclicos propios de los coronavirus respiratorios, y a pesar de que en este momento en las zonas que resultaron afectadas no existe un mínimo grado de inmunidad colectiva frente al SRAG-CoV.

En resumen, recientemente ha emergido una nueva enfermedad que es poco transmisible aunque de notable capacidad patogénica y letalidad. Su agente etiológico, con una probabilidad muy elevada, sigue presente en la naturaleza o en el mismo ser humano. Por lo demás, existen tantas incógnitas por desvelar sobre el SRAG y el virus causal que el intento de dar una respuesta firme o concreta al título que encabeza estas líneas sería una simple cavilación adivinatoria.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peiris JSM, Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, et al. 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. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999;115:901-5.
5. Chin J, ed. El control de las enfermedades transmisibles. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2001; p. 676.
6. WHO. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization (WHO/CDS/CSR/GAR 2003.11), 2003.
7. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003;348:1256-66.
8. Cavallaro JJ, Monto AS. Community outbreak of infections with a 229E-like coronavirus in Tecumseh, Michigan. *J Infect Dis* 1970;122:272-9.
9. Monto AS, Lim SK. The Tecumseh study of respiratory illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection. *J Infect Dis* 1974;129:271-6.
10. Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM Jr. Coronavirus infections in military recruits: three-year study with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Resp Dis* 1974;109:621-4.
11. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheng CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
12. 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—Guandong province, China, 2003. *MMWR* 2003;52:986-7.
13. Domínguez A, Gudiol F, Pumarola T, Salleras L. Síndrome respiratorio agudo grave: ¿final o paréntesis de una epidemia? *Med Clin (Barc)* 2003;121:340-6.
14. Holmes KV. SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med* 2003;348:1948-51.
15. Zhao G. Comunicación oral. International Science Symposium on SARS. Beijing, 10 julio 2003.
16. Burke DS. Six months to act. Johns Hopkins Bloomberg. School of Public Health. Disponible en: [http://www.jhsph.edu/press\\_room/press\\_releases/SARS\\_Burke.html](http://www.jhsph.edu/press_room/press_releases/SARS_Burke.html) [consultado 30/4/2003].