

Síndrome respiratorio agudo grave: ¿final o paréntesis de una epidemia?



Àngela Domínguez^a, Francesc Gudiol^b, Tomás Pumarola^c y Lluís Salleras^a

^aDirecció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

^cServicio de Microbiología. Instituto Clínico de Infección e Inmunología. Hospital Clínico. Barcelona. España.

Desde que se publicaron los primeros artículos en la revista MEDICINA CLÍNICA sobre el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)^{1,2}, se han producido avances en el conocimiento de las características del agente causal, así como en su epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento.

En la actualidad, y tras 4 meses de alerta global lanzada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemia parece haberse extinguido.

En este artículo se revisan distintas facetas de la enfermedad, que ha producido más de 8.000 casos y más de 800 defunciones distribuidas por 29 países, y se discute sobre su futuro a la luz de los datos disponibles.

Características del coronavirus asociado al SRAG (SRAG-CoV)

A principios del pasado mes de marzo, la OMS organizó una red de 11 laboratorios de virología en 9 países comunicados diariamente a través del teléfono y de Internet, con la finalidad de establecer la etiología del SRAG. Dos semanas más tarde, laboratorios de China (1), EE.UU. (2), Canadá (3) y Alemania (4) consiguieron aislar, en cultivo de células de riñón de mono (línea celular Vero-E6), un virus no reconocido hasta el momento a partir de muestras clínicas de pacientes afectados de SRAG. Estos aislamientos virales permitieron su estudio morfológico en el microscopio electrónico, el desarrollo de técnicas moleculares de amplificación genética para estudios de secuenciación y de detección del virus en las muestras biológicas de los pacientes y el desarrollo de técnicas serológicas para los estudios epidemiológicos y de identificación de pacientes. Los estudios morfológicos y genéticos realizados demostraron que se trataba de un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*, género *Coronavirus* que presentaba una homología del 50-60% con el resto de coronavirus conocidos³⁻⁵. En el mes de abril la OMS declaró este virus como agente etiológico del SRAG y lo denominó coronavirus asociado al SRAG (SRAG-CoV). Posteriormente, en el mes de mayo, la obtención de la secuencia completa del genoma (29.751 nucleótidos) permitió la realización de estudios filogenéticos que demostraron que se trataba de un nuevo coronavirus que no se clasificaba en ninguno de los 3 grupos que componen el género^{6,7}. Además, en el mismo mes, la inoculación a monos (*Macaca fascicularis*) del SRAG-CoV causó un síndrome muy parecido al SRAG, y se aisló de nuevo el virus a partir de las muestras respiratorias⁸. Estos experimentos completan los postulados de Koch y demuestran definitivamente que el SRAG-CoV es el agente etiológico del SRAG. La ausencia de detección de anticuer-

pos en los grupos de población sana estudiados hasta la actualidad indica que el SRAG-CoV es de reciente aparición, ya que anteriormente no ha circulado entre la población³.

Los coronavirus⁹ se caracterizan por ser virus ARN-monocatenarios de polaridad positiva y presentar una cápside de simetría helicoidal recubierta por una envoltura de naturaleza lipídica, cuyas proyecciones de superficie confieren un característico aspecto de corona en la observación al microscopio electrónico que da nombre a este grupo de virus. Son causa de procesos respiratorios y gastrointestinales altamente prevalentes en humanos y animales. La mayoría de los coronavirus infectan de forma natural a una única especie animal o a especies estrechamente relacionadas, y el cuadro clínico que ocasionan parece estar más relacionado con la liberación de mediadores que con la lesión celular¹⁰. El genoma de los coronavirus (27-32 kb), el mayor entre los virus ARN, codifica 23 proteínas, entre las que se incluyen 4 proteínas mayores estructurales: nucleocápside (N), espícula (S), membrana (M) y envoltura menor (E). La glucoproteína S, de proyección en la superficie viral, es la responsable de la unión a los receptores de la célula diana y de la penetración a través de un mecanismo de fusión de membranas. Variaciones en la glucoproteína S han demostrado estar implicadas en la especificidad de especie, en el tropismo celular y en la virulencia¹¹⁻¹³. Asimismo, la respuesta inmunitaria del huésped se produce fundamentalmente frente a esta glucoproteína¹⁴.

Una característica de los virus ARN es su elevada variabilidad genética, responsable de la evolución de nuevas cepas virales y de los mecanismos de evasión frente a presiones ambientales adversas, como la respuesta inmunológica. Los coronavirus han demostrado poseer una elevada variabilidad genética en mecanismos de recombinación y mutación. Está por determinar hasta qué punto la potencial variabilidad genética del SRAG-CoV¹⁵ puede influir en la historia natural de la infección y en la virulencia, la epidemiología, las futuras opciones terapéuticas y el desarrollo de vacunas. La estabilidad del SRAG-CoV parece ser superior a la del resto de coronavirus¹⁶, si bien no debe olvidarse que se trata de un virus con envoltura lipídica que le confiere una elevada labilidad frente al medio ambiente. Puede persistir hasta 2 días a temperatura ambiente en heces y orina, y hasta 4 días en heces diarreicas debido a su pH alcalino. En el sobrenadante de cultivos su reducción es mínima a los 21 días a 4 °C e inferior a un logaritmo a las 48 horas a temperatura ambiente. No existen datos concluyentes sobre su estabilidad en las superficies contaminadas.

Epidemiología: situación actual de la epidemia

La alerta global lanzada por la OMS y el establecimiento de las definiciones de caso sospechoso y caso probable (tabla 1) ha permitido avanzar enormemente tanto en el recuento del número de personas afectadas como en la caracterización global de la epidemia del SRAG¹⁷.

Correspondencia: A. Domínguez.
Direcció General de Salut Pública.
Departament de Sanitat i Seguretat Social.
Travessera de les Corts, 131-159. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: angela.dominguez@gencat.net

Recibido el 9-7-2003; aceptado para su publicación el 11-7-2003.

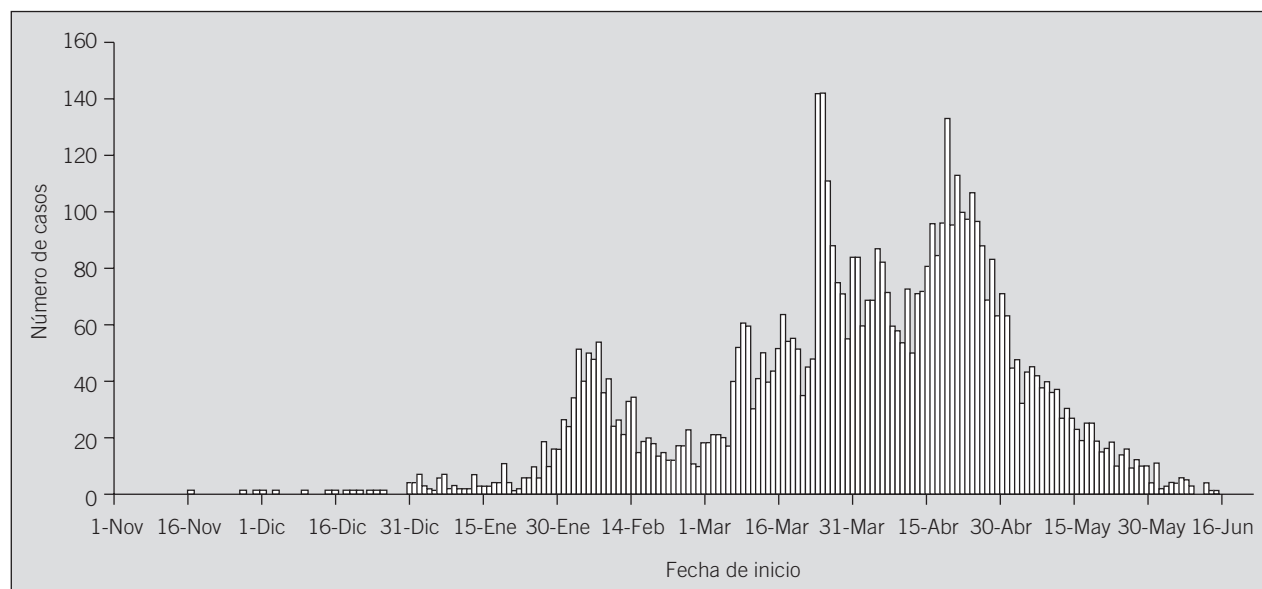


Fig. 1. Casos probables de SRAG por fecha de aparición (1 de noviembre de 2002-16 de junio de 2003)¹⁸.

La figura 1 muestra la distribución de los casos probables por fecha de inicio de síntomas¹⁸. Como puede observarse, el primer pico se produjo a principios de febrero y corresponde al brote de la provincia china de Guandong, donde al parecer ya en noviembre se había producido el primer caso. Las curvas epidémicas de los países donde ha habido transmisión local de la enfermedad (Hong Kong o Canadá, por ejemplo) no tienen nada que ver con las de los países donde no ha habido transmisión local o ésta ha sido muy poco importante (EE.UU. o Europa).

En las curvas de la figura 2 correspondientes a Hong Kong y Canadá, tras los casos iniciales producidos en personas que tuvieron relación directa con personas afectadas fuera del país, aparecen incrementos muy importantes en el número de casos, lo que traduce los casos secundarios y terciarios que quizá hubieran podido evitarse si se hubieran adoptado medidas contundentes para interrumpir la cadena epidemiológica de la infección¹⁹⁻²¹.

Las tasas de incidencia acumulada (tasas de ataque) de la enfermedad en las poblaciones afectadas son difíciles de valorar porque probablemente no están todos los casos en el numerador²² y porque hay grandes diferencias entre unas zonas geográficas y otras.

En Hong Kong, región administrativa de China con 6,7 millones de habitantes y un total de 1.755 casos desde el inicio de la epidemia, la tasa de ataque ha sido de 2,6 por 10.000, con notables diferencias entre los distritos, ya que en algunos las tasas son más de 10 veces superiores que en otros²³.

Por el contrario, en las curvas de la figura 2 correspondientes a EE.UU. y Europa, tras la aparición de los primeros casos no se observa en ningún momento un incremento explosivo, lo que básicamente puede explicarse porque se han adoptado medidas de control adecuadas.

En cuanto a la edad de los afectados, de los diversos estudios publicados se desprende que es una enfermedad que incide fundamentalmente en adultos. En el mencionado estudio de Donnelly et al²³, realizado en Hong Kong, las tasas de ataque por grupos de edad han mostrado valores inferiores a 0,5 por 10.000 en menores de 10 años. El grupo de edad con mayor tasa de ataque, probablemente porque en

él se encuentran los profesionales sanitarios afectados, ha sido el de 25 a 29 años (tasa de 3,7 por 10.000), y a partir de esta edad las tasas van disminuyendo hasta que, a los 65 años, se vuelve a producir un incremento que alcanza el valor de 3,2 por 10.000 en los mayores de 75 años.

En el análisis global de series de pacientes publicadas²⁴⁻²⁸, la edad media de los casos ha sido de 42 años, con un intervalo que oscila entre 23 y 78 años.

En los niños la enfermedad ha sido poco frecuente, sólo se han registrado algunas decenas de casos. En la serie de Hon et al²⁹, que recoge 10 pacientes, la edad media ha sido de 9,7 años, con un intervalo que oscila entre 1,5 y 16,4 años.

TABLA 1

Definiciones de la OMS de caso sospechoso y caso probable

Caso sospechoso

1. Persona que después del 1 de noviembre de 2002 presenta fiebre alta (> 38 °C) y tos o dificultad respiratoria y uno o más de los siguientes factores:

- Haber tenido contacto estrecho* con una persona diagnosticada como caso sospechoso o probable de SRAG en los 10 días previos al inicio de síntomas
- Haber viajado o residir en el área donde haya transmisión local del SRAG en los 10 días previos al inicio de síntomas

2. Persona con una enfermedad respiratoria inexplicada que haya fallecido después del 1 de noviembre de 2002 sin que se le haya realizado autopsia y uno o más de los siguientes factores:

- Haber tenido contacto estrecho* con una persona diagnosticada como caso sospechoso o probable de SRAG en los 10 días previos al inicio de síntomas
- Haber viajado o residir en el área donde haya transmisión local del SRAG en los 10 días previos al inicio de síntomas

Caso probable

1. Un caso sospechoso en el que los resultados de la radiografía de tórax muestren hallazgos de neumonía o signos compatibles con síndrome de distrés respiratorio

2. Un caso sospechoso que resulta positivo para el SRAG-CoV en una o más pruebas de laboratorio

*El término contacto estrecho implica haber cuidado a una persona con SRAG, haber convivido con ella o haber estado expuesto a sus secreciones respiratorias y fluidos corporales. OMS: Organización Mundial de la Salud; SRAG: síndrome respiratorio agudo grave; SRAG-CoV: coronavirus asociado al SRAG.

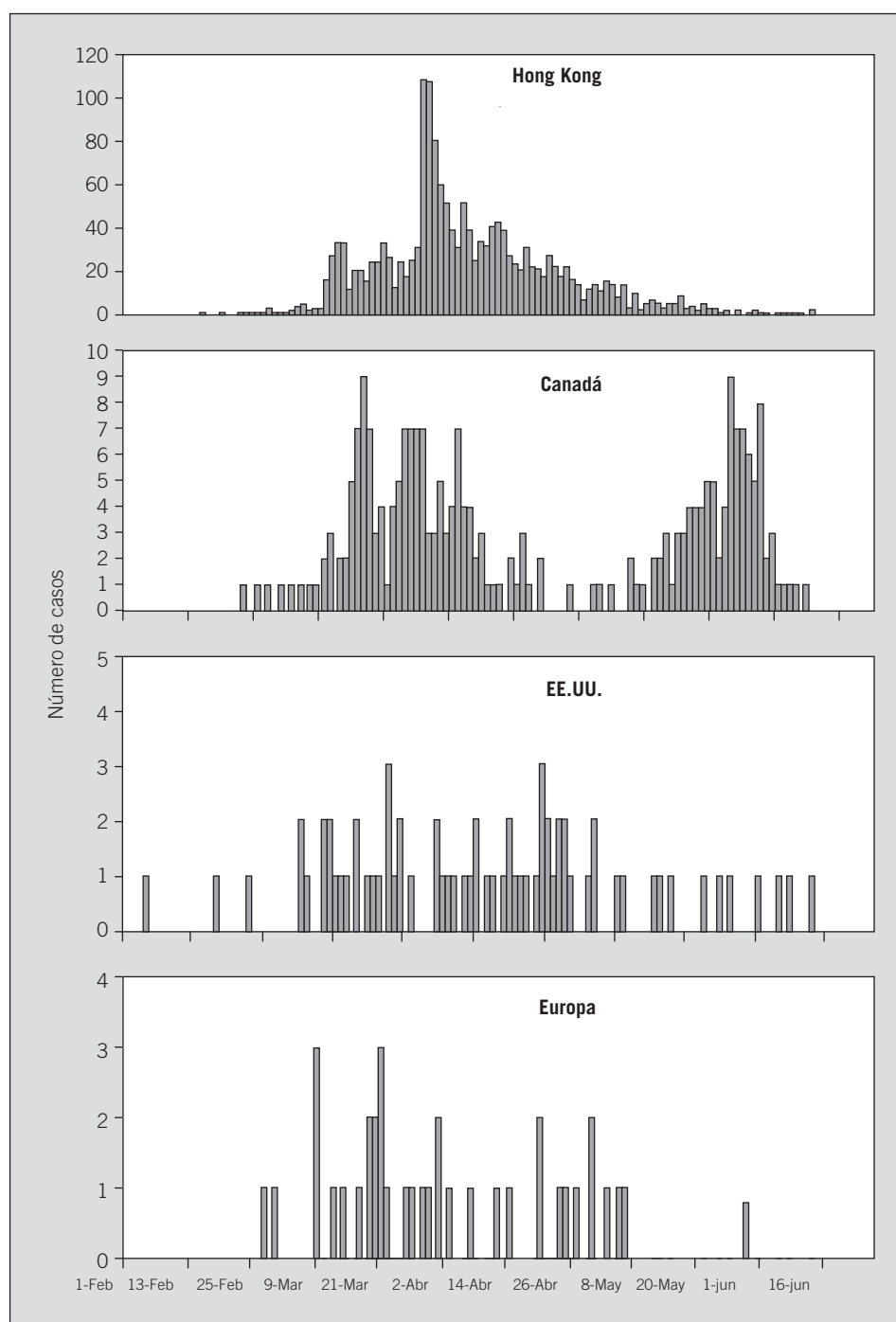


Fig. 2. Casos probables de SRAG por fecha de aparición (1 de febrero-16 de junio de 2003)¹⁸.

Respecto al sexo, considerando conjuntamente las series de Booth et al²⁴ de Canadá y de Donnelly et al²³ de Hong Kong, la razón varón:mujer ha sido 0,74:1, es decir, con un predominio de las mujeres. Este hecho debe tomarse con reserva debido a que el número de enfermeras implicadas en la epidemia ha sido significativo.

Diagnóstico clínico de la infección

El diagnóstico clínico es siempre presuntivo y debe basarse en el conocimiento de las manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas, tanto al inicio de la enfermedad como durante su evolución.

La primera referencia al cuadro clínico del SRAG se remonta a febrero de 2003, cuando se notificó la existencia de 305 casos de una «neumonía atípica» en la provincia de Guandong.

El mérito de haber percibido de forma muy precoz las peculiaridades clínicas de la infección corresponde al Dr. Carlo Urbani, especialista en enfermedades infecciosas de la OMS, quien tuvo la ocasión de visitar al primer paciente con SRAG que llegó a Hanoi procedente de Hong Kong a mediados de febrero y observó cómo la enfermedad se transmitía a algunos miembros del personal sanitario que lo había atendido. Urbani pensó que el paciente podía tener una

infección respiratoria distinta de la gripe o de las neumonías «atípicas» habituales, más grave y fácilmente transmisible. En este sentido, alertó a las autoridades sanitarias locales, insistiendo en que se tomaran medidas adecuadas de aislamiento y contribuyendo, con toda seguridad, a la contención y posterior control de la infección en Vietnam. Lamentablemente, él mismo contrajo la enfermedad y falleció pocas semanas después³⁰.

Independientemente de lo que llamara la atención a Urbani, el análisis de los datos publicados hasta la actualidad en la bibliografía indican que los componentes clínicos del nuevo síndrome no son especialmente distintivos, correspondiendo a los de una infección de las vías respiratorias con afectación sistémica, frecuente desarrollo de neumonía y eventual progresión hacia distrés respiratorio y fallecimiento. La potencial gravedad del cuadro y el contagio frecuente del personal sanitario fueron los datos más preocupantes al inicio de la epidemia.

Presentación clínica

Hasta el momento se desconoce si existen infecciones asintomáticas. La presentación clínica del SRAG es inespecífica. Los síntomas son parecidos a los de otras formas de «neumonía atípica» causadas por distintos microorganismos, como virus gripales, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*, entre otros. Tras un período de incubación que oscila entre 2 y 10 días, los pacientes presentan fiebre alta superior a 38 °C, escalofríos, cefalea, mialgias, tos seca y afectación del estado general. Con mucha menor frecuencia se registra la existencia de resfriado nasal, odinofagia, expectoración, náuseas, vómitos y diarrea. En la tabla 2 se exponen los principales datos clínicos recogidos en 2 series representativas de distinta localización geográfica^{24,28}. En la serie de Toronto es de destacar que el 70% de los casos fue de adquisición nosocomial y casi el 50% corresponde a personal sanitario.

En la exploración física suelen detectarse signos de condensación pulmonar, especialmente estertores crepitantes a nivel basal.

Las alteraciones más frecuentes en las pruebas de laboratorio incluyen leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, hiponatremia, hipocalcemia y aumento de las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH), alaminotransferasa (ALT) y creatinfosfocinasa (CPK), sin que ninguna pueda considerarse específica de esta enfermedad^{24,25,27,28}.

Alteraciones radiológicas

La radiografía de tórax puede ser normal durante los primeros días de fiebre e incluso, en algunos casos, durante todo el curso de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de pacientes presentan imágenes de condensación del espacio aéreo. Con frecuencia, las imágenes iniciales consisten en infiltrados alveolares pequeños y unilaterales, a menudo periféricos, que progresan en los días siguientes. Aproximadamente la mitad de los casos acaban presentando afectación bilateral. No se ha observado desarrollo de cavitación ni derrame pleural complicado. En los pacientes que presentan insuficiencia respiratoria grave, la afectación es siempre extensa, con confluencia de los infiltrados y afectación intersticial; esta situación suele acontecer a los 7-10 días de haberse iniciado los síntomas clínicos^{25,28}.

La tomografía computarizada (TC) es anormal en la mayoría de pacientes sin alteraciones visibles en la radiografía de tórax, o con imágenes mínimas o dudosas. Los hallazgos más frecuentes consisten en áreas de condensación focal subpleurales con broncograma aéreo e imágenes en vidrio des-

lustrado, de forma similar a las descritas en la bronquiolititis obliterante.

Por lo general, las alteraciones radiológicas del SRAG son indistinguibles de las observadas en otras neumonías graves.

Curso evolutivo

La gravedad de la enfermedad es muy variable; alrededor de una tercera parte de los casos presentan pocos síntomas y un curso benigno, mientras que alrededor del 20% presenta un curso grave y progresivo, con hipoxemia y necesidad de ventilación mecánica. En este subgrupo de pacientes la letalidad puede alcanzar el 50%, mientras que en conjunto se sitúa entre el 10 y el 15%^{23,25,27}.

En un estudio en el que los pacientes fueron controlados de forma prospectiva durante las primeras semanas se observó que en la mayoría de casos la fiebre remitía en el curso de los primeros días, para reaparecer en muchos casos (80%) tras la primera semana de evolución, acompañándose con frecuencia de diarrea acuosa (70%); este cuadro mostraba asimismo tendencia a remitir. A partir de este momento, a finales de la segunda semana, una parte de pacientes evolucionaba hacia la curación mientras otro grupo (40%) empeoraba, apareciendo progresión radiológica y deterioro de la función respiratoria²⁷. En esta serie, la carga viral detectada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa de los aspirados nasofaríngeos alcanzó su grado máximo hacia el día 10 y una disminución consistente a partir del día 15. Según los autores, estos hallazgos sugerían que el deterioro clínico tardío de algunos pacientes no se debía a la existencia de una replicación viral incontrolada sino que más probablemente se producía como consecuencia de una reacción inmunopatológica nociva. En la tabla 3 se expone un esquema tentativo de la evolución del SRAG en 3 fases.

El factor de riesgo asociado de forma más constante con peor pronóstico en los distintos estudios ha sido la edad avanzada (> 65 años); otros predictores de mal pronóstico mencionados son la existencia de linfopenia, el aumento de LDH y la presencia de algunas enfermedades de base, como la diabetes y la hepatopatía crónica por virus B.

TABLA 2

Manifestaciones clínicas del SRAG en dos series (% de pacientes)

	Hong Kong (138 pacientes) ²⁵	Toronto (144 pacientes) ²⁴
Fiebre	100	99
Escalofríos	73	29
Tos seca	57	69
Mialgias	61	50
Cefalea	56	35
Diarrea	20	24
Disnea	—	42
Ingreso en UCI	23	20
Mortalidad	3,6	6,5

UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 3

Esquema de la progresión clínica del SRAG en 3 fases

1.ª semana	Síndrome gripal que mejora espontáneamente Carga viral en aumento
2.ª semana	Recurrencia de la fiebre, diarrea acuosa Progresión de la neumonía (40%) Carga viral inicia descenso
3.ª semana	Distrés respiratorio (20%) Replicación viral controlada Respuesta inmunitaria perjudicial Aparición de infecciones nosocomiales

Se han descrito distintos grados de fibrosis pulmonar en un pequeño número de casos y se ha sugerido asimismo la posibilidad de que puedan producirse recaídas. Es evidente que no se dispone de suficientes datos para conocer la evolución a largo plazo de la infección.

Diagnóstico virológico

El diagnóstico virológico del SRAG se basa en el aislamiento viral, en la observación de partículas virales al microscopio electrónico, en la amplificación genética de ácidos nucleicos (RT-PCR) o en la serología³¹⁻³³. Sin embargo, en la actualidad se desconoce, en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, el rendimiento de las técnicas de diagnóstico en las diferentes fases de la historia natural de la infección por el SRAG-CoV.

Existen 2 técnicas serológicas, disponibles exclusivamente en centros de referencia (inmunofluorescencia y enzimo-inmunoanálisis) que detectan la seroconversión a los 10 y a los 21 días, respectivamente, de iniciado el cuadro clínico.

En cuanto a la detección viral sobre producto patológico, la necesidad de contención biológica de nivel 3 para el aislamiento en cultivo celular hace que las técnicas de amplificación genética sean las más utilizadas, pues para la manipulación de las muestras biológicas de los pacientes afectados de SRAG es suficiente un nivel 2 de contención biológica³⁴. El SRAG-CoV ha sido detectado y/o aislado en muestras respiratorias (frotis faríngeo, aspirado nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar), heces, orina, biopsia renal y en plasma concentrado por ultracentrifugación, indicativo de valores de viremia bajos⁵. Mediante estudios cuantitativos utilizando una técnica de PCR a tiempo real, el esputo parece presentar una carga de ARN viral superior a la presente en el resto de muestras biológicas⁵.

Contrariamente a la mayoría de infecciones virales, los estudios preliminares parecen indicar que la carga viral en las muestras respiratorias es baja durante los primeros días de la enfermedad²⁷ y que se incrementa paulatinamente alcanzando su valor máximo alrededor del décimo día. Esta primera fase coincide con un cuadro clínico de carácter sistémico semejante a un cuadro gripal causado por la lesión celular derivada de la propia replicación viral. Posteriormente, coincidiendo con la seroconversión, se produce una disminución importante de la carga viral en las muestras respiratorias. En esta fase, el cuadro clínico evoluciona a neumonía y/o distrés respiratorio, y probablemente hay un proceso de tipo inmunopatológico implicado. Así, la sensibilidad de la RT-PCR ha demostrado ser del 32% durante los 10 primeros días del cuadro clínico y del 68% a partir del día 15²⁷, es decir, un resultado negativo no descarta la infección.

Es necesario desarrollar técnicas que permitan un diagnóstico virológico de certeza en las primeras horas de la infección, especialmente debido a que en la actual definición de caso sospechoso y de caso probable de SRAG las características clínicas son inespecíficas y un resultado virológico negativo no es excluyente.

Tratamiento

Por el momento se desconoce si existe algún tratamiento específico eficaz para el SRAG. La administración de un tratamiento de soporte en una unidad de cuidados intensivos se considera fundamental en el tratamiento de los pacientes con deterioro de la función respiratoria.

La ribavirina y los corticoides son los medicamentos que se han administrado con mayor frecuencia a los pacientes con SRAG en el transcurso de la epidemia.

La ribavirina es un agente antiviral de amplio espectro, análogo de los nucleósidos, estructuralmente relacionado con la guanosina. Su principal indicación, combinado con interferón, es el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Datos recientes indican que no es activa en cultivos celulares frente al SRAG-CoV³⁵. Además, produce frecuentes efectos secundarios, entre los que destacan la anemia hemolítica, elevación de las transaminasas y bradicardia, según datos de una serie de pacientes del área de Toronto²⁴.

El uso de glucocorticoides es controvertido, en la línea del debate suscitado en otros tipos de neumonía grave y de pacientes con distrés respiratorio, y se justifica en gran parte por el intento de reducir el efecto nocivo ocasionado por la liberación de citocinas, inducida por el virus en el pulmón.

La administración combinada de ribavirina y glucocorticoides se ha citado como favorecedora de la curación o cuanto menos asociada a la mejoría clínica de algunos pacientes, según datos iniciales de Hong Kong^{25,28}; sin embargo, no existe evidencia científica de que esto sea cierto y en la actualidad la mayoría de expertos no la recomiendan^{24,36}.

Recientemente se ha publicado que la glicirricina³⁵, un componente del regaliz que ya se había probado sin éxito para el tratamiento de las infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C, posee una excelente actividad antiviral en cultivo celular frente al SRAG-CoV. Asimismo, se hallan en fase de experimentación diversas moléculas, muchas de ellas evaluadas para otros virus, que son las principales dianas del ciclo de replicación de los coronavirus: la fusión de membranas posterior a la adherencia viral a los receptores celulares; la proteasa viral responsable de escindir proteolíticamente las poliproteínas virales recientemente sintetizadas y la ARN polimerasa dependiente del ARN responsable de la replicación viral.

A la luz de los conocimientos actuales, el tratamiento de un caso posible o probable de SRAG debería incluir las siguientes actuaciones:

1. Ingresar al paciente y aplicar estrictamente las medidas de aislamiento según los protocolos establecidos por las autoridades sanitarias.
2. Proceder a las exploraciones clínicas, radiológicas y de laboratorio que son estándar en los pacientes con neumonía de la comunidad que requieren ingreso, incluyendo radiografía de tórax, gram y cultivo de esputo, hemocultivos, detección de antígenos de neumococo y *Legionella* en orina y muestras pareadas para serologías de neumonía «atípica».
3. Recoger y procesar muestras para el diagnóstico específico del SRAG según lo indicado anteriormente.
4. Iniciar tratamiento antibiótico convencional para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) según guías locales.
5. Aplicar criterios estándar para indicación de ventilación mecánica.
6. Considerar la posibilidad de administrar glucocorticoides de forma precoz en los pacientes con deterioro de la función respiratoria.

Transmisibilidad y medidas de prevención

Respecto a la transmisibilidad del SRAG-CoV, los datos disponibles permiten ser algo más optimistas de lo que se señalaba en artículos previos^{2,37}.

Las cadenas de transmisión que se han podido trazar minuciosamente a partir de los 13 casos que habían estado en un mismo hotel en Hong Kong, de los 10 primeros pacientes de Hong Kong y de Canadá^{28,36}, así como también de los 8 casos de Filipinas³⁸ y los trabajos que contemplan el tipo de exposición de los casos (tabla 4), coinciden en que entre los casos se han establecido relaciones de convivencia o de

TABLA 4

Exposiciones de riesgo en los casos de SRAG según distintos estudios

Primer autor	n	Personal sanitario (%)	Estudiantes de medicina (%)	Exposición a caso en hospital (%)	Convivencia/contacto social (%)
Lee (Hong Kong) ²⁵	138	50,7	11,6	39	—
Peiris (Hong Kong) ²⁶	50	28	—	10	54
Booth (Canadá) ²⁴	144	51	—	26	24
CDC (EE.UU.) ³⁹	67	1,5	—	—	1,5
Hon (Hong Kong) ²⁹	10	—	—	—	100

SRAG: síndrome respiratorio agudo grave.

prestación de cuidados sanitarios sin protección adecuada. Es por esto que cada vez cobra más fuerza la idea de que la transmisión del SRAG-CoV se realiza fundamentalmente a través de gotas de Pflügge ($> 10 \mu\text{l}$) y por contacto a través de las manos, pero no por los núcleos goticulares más pequeños que se mantienen suspendidos en el aire.

Los resultados del estudio de Seto et al⁴⁰, que incluyó 13 casos y 24 controles, todos ellos personal sanitario que había estado a menos de 1 m de un paciente en fase sintomática de la enfermedad, indican que el riesgo que supone no adoptar determinadas precauciones es importante. El antecedente de haber utilizado mascarilla quirúrgica para evitar el contacto de la persona susceptible con las gotas de Pflügge procedentes de los pacientes fue significativamente menor en los casos que en los controles, lo que significa que los que usaban la mencionada mascarilla tuvieron menos riesgo de contraer la infección que los que no lo hicieron.

Otro dato indirecto sobre la limitada transmisibilidad del virus sería la propia extensión de la epidemia, que ha presentado unas tasas de ataque del orden del 2 por 10.000, cuando en la gripe, enfermedad para la que la transmisión aérea está bien demostrada, la tasa de ataque global en las epidemias se sitúa entre el 10 y el 20%⁴¹. Bien es cierto que debido a la limitación que supone no disponer de técnicas diagnósticas suficientemente sensibles y específicas es muy probable que muchos casos de infección hayan pasado desapercibidos. En un estudio realizado entre contactos de casos²², los criterios clínicos de la definición de caso de la OMS mostraron una sensibilidad del 26% y una especificidad del 96%.

Es evidente que hacen falta más estudios para poder descartar la transmisión aérea, pero el hecho de que no se hayan documentado casos en que sea este tipo de transmisión el único mecanismo de contagio posible permite ser moderadamente optimistas. Tampoco se ha documentado que el contacto en la fase presintomática con personas que han desarrollado SRAG haya originado nuevos casos.

Mientras tanto, en ausencia de otros procedimientos más específicos, las clásicas técnicas de prevención dirigidas a interrumpir la cadena epidemiológica actuando sobre los casos ya identificados para proceder a su aislamiento efectivo y sobre los contactos de los casos para vigilarlos o someterlos a cuarentena han demostrado ser procedimientos razonables para conseguir el control de la enfermedad.

El tipo de aislamiento a aplicar al paciente siempre debe ajustarse a los mecanismos de transmisión del agente y, por todo lo expuesto, es evidente que debe incluir medidas para evitar la transmisión por gotas y por contacto. Respecto a las medidas para evitar la transmisión por aire, a pesar de que no se han documentado casos por este mecanismo, parece prudente mantenerlas por el hecho de que todavía existen casos en los que no se ha podido identificar la fuente de infección. En la medida en que quede aclarado este aspecto quizá deba replantearse el tema.

En cuanto a las posibles actuaciones sobre los contactos de los casos, conviene recordar que tanto la vigilancia como la cuarentena son medidas que tienen por objeto identificar lo más precozmente posible la aparición de signos y síntomas en una persona que ha estado expuesta, para proceder a su aislamiento inmediato y evitar así que a partir de este nuevo caso se produzcan nuevas exposiciones y aparezcan casos adicionales. La diferencia entre la vigilancia y la cuarentena radica en la movilidad de la persona durante el período en que no presenta síntomas⁴²: en la vigilancia la persona se mueve libremente, mientras que en la cuarentena está ubicada en un lugar determinado (por ejemplo, su domicilio) para facilitar al máximo el traslado al centro sanitario y el aislamiento en el caso de que este contacto pase a ser un caso. En los países en los que no hay transmisión local, para evitar que ésta se produzca y pasen a ser zonas infectadas, parece razonable recomendar la cuarentena domiciliar de los contactos, aunque una vigilancia muy activa de estos contactos también puede ser una alternativa adecuada.

En lo referente a la prevención mediante vacunas, debe recordarse que se han desarrollado vacunas atenuadas frente a coronavirus de los animales, como el virus de la diarrea epidémica porcina y el virus de la bronquitis infecciosa aviar^{43,44}. Su producción se ve facilitada por la capacidad de los coronavirus de crecer a elevadas concentraciones en cultivo celular. Sin embargo, su capacidad de recombinación podría ser un importante impedimento en el desarrollo de vacunas humanas. También se han desarrollado vacunas inactivadas con la glucoproteína S, pero algunas vacunas frente a coronavirus felinos han demostrado no tan sólo no ser eficaces, sino inducir una potenciación mediada por anticuerpos del proceso infeccioso cuando los animales vacunados son infectados por coronavirus⁴⁵⁻⁴⁷.

Predicciones de futuro

Un último aspecto a considerar es el significado que pueda tener el final de la epidemia. ¿Estamos realmente ante un episodio definitivamente cerrado o va a reaparecer al cabo de unos meses?

La respuesta a esta pregunta no puede darse con lo que conocemos del SRAG-CoV, ya que se trata de un agente emergente y, como se ha señalado, no queda claro cuál es su reservorio. Los coronavirus infectan tanto a humanos como a animales, y es lógico considerar que el SRAG estaría relacionado con la emergencia de un nuevo coronavirus de origen animal que hubiera adquirido la capacidad de infectar al hombre. En el mes de mayo se detectaron, en los mercados de animales salvajes de Guandong, 6 civetas, un perro mapache y un tejón⁴⁸, mamíferos que constituyen una delicia culinaria en la región, infectados por un virus similar al SRAG-CoV y que era neutralizado, en cultivo celular, por el suero de los pacientes afectados de SRAG. Otro dato a destacar es que de los 23 primeros casos de SRAG en Guandong, en noviembre de 2002, el 39% eran trabajadores de los mercados de animales salvajes. Se desconoce si estos animales son un auténtico reservorio o bien si se han infectado a partir de un reservorio animal desconocido o incluso a partir del hombre. Otros aspectos a considerar son si la probable transmisión a partir del animal ha sido un hecho aislado y, en el caso de existir un reservorio, si al adaptarse al hombre ha perdido la capacidad de infectarlo.

Adicionalmente, gran parte de los actuales interrogantes sobre la historia natural de la infección, como la existencia de portadores, el espectro clínico o la amplitud de los períodos de transmisibilidad, tan sólo podrán contestarse cuando se disponga de una técnica de diagnóstico altamente sensible.

En caso de demostrarse el carácter estacional del SRAG-CoV en el próximo otoño e invierno, en plena epidemia gripal, la actual definición del SRAG en ausencia de una técnica diagnóstica precoz complicaría extraordinariamente la adopción de las medidas de salud pública dirigidas al control del nuevo brote epidémico. Además, hay que tener en cuenta que los criterios epidemiológicos establecidos en la actual definición del SRAG serían muy difíciles de mantener en esta hipotética situación.

Por el momento, lo que sí sabemos es que tanto la existencia de un reservorio animal como la falta de una vacuna que proteja al hombre son elementos que irían claramente en contra de que la enfermedad pueda erradicarse⁴⁹, es decir, interrumpir de manera permanente su transmisión. Por ello, lo más sensato parece que es continuar con la colaboración internacional de los servicios de salud pública para vigilar la evolución de la enfermedad y proseguir las investigaciones, tanto sobre posibles vacunas como sobre aspectos diagnósticos, clínicos y terapéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Salleras L. Síndrome respiratorio agudo grave. Una nueva enfermedad infecciosa. *Med Clin (Barc)* 2003;120:619-21.
- Pumarola T, Domínguez A. Síndrome respiratorio agudo grave. *Med Clin (Barc)* 2003;120:626-9.
- Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
- 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;348:1953-66.
- 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;348:1967-76.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394-9.
- Marra MA, Jone SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399-404.
- Fouchier RAM, Kuiken T, Schutten M, Amerongen G, Doornum GJJ, Hoogen BG, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423:240.
- Holmes KV. Coronaviruses. En: Krieger DM, Howley DM, editors. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p. 1187-203.
- Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:166-72.
- Kuo L, Godeke GJ, Raamsman MJ, Masters PS, Rottier PJ. Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: crossing the host cell species barrier. *J Virol* 2000;74:1393-406.
- Sánchez CM, Izeta A, Sánchez-Morgado JM, Alonso S, Solá I, Balasch M, et al. Targeted recombination demonstrates that the spike gene of transmissible gastroenteritis coronavirus is a determinant of its enteric tropism and virulence. *J Virol* 1999;73:7607-18.
- Phillips JJ, Chua MM, Lavi E, Weiss SRJ. Pathogenesis of chimeric MHV4/MHV-A59 recombinant viruses: the murine coronavirus spike protein is a major determinant of neurovirulence. *J Virol* 1999;73:7752-60.
- Bergmann CC, Yao Q, Lin M, Stohlman SA. The JHM strain of mouse hepatitis virus induces a spike protein-specific Db-restricted cytotoxic T cell response. *J Gen Virol* 1996;77:315-25.
- Ruan YJ, Wei CL, Ee LA, Vega VB, Thoreau H, Yun STS, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003;361:1779-85.
- World Health Organization. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO Laboratory network. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html
- World Health Organization. Case definitions for surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/print.html>
- World Health Organization. Epidemic curves-Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/epidemiccurve/en/print.html>
- Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *Can Med Assoc J* 2003;168:1245-51.
- CDC. Update: Severe acute respiratory syndrome-Toronto, Canada 2003. *MMWR* 2003;55:547-50.
- Li TS, Buckley TA, Yap FH, Sung JJ, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003;361:1386.
- Rainer TH, Cameron PD, Smith DV, 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.
- 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.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.
- Lee N, Lui 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;348:1986-94.
- Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, por el HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.
- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. Cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
- Hon KL, Leung TF, 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.
- Reilly B, Van Herp M, Sermand D, Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *N Engl J Med* 2003;348:1951-2.
- World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): laboratory diagnostic tests. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/print.html>
- World Health Organization. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/print.html>
- World Health Organization. Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnostic tests. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/sampling/en/print.html>
- World Health Organization. WHO biosafety guidelines for handling of SARS specimens. Disponible en: http://www.who.int/csr/sars/biosafety_2003_04_25/en/print.html
- Cinatti J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycirrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003;361:2045-6.
- Poutanen SN, 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.
- Drazen JM. Case clusters of the severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:e6-7.
- WHO. SARS outbreak in the Philippines. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78: 189-96.
- CDC. Update: Severe acute respiratory syndrome United States. *MMWR* 2003;52:525-6.
- Seto WH, Yung RWH, Ching TY, Ho TK, Ho LM, Peiris JSM. Effectiveness of precaution against droplet and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
- Treanor JJ. Influenza virus. En: Mandell JE, Nennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5.ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 1823-49.
- Chin J, editor. *Control of communicable diseases manual*. 17.ª ed. Washington: American Public Health Association, 2000.
- Ladman BS, Pope CR, Ziegler AF, Swieczkowski T, Callahan CJ, Davison S, et al. Protection of chickens after live and inactivated virus vaccination against challenge with nephropathogenic infectious bronchitis at hatch. *Avian Dis* 2002;46:938-44.
- Ignjatovic J, Galli L. The S1 glycoprotein but not the N or M proteins of avian infectious bronchitis virus induces protection in vaccinated chickens. *Arch Virol* 1994;138:117-34.
- Fehr D, Holzner E, Bolla S, Hauser B, Herrewegh AA, Horzinek MC, et al. Placebo-controlled evaluation of a modified live virus vaccine against feline infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine* 1997;15:1101-9.
- Corapi WV, Dartel RJ, Audonnet JC, Chappuis GE. Localization of antigenic sites of the S glycoprotein of feline infectious peritonitis virus involved in neutralization and antibody-dependent enhancement. *J Virol* 1995;69:2858-62.
- Olsen CW. A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination [review]. *Vet Microbiol* 1993;36:1-37.
- World Health Organization. Update 64-Situation in Toronto, detection of SARS-line virus in wild animals. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2003_05_23/en/print.html
- WHO. Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated? Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2003_06_19/en/print.html