

El síndrome respiratorio agudo severo

M. G. Madariaga^a y E. Gotuzzo^b

^aInfectious Disease and Epidemiology Associates. University of Nebraska Medical Center. Omaha. EE.UU.

^bInstituto de Medicina Tropical. Alexander Von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú.

Etiología

Un nuevo coronavirus ha sido identificado como el organismo etiológico del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS)¹. La secuencia genómica del virus consiste de 29.727 nucleótidos poliadenilados de ARN con 41% de residuos de guanosina o citosina².

Los coronavirus se dividen en 3 grupos antigénicos: I, II y III capaces de causar enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas o hepáticas en porcinos, aves y roedores. Dos coronavirus son capaces de causar resfriado común y neumonía en humanos: el coronavirus humano 229E del grupo I y el OC43 del grupo II. El coronavirus asociado al SRAS es un virus distinto que no pertenece a ninguno de los grupos antes mencionados y que se ubica genéticamente entre los grupos I y II¹.

Epidemiología

La actual epidemia de SRAS se inició a finales del 2002 en la provincia de Guangdong al sur de China y se diseminó a numerosos países del sudeste asiático y a otras regiones del mundo. Sin embargo, sólo ciertas áreas tuvieron transmisión documentada de SRAS en la comunidad: la República de China (incluyendo Hong Kong), Hanoi en Vietnam, Singapur y Toronto en Canadá³. Aunque la epidemia se autolimitó y se controló a partir de agosto de 2003, por lo menos un nuevo caso ha sido reportado en diciembre de 2003 y se teme la reaparición de la enfermedad.

Los primeros 10 casos descritos en Hong Kong⁴ y en Toronto alertaron sobre el potencial altamente contagioso (aunque no uniforme) de la enfermedad y el elevado riesgo entre el personal de salud que no usa medidas de precaución adecuadas⁵. La información epidemiológica disponible sugiere que la transmisión es debida a gotas o por medio de fomites⁶. La posibilidad de transmisión por aerosol no ha podido ser totalmente descartada y ha sido defendida por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos⁷.

La enfermedad varía desde una condición respiratoria benigna hasta casos letales. La tasa de mortalidad es alrededor del 4% al 10% a nivel mundial. La enfermedad más grave parece estar asociada con la presencia de enfermedades crónicas y con avanzada edad^{6,8}.

Definición de síndrome respiratorio agudo severo

La definición de SRAS proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido revisada el 1 de mayo de 2003⁹ y se describe en la tabla 1. Dicha definición propuesta por el CDC ha sufrido numerosas modificaciones. La última revisión se efectuó el 12 de diciembre de 2003 y se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio³, tal como se muestra en la tabla 2.

Presentación clínica y diagnóstico

El periodo de incubación del virus del SRAS varía entre dos y 16 días¹. Las manifestaciones prodrómicas de la enfermedad son fiebre (74%), cefalea, malestar y mialgias (52%)¹⁰. Dependiendo del modo de transmisión, otro síntoma inicial común es la diarrea¹¹. Las manifestaciones floridas de la enfermedad incluyen fiebre (100%), escalofríos y temblor (73%), tos seca (69%), cefalea (55%), mialgias (49%), mareo (42%) y disnea (42%)¹⁰. Otras manifestaciones menos comunes incluyen: odinofagia (23%)⁴, náuseas y vómitos (20%), dolor de pecho, diarrea y rinorrea^{4,10}.

Los signos hallados en pacientes con SRAS incluyen fiebre, taquicardia (46%) y estertores en las bases de los pulmones (26%)^{12,13}. Erupciones cutáneas, linfadenopatía, manifestaciones neurológicas y otras manifestaciones gastrointestinales diferentes de diarrea no han sido descritas en el SRAS¹¹.

TABLA 1
Definición de síndrome respiratorio agudo severo por la OMS*

Casos sospechosos

- Fiebre más de 38° C
- Tos o dificultad para respirar
- Contacto con una persona con SRAS, o historia de viaje, o residencia en un área con transmisión local de SRAS (cualquiera de ellos dentro de los 10 días anteriores al inicio del síndrome)
- Muerte por enfermedad respiratoria aguda (sin necropsia)
- Contacto con una persona con SRAS, o historia de viaje, o residencia en un área con transmisión local de SRAS (cualquiera de ellos dentro de los 10 días anteriores al inicio del síndrome)

Casos probables

- Un caso sospechoso con evidencia radiográfica de neumonía o síndrome de dificultad respiratoria severa
- Un caso sospechoso con un resultado de laboratorio positivo para coronavirus asociado al SRAS
- Un caso sospechoso cuya autopsia muestra evidencia del síndrome de dificultad respiratoria severa sin causa aparente

Correspondencia: M. G. Madariaga.
Infectious Disease and Epidemiology Associates.
University of Nebraska Medical Center.
4239 Farnam Street, suite 710.
Omaha, NE 68131.

Aceptado para su publicación el 4 de marzo de 2004.

* Los casos se consideran después del 1 de noviembre de 2002.

TABLA 2
**Definición de síndrome respiratorio agudo
severo por el CDC**

Casos de SRAS en investigación o RUI

RUI1

Casos clínicos compatibles con SRAS (enfermedad respiratoria caracterizada por fiebre mayor de 38° C y uno o más hallazgos respiratorios: tos, disnea, hipoxia), pero en ausencia de contacto epidemiológico

RUI2

Casos clínicos compatibles con SRAS y presencia de contacto epidemiológico (evidencia de viaje o residencia en un área de transmisión local de SRAS, o contacto con un caso compatible con SRAS)

RUI3

Como RUI2, pero los casos presentan adicionalmente evidencia clínica, radiológica o anatomopatológica del síndrome de dificultad respiratoria

RUI4

Como RUI2, pero con evidencia de contacto con un caso confirmado de SRAS

Casos confirmados de SRAS

Casos clínicos y epidemiológicamente compatibles que además han sido confirmados en laboratorio

RUI: *report under investigation*; SRAS: síndrome respiratorio agudo severo.

Los pacientes con SRAS pueden presentarse con leucocitosis moderada o leucopenia, linfopenia y trombocitopenia^{4,10,12}.

Anormalidades bioquímicas reportadas incluyen: elevación de las transaminasas¹², hipocalcemia (70%), hipomagnesemia (57%), hipofosfatemia (53%), hipokalemia (43%)¹⁰, elevación de lactatodeshidrogenasa (71%) y creatininkinasa (32%).

Las pruebas de laboratorio que se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico de SRAS incluyen: medición de anticuerpos (por ELISA o inmunofluorescencia indirecta), proteína C reactiva (PCR) y cultivos celulares¹⁴. Los tres métodos mencionados pueden ser utilizados con muestras de sangre. Otras muestras, incluyendo secreciones respiratorias o heces (además de sangre), pueden ser empleadas para hacer PCR o cultivo celular^{3,15}.

Los hallazgos morfológicos en necropsias muestran epitelio bronquial denudado, metaplasia escamosa, abundantes macrófagos y hemofagocitosis. El infiltrado inflamatorio afecta tanto al espacio alveolar como al intersticio pulmonar y los neumocitos tienen abundante citoplasma de aspecto granular. Puede haber evidencia de sobreinfección bacteriana¹⁶.

La radiografía de tórax puede ser normal al inicio de la enfermedad hasta en un 22% de los casos. Los hallazgos radiológicos, si es que están presentes, son inespecíficos e incluyen infiltrados uni o bilaterales con apariencia de consolidación o de aspecto nodular pobremente definido. La presencia de cavitaciones, linfadenopatía o derrames pleurales argumentan en contra del diagnóstico del SRAS¹⁷. Los casos letales pueden evolucionar a infiltrados bilaterales compatibles con el SRAS³.

Curso de la enfermedad

En la primera semana el virus se replica sustancialmente y se manifiesta con fiebre y mialgia, seguidos

de algunos días de alivio. En la segunda semana aparece fiebre, hipoxia y diarrea. En este período pueden notarse cambios radiográficos, mientras que la carga vírica disminuye concomitantemente con la aparición de IgG. En algunos casos la enfermedad progresa y puede ser letal (hasta en el 4% de los casos). En estos casos la carga vírica continúa disminuyendo y el proceso es más bien mediado por una respuesta inmuno-lógica exagerada del huésped¹⁷.

Manejo y tratamiento

Las siguientes recomendaciones han sido sugeridas para el manejo de casos de SRAS¹⁸:

1) Personas expuestas a SRAS que se encuentran asintomáticas y no requieren de ningún tipo de aislamiento, pero deben contactar los servicios de salud si desarrollan fiebre o manifestaciones respiratorias en los 10 días siguientes a la exposición.

2) Personas expuestas a SRAS que presentan fiebre o síntomas respiratorios deben ser puestas en aislamiento. Mientras permanecen en sus casas deben adoptar estricto lavado de manos, uso de guantes desechables, uso de máscara quirúrgica y evitar el uso compartido de utensilios de higiene o cubiertos^{5,19}. Si las personas expuestas no satisfacen los criterios de SRAS después de 72 horas de haber sido puestas en aislamiento, las precauciones pueden discontinuarse.

Las personas que satisfacen los criterios de SRAS deben ser mantenidas en aislamiento. Sólo deben hospitalizarse aquéllas cuya condición clínica lo requiera.

El tratamiento de SRAS incluye:

1) Tratamiento antibacteriano con una quinolona o una combinación de un betalactam con un macrólido, mientras se descarta que se trate de un proceso bacteriano.

2) Tratamiento antivírico con rivabirina y esteroides en casos de enfermedad severa. En ambos casos la recomendación es empírica¹³.

3) Ventilación mecánica si la saturación es menor de 96% mientras el paciente recibe 6 l/min de oxígeno o si tiene otras indicaciones de insuficiencia respiratoria. El uso de inhibidores de la neuroaminidasa, frecuentemente empleados contra la *influenza A* y *B* no ha demostrado ningún beneficio en pacientes con SRAS¹³.

Prevención

Los pacientes hospitalizados deben ser colocados en cuartos privados con presión negativa (si es posible). Se deben tomar medidas de aislamiento respiratorio y de contacto¹⁴, es decir, uso de máscaras o respiradores N-95 o FFP2 y uso de guantes, mandiles desechables, botas y gorros para prevenir contacto con secreciones infecciosas.

Otras medidas de importancia son limitar el número de visitas al máximo, separar a los trabajadores de salud que han tenido contacto con SRAS para evitar mayor diseminación de la enfermedad, evitar en lo posible el transporte de los pacientes fuera de sus habitaciones privadas y usar desinfectantes para limpiar superficies contaminadas y equipos de material médico^{13,20}.

Conclusión

Más de 8.000 casos de SARS, incluyendo más de 700 decesos en cerca de 30 países, han sido reportados en 2003. Aunque la enfermedad se controló a fines del mismo año, reportes de nuevos casos sospechosos la han puesto nuevamente «sobre el tapete» y alertan sobre el peligro de su reaparición y diseminación. Está todavía por definirse con precisión el mecanismo de transmisión de la enfermedad, su súbita aparición como patógeno humano, el mejor método de tratamiento y la posibilidad de una vacuna que pudiera contribuir a controlar la epidemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(20):1967-76.
2. 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(5624):1394-9.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim U.S. Case Definition of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefiniton.htm>
4. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348(20):1977-85.
5. Masur H, Emanuel E, Lane HC. Severe Acute Respiratory Syndrome: Providing Care in the Face of Uncertainty. *JAMA* 2003;289(21):2861-3.
6. World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
7. Anónimo. An appropriate response to SARS. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(5):259.
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(9371):1761-6.
9. World Health Organization. Case Definitions for Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>
10. 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(21):2801-9.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Update: severe acute respiratory syndrome-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(18):411-3.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(12):255-6.
13. World Health Organization. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/#lab>
14. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361: 1773-8.
15. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361:1767-72.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Domestic Infection Control Guidance in the Health-Care and Community Setting for Patients with Suspected SARS. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Infection Control Precautions for Patients with Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Close Contacts in Households. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic-closecontacts.htm>
18. Tomlinson B, Cockram C. SARS: experience at Prince of Wales Hospital, Hong Kong. *Lancet* 2003;361(9368):1486-7.
19. 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(9368):1519-20.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Cleaning and Disinfection of the SARS Patient Environment. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/cleaningpatientenviro.htm>