

Síndrome respiratorio agudo severo

Elba Wu H.¹

Resumen

El objetivo de este artículo es revisar la historia y resaltar la epidemiología, etiología, presentación clínica y manejo del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). El SARS es una enfermedad infecciosa aguda transmisible producida por un agente totalmente nuevo para el ser humano, un coronavirus (SARS-CoV). Iniciada en China, se ha diseminado en pocas semanas a varios otros países del mundo con miles de casos y cientos de muertes, con una letalidad global de casi el 10%. Por ello, la OMS ha declarado a esta enfermedad como de notificación inmediata a dicho organismo y ha instaurado una serie de medidas para contener/evitar su diseminación global y a nivel hospitalario y extra-hospitalario. El diagnóstico de esta enfermedad inicialmente es epidemiológico y clínico: aparición dentro de 10 días del antecedente epidemiológico (contacto estrecho con una persona sospechosa o con probable SARS; viaje a un área con transmisión reciente o actual de SARS) de un cuadro con una fase febril inicial, semejante a un cuadro gripeal, y una fase respiratoria posterior, que puede llevar a insuficiencia respiratoria severa; en esta fase destaca lo pobre del examen físico pulmonar en contraste con la gran cantidad de imágenes radiológicas; otros hallazgos son leucopenia con linfopenia y disminución de plaquetas; aumento de dehidrogenasa láctica, creatinfosfoquinasa y alanino-aminotransferasa, y algunas alteraciones de la coagulación. El diagnóstico de infección por SARS-CoV puede ser confirmado con RT-PCR y detección de anticuerpos. El manejo, empírico, ha contemplado antivirales (oseltamivir, ribavirina) y corticoides, con respuestas variables. *Comentarios:* el SARS ha sido una enfermedad severa, pero que ha dejado muchas enseñanzas, y también pérdidas, a nivel mundial.

(**Palabras clave:** Síndrome Respiratorio Agudo Severo, SARS, coronavirus, virus).

Rev Chil Pediatr 74 (4); 355-365, 2003

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

The objective of this paper is to review the history, epidemiology, aetiology, clinical presentation and management of SARS. SARS is a transmissible acute infectious disease produced by a corona virus totally new to humans (SARS-CoV). The disease appeared in China and from there disseminated in a few weeks to several areas of the world, causing thousands of cases and hundreds of deaths, with a total mortality of almost 10%. For this reason the WHO ordered the immediate notification of cases and the implementation of measures to contain or prevent the global, local and intra-hospital transmission. Initially the disease was epidemiological and clinical; appearance within

1. Médico, Pediatra Infectólogo, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina Occidente. Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 19 de junio de 2003, devuelto para corregir el 24 de julio de 2003, segunda versión 4 de agosto de 2003, aprobado para publicación 8 de agosto de 2003.

10 days of an epidemiological risk factor, close contact with a person with suspected or possible SARS, travel to an area affected, and clinically a flu-like disease with fever followed by a respiratory phase that can be complicated by severe respiratory failure. In this phase it is noteworthy the absence of pulmonary signs and florid radiographic changes. Leucopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, elevation of LDH, creatine-kinase and alanine aminotransferase as well as disturbances in coagulation can be seen. The diagnosis of SARS-CoV is confirmed by RT-PCR and antibody detection. Its management is empirical and consists in the use of anti-virals, oseltamivir, ribavirin and steroids, with varying results. Commentary: SARS is a severe disease that has given the world's population several lessons and losses.

(Key words: Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS, coronavirus, virus).

Rev Chil Pediatr 74 (4); 355-365, 2003

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS = Severe Acute Respiratory Syndrome) es un cuadro de neumonía atípica que recibió este nombre por sus características clínicas y evolutivas y que ha sido descrito en pacientes de Asia, Norte América y Europa.

El Dr. Carlo Urbani, epidemiólogo de la OMS, fue quien a fines de Febrero del 2003 dio la alerta acerca de la aparición de esta nueva forma de neumonía severa en un hospital de Hanoi, pero esta enfermedad ya se habría iniciado en Noviembre del 2002 en Guangdong, China, y desde allí se habría producido la diseminación a través de viajeros internacionales llegando a constituir así un "brote multinacional", con potencial pandémico.

Para el control del SARS, enfermedad nueva, severa, rápidamente transmisible, capaz incluso de presentarse en agrupaciones, la OMS ha establecido a partir del 1º de Febrero del 2003 una serie de medidas a nivel mundial para captar a los enfermos y evitar la diseminación de la enfermedad. Para la captación de pacientes, esta enfermedad ha sido declarada de notificación inmediata a la OMS. Para evitar su diseminación a nivel mundial, la OMS ha implementado una serie de medidas de emergencia aplicables a nivel general, a nivel de viajeros y a nivel hospitalario.

Desde el 1º de noviembre del 2002, fecha de inicio de la vigilancia para captar enfermos, hasta mediados de julio 11 del 2003, fecha del último boletín emitido por la OMS, se han reportado a esta entidad, desde 32 lugares del mundo, 8 437 casos sospechosos y/o probables, con 813 muertos, lo que da una letalidad global de casi el

10%. La mayor parte de los casos corresponden a China continental, incluyendo Hong-Kong, con más de 7 000 casos, y Taiwan, con 671 casos. Fuera de China, los países más afectados han sido Canadá (250 casos), especialmente Toronto, y Singapore (200 casos); Canadá lo ha sido en dos oportunidades. En Junio se produjo una tendencia a la contención de la epidemia y los últimos casos probables fueron reportados a la OMS a fines de Junio desde China y a comienzos de Julio desde Canadá.

Para el reporte a la OMS se ha usado la definición dada por esa entidad para caso, o variaciones específicas de los países (ej. la de EE.UU.), definiciones que han sufrido algunas modificaciones por mejor conocimiento de la enfermedad e implementación de métodos para su diagnóstico específico. De acuerdo a la definición original de la OMS un caso sospechoso de SARS es definido como fiebre documentada ($t^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$), síntomas del tracto respiratorio inferior, y antecedentes de contacto con una persona que se cree tuvo SARS o de historia de un viaje a un área de transmisión documentada de esta enfermedad. Un caso probable es un caso sospechoso con hallazgos radiográficos de neumonía, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) o una enfermedad respiratoria inexplicada que lleva a la muerte, con hallazgos de autopsia de SDRA sin causa identificable.

El modo de presentación y de diseminación de esta enfermedad, planteó una etiología infecciosa, muy probablemente viral, por un agente nuevo para el ser humano. Se vio, además, que el agente presentaba una rápida transmisión no sólo a contactos

estrechos del grupo familiar, sino que también a nivel nosocomial, llegando a ser del 30-60% en el personal de salud. En Singapore algunos casos se comportaron como superdiseminadores, es decir infectaron a más de 10 personas entre personal de salud, familiares y contactos sociales.

La etiología viral fue confirmada con el aislamiento en muestras de pacientes de un virus, un coronavirus (tabla 1, figura 1). La cepa de este nuevo coronavirus (SARS-CoV) fue denominada cepa Urbani en honor al Dr. Carlos Urbani quien falleció víctima de ella a fines de Marzo de este año. El aislamiento de este nuevo virus en cultivos de células ha facilitado su estudio y la obtención de métodos de diagnóstico específico (PCR, serología, etc). Además, pudiera ayudar a la obtención en un futuro de terapias específicas y de vacunas.

Este nuevo coronavirus ha resultado ser diferente en una serie de hechos a los coronavirus que normalmente infectan al ser humano (tabla 2). El SARS-CoV pierde su infectividad al ser expuesto a desinfectantes habituales. La secuencia genética del SARS-CoV ha sido determinada en forma completa y su análisis ha demostrado que este virus es filogenéticamente distinto a los otros coronavirus caracterizados hasta ahora. Aunque los primeros estudios no apoyaban evidencias que este nuevo coronavirus hubiera derivado de otros virus conocidos o que tuviera un potencial origen animal, en mayo surgieron evidencias que hurones, mapaches y tejones, animales exóticos de consumo alimentario en China, pudieran haber sido la fuente de contagio de este nuevo virus, ya que en ellos se aisló un coronavirus casi idéntico (99%) al del SARS-CoV, sin embargo, se desconoce si ellos son reservorios o transmisores del virus.

La relación etiológica del SARS con este nuevo coronavirus ha sido demostrada mediante su aislamiento en muestras de secreciones respiratorias, de tejido pulmonar, u otras, de pacientes con SARS provenientes de distintas partes del mundo y con la demostración de anticuerpos (Acs) contra él en los sueros de la fase de convalecencia de estos pacientes. La típica estructura como corona de este nuevo virus ha sido identificada por microscopía electrónica (ME) en cultivo de células inoculadas con muestras de pacientes y directamente en muestras clínicas (figura 2). El análisis genético de

Tabla 1. Coronavirus

Orden	<i>Nidoviridae</i>
Familia	<i>Coronaviridae</i>
Género	<i>Coronavirus</i>
Ubicuos:	Infectan animales (porcinos, ganado, perros, gatos, aves) y seres humanos
	Mayoría son especie específicos
	2 serogrupos humanos
¿Nº serotipos?	Cambios antigenéticos frecuentes
Virión:	Núcleo: cápsula helicoidal con ARN monotípico Envoltura (forma corona): glicoproteínas S (adsorción, fusión) y M, (yemación); HA (sólo serogrupo 2)
Multiplicación	en el citoplasma de las células

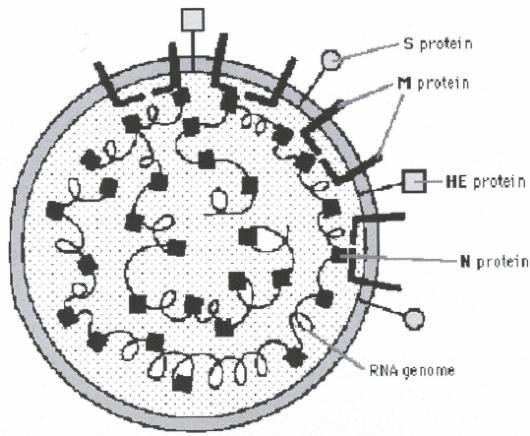


Figura 1. Representación esquemática de un coronavirus.

los coronavirus aislados de pacientes provenientes de diferentes lugares ha demostrado que se trata del mismo agente. Además, la inoculación en monos del SARS-CoV obtenido de cultivos celulares, causó en ellos enfermedad respiratoria inferior, indujo respuesta de anticuerpos, y el virus pudo ser aislado de ellos, cumpliéndose así los postulados de Koch. Sin embargo, se piensa que el daño pulmonar no sería un efecto directo del virus, sino más bien un efecto indirecto mediado por citoquinas u otros factores inducidos por una infección

viral proximal. Avalaría esta hipótesis la no detección de antígenos del SARS-CoV en los tejidos pulmonares de pacientes y la respuesta de algunos pacientes al uso de corticoides.

El principal modo de transmisión de este virus sería por contacto directo con el material infeccioso presente en las secreciones respiratorias en altas concentraciones, ya sea por transmisión a través de gotitas, de

Tabla 2. Características de los coronavirus humanos habituales y del nuevo coronavirus

	Coronavirus humanos habituales	SARS-CoV
Aislamiento en cultivos de células	Excepcional	Sí, en células VERO
Cambios genéticos	Frecuentes	¿Más estables?
Tipos de infecciones en humanos	IRAs altas (30% resfíos y otros) Poco frecuente: - IRAs bajas en niños y adultos reclutas, inmunocomprometidos - enterocolitis necrosante en RN - inf. Entéricas en lactantes > 12 ms - ¿complicaciones neurológicas?	IRAs bajas severas Otras presentaciones posibles: - Cuadros febriles - Cuadros respiratorios suaves - ¿Infecciones asintomáticas?
Reinfecciones	Comunes	Describas
Transmisión	Secreciones respiratorias (gotitas y aerolizadas), manos contaminadas, fomites	Secreciones respiratorias (gotitas y aerolizadas), manos contaminadas, fomites, deposiciones, orina?
Duración en condiciones ambientales	Hasta 3 horas en superficies secas Hasta 6 días en suspensión	En deposiciones y orina hasta 2 días; en deposiciones diarreas hasta 4 días
Células sinciales en tejidos humanos infectados	NO	Presencia de algunas

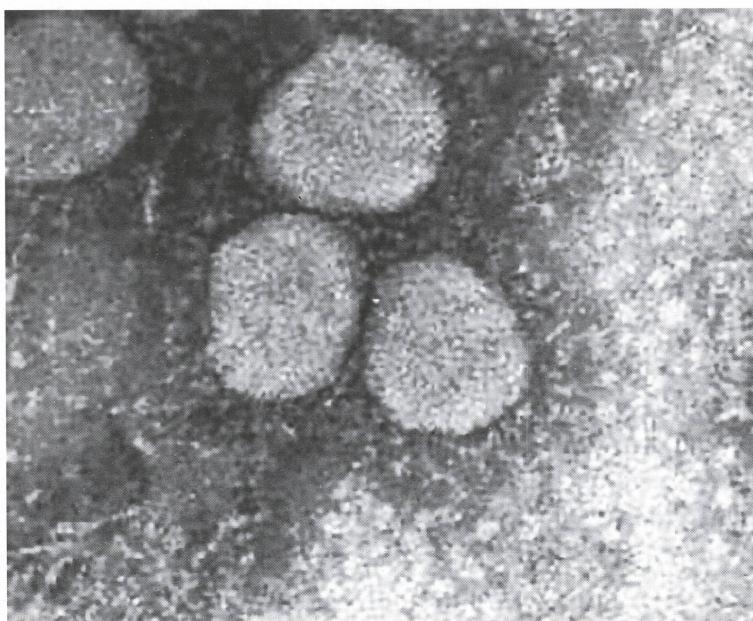


Figura 2. Imagen a ME (tinción negativa) de partículas virales de coronavirus aislado en cultivo de células de un paciente con SARS.

manos contaminadas con material infeccioso, o de fomites. Sin embargo, no es posible descartar la diseminación indirecta a través de gotitas aerolizadas, o la diseminación por otros modos de transmisión (se elimina por deposiciones y orina, aunque, en menor cantidad).

Los más afectados han sido adultos, entre los 25-70 años, previamente sanos; en adolescentes y niños ≤ 15 años se han reportado pocos casos.

Hasta el momento el diagnóstico del SARS es un diagnóstico clínico y epidemiológico que debe ser confirmado con exámenes específicos de laboratorio. La duración del período de incubación varía entre 1 a 10-15 días, siendo lo usual 2 a 7, la del período prodromico o fase febril es de 3 a 7 días y la del período de estado, es variable.

Los síntomas iniciales, inespecíficos, se inician dentro de 10 días (hasta 15 días) de contacto con un caso sospechoso o probable de SARS o de haber efectuado algún viaje a un área (o residir en ella) con transmisión actual o reciente de SARS. La fiebre de más de 24 horas y mayor de 38° C, es a menudo alta (hasta 40° C), y se acompaña de calofríos y rigor; cefalea, malestar y mialgias y, en algunas personas, síntomas respiratorios leves. Otras manifestaciones son anorexia, fatiga, mareos, odinofagia, náuseas y vómitos. El examen físico es generalmente normal. En unos pocos casos se ha detectado hipotermia. El rigor, que es una sensación muy intensa de frío acompañada de rigidez del cuerpo, podría representar la fase virémica.

La fase respiratoria se inicia con tos seca, no productiva, y disnea, que se acompaña o lleva a hipoxemia; la hipoxemia puede ser severa y con rápida instalación de falla respiratoria. En 10 a > 20% de los casos es necesario el uso de ventilación mecánica. Otras manifestaciones son diarrea, dolor torácico, dolor abdominal, sudoración nocturna. El examen físico es normal o con alteraciones mínimas; además de la hipoxemia, es posible encontrar respiración acortada, ruidos o roncus, especialmente en la base pulmonar. Contrastla la pobreza de los hallazgos del examen pulmonar con los muchos hallazgos en la radiología. El resto del examen físico generalmente es normal.

En la tabla 3 se señalan los exámenes a tomar a pacientes con sospecha de SARS. Inicialmente el recuento total de GB está

normal o disminuido, con linfopenia. En la cumbre de la enfermedad respiratoria, cerca del 50% de los pacientes tiene leucopenia y trombocitopenia o plaquetas en valores normales bajos (50 000-150 000/ μ L). Al inicio de la fase respiratoria los niveles de creatinfosfoquininas (CPK) y de transaminasas hepáticas, especialmente la alanino-amino-transferasa, están elevados (CPK tan altas como 3 000 UI/L y transaminasas 2 a 6 veces los valores normales superiores). También se han encontrado alteraciones de las pruebas de coagulación (TTPK, aumento de D-dímeros) y alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hipokalemia leves). En la mayoría de los pacientes no ha habido compromiso renal.

Los síntomas comúnmente reportados por pacientes con SARS y las alteraciones de laboratorio más frecuentes encontradas, se señalan en la tabla 4.

La Rx de tórax puede ser normal durante el período febril o en toda la enfermedad. Sin embargo, en más del 80% y hasta en el 100% de los pacientes sospechosos/compatibles con SARS la fase respiratoria se caracteriza por presentar alteraciones radiológicas. Inicialmente hay un patrón reticular intersticial que puede ir a la normalización o, generalmente, progresar. Lo más frecuente de encontrar son las imágenes intersticiales condensantes que ocupan el espacio aéreo: el compromiso inicial focal unilateral, progrésa a infiltrados intersticiales condensantes

Tabla 3. Pruebas diagnósticas iniciales

- Hemograma con recuento de plaquetas
- VHS
- PCR
- Perfil bioquímico completo, incluidas todas las enzimas (hepáticas, DHL, CPK)
- Gases arteriales u oximetría
- Estudio bacteriológico: hemocultivos, Gram y cultivo de secreciones respiratorias
- Estudio virológico de secreciones respiratorias
- Estudio de otros agentes si fuera necesario o posible (ej Mycoplasmas, Legionella, otros)
- Muestras de sueros pareadas (al ingreso y a los 21 o más días)
- Estudio radiológico: Rx torax AP y Lateral; TAC si necesario
- Otros estudios que sean necesarios

Tabla 4. Síntomas comunes y hallazgos de laboratorio detectados en pacientes con SARS

Síntomas	Rango (%)	Examen Laboratorio	Rango (%)
Fiebre	94-100	Leucopenia	17-34
Tos	57-100	Linfopenia	54-89
Diseña	20-100	Plaquetas disminuidas	17-45
Calofríos/Rigor	44-90	DHL elevada	70-94
Mialgias	20-83	CPK elevada#	26-56
Malestar	45-70	ALT elevada	23-78
Cefalea	20-70		
Diarrea	10-67	TTPK prolongado > 38 seg	42,8
Anorexia	45-55	Hipokalemia	25,2
Mareos	30-43	Hiponatremia	20,3
Náuseas/vómitos	10-35		
Odinofagia	23-30		
Dolor torácico	30		
Sudoración nocturna	28		
Examen Físico			
Ruidos/ Roncus	38-90		
Hipoxia	60-83		
Respiración acortada	30-40		

Mediana 126 U/L; rango 29-4644

más generalizados, en manchas de mayor tamaño, multifocales, que llegan a comprometer varios lóbulos y a ambos pulmones, de ubicación especialmente periférica e inferiores; en algunos casos progres a opacificación difusa semejante a la del SDRA; en otros, estas imágenes dejan, después de la segunda semana, imágenes residuales reticulares sugerentes de inicio de una etapa fibrótica.

La TAC ha revelado opacidades que ocupan el espacio aéreo (opacidad en vidrio esmerilado, condensación focal con bronograma aéreo, condensación lobar o en manchas) e imágenes intersticiales (reticulares o difusas), localizadas predominantemente sub-pleurales y posteriores.

Para el diagnóstico específico del SARS se cuenta actualmente con detección de Acs, mediante las técnicas de ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI), detección del ácido nucleico del virus mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y detección del virus mediante su visualización por microscopía electrónica o aislandolo en cultivo de células Vero (tabla 5), pero para el estudio en clínica basta el examen serológico y la PCR.

El diagnóstico inicial de SARS, sigue siendo clínico-epidemiológico. Si bien las prue-

bas específicas de laboratorio pueden diagnosticar una infección SARS-CoV ya en la fase aguda, estas pruebas no la pueden descartar hasta que pase la fase de convalecencia: la ausencia de Acs SARS-CoV en un suero obtenido < 21 días después del inicio de la enfermedad, una prueba de PCR (-) o un cultivo (-) no excluyen el diagnóstico de infección por SARS-CoV.

La evolución de la enfermedad varía desde una enfermedad leve a la muerte. En el personal de salud y otros contactos estrechos de pacientes con SARS, se han presentado casos típicos, casos con sólo síntomas respiratorios leves y casos sólo con fiebre. La disponibilidad de exámenes de laboratorio específico permitirá conocer todo el espectro de la infección por SARS-CoV y si existen, además, infecciones asintomáticas.

En niños, la evolución de la enfermedad ha sido menos severa y menos agresiva y la resolución clínica y radiológica más rápida que en adolescentes y adultos; la presentación en ellos ha consistido en tos y descarga nasal, sin calofríos, rigor o mialgias y las alteraciones radiológicas han sido más leves; prácticamente no han requerido de O₂ suplementario. Al igual que en los mayores, los niños y adolescentes cursaron con linfopenia.

Tabla 5. Métodos de laboratorio para diagnóstico específico de SARS

Tipo exámenes:

- Detección de Acs específicos para el SARS-CoV:
 - IgM, IgA, Acs. totales
 - Mediante IFI o ELISA:
- Detección del ARN del SARS-CoV mediante RT-PCR
- Detección del virus mediante aislamiento viral, en células Vero, seguido de RT-PCR, o visualizándolo a ME

Tipo muestras:

- Secreciones respiratorias#, sangre, otras muestras para RT-PCR, aislamiento
- Suero (1 ó 2 muestras)
- Muestras de tejidos (biopsia, autopsia) para aislamiento, RT-PCR.

Tiempo de colección de muestras:

- Para aislamiento, RT-PCR: lo antes posible
- Para ACS: IgM, 1 en fase aguda;
 - Totales, 2 en fases aguda y convaleciente, o
 - 1 en fase convaleciente (> 21 días)

Interpretación resultados. Un resultado se considera positivo para SARS:

- Si es confirmado (+) por serología por 2 técnicas
- Si es confirmado (+) por RT-PCR en al menos 2 tipos de muestras clínicas o en el mismo tipo de muestra, pero obtenidas en diferentes tiempos, o en la muestra original el RT-PCR resulta nuevamente (+)
- Si se aíslla el SARS-CoV en cultivo de células, a partir de cualquier muestra, más confirmación por RT-PCR

#: Secreciones respiratorias obtenidas por tórrulas, aspirados, lavados, desgarros, lavado bronco-alveolar.

Se debe recordar que las muestras de los pacientes deben ser manejadas con extremas medidas de bio-seguridad.

Aplicando la definición de la OMS, que detecta los casos severos, la letalidad ha variado desde el 3% inicial, a casi un 10-15% en la actualidad. Sin embargo, esta letalidad no es pareja, y hay factores predictivos de una evolución desfavorable: edad avanzada, valor muy elevado de la DHL (que podría indicar un daño pulmonar muy extenso), y recuento aumentado de neutrófilos, por sobre el límite superior para la edad. En personas de edad (> 60 años) la letalidad ha llegado a más del 40-50%; en menores de esa edad, en cambio es de menos del 15%. En aquellos casos que han muerto, el fallecimiento ha ocurrido generalmente por insuficiencia respiratoria progresiva.

En anatomía patológica el aspecto externo es de pulmones extensamente condensados. La histopatología muestra un daño alveolar difuso con varios niveles de progresión y severidad, llegando incluso al SDRA. En la fase temprana hay edema pulmonar

con formación de membrana hialina; en la fase organizativa hay focos con restos inflamatorios necróticos en las pequeñas vías aéreas o con tejido fibro-mixoide en el espacio alveolar, un hallazgo consistente con la fase temprana de organización de la neumonía progresiva. En algunos pacientes se ha encontrado neumocitos vacuolados, con forma de sincicios multinucleados, pero sin inclusiones, y descamación de neumocitos hacia los espacios alveolares.

En el manejo de los casos de SARS hay que optimizar las medidas de soporte (aporte de O₂ si hay hipoxemia, ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria severa, etc), tratar otras causas de posibles neumonías adquiridas en la comunidad de etiología desconocida (uso de antibióticos) y aplicar otras posibles terapias que pudieran ser útiles, incluyendo KNT respiratoria.

Hasta el momento el manejo de los pacientes con SARS ha sido empírico y el

tratamiento medicamentoso ha incluido, en la mayoría de ellos, agentes antivirales (oseltamivir o ribavirina oral o intravenosa) y esteroides orales o intravenosos, en altas dosis, indicados al inicio del cuadro en los pacientes más enfermos. Con esta terapia se ha visto disminución de la fiebre y mejoría de otros parámetros clínicos y de laboratorio. Sin embargo, actualmente se desconoce cual es el manejo más eficaz, ya que algunos pacientes tratados con antivirales y corticoides y que mejoraron inicialmente presentaron posteriormente fiebre recurrente, empeoramiento de las manifestaciones respiratorias, tanto clínicas como radiológicas, y aparición de otras complicaciones. También se ha postulado que podría ser útil el uso de inmunoglobulinas endovenosas e interferones.

A nivel hospitalario la OMS ha recomendado aislar a los casos sospechosos, observar y poner en cuarentena a los contactos, y adoptar medidas para proteger al personal de salud, a los otros pacientes y a los visitantes de los establecimientos asistenciales y así poder evitar/controlar la diseminación de la infección tanto en el nivel hospitalario como su diseminación extra-hospitalaria. Las medidas para prevenir la transmisión/disenminación del SARS a nivel hospitalario y su diseminación, contempla: aislamiento del paciente en piezas adecuadas para ello (en lo posible con presión negativa y evitando o limitando sus traslados), cuarentena de sus contactos, limpieza y desinfección estricta de superficies, adecuada disposición de los desechos y de la ropa, y evitar o limitar visitas. Los pacientes deben ser atendidos por un número limitado de personas de la salud y al atenderlos se debe aplicar las precauciones estándar (ej. lavado de manos), respiratorias (uso de respiradores N-95, que evitan transmisión por aerosoles) y de contacto (ej. delantales y guantes) y, hasta que se conozca más acerca de su transmisión, protección ocular. Debido al SARS se ha debido implementar nuevamente la medida de cuarentena en su sentido más estricto, y, toda persona que atienda a un paciente con SARS debe ser monitoreada acerca de la posible aparición de síntomas del SARS.

En relación a la prevención de la transmisión a nivel global, la OMS y los distintos países han implementado una serie de medidas para viajeros y medios de transporte, estudiantes, otras agrupaciones, etc.

COMENTARIOS

El SARS ha demostrado que el trabajo mancomunado de epidemiólogos, clínicos y científicos de todo el mundo logró en menos de 2 meses aislar un virus totalmente nuevo para el ser humano, secuenciarlo genéticamente, obtener herramientas de cómo detectar su infección, y evidenciar su posible relación con coronavirus de animales. Esta enfermedad ha demostrado al mundo la importancia de los medios actuales de comunicación en la posibilidad de tener una estadística diaria del número de casos a nivel global, la posibilidad de una rápida respuesta ante la notificación de casos, la posibilidad de una adecuada difusión y aplicación de las medidas de prevención. El SARS ha demostrado también que con el trabajo mancomunado de epidemiólogos, clínicos y científicos de todo el mundo más los medios de comunicación actuales y la cooperación de los gobiernos involucrados, se ha logrado en menos de 9 meses, desde su inicio, la contención de la epidemia a nivel global, habiéndose notificado el último caso de probable SARS a comienzos de julio, en Canadá. Así, ya a mediados de julio se habría llegado a la detención de la epidemia a nivel global: ¿gracias a las medidas epidemiológicas instauradas? o ¿es sólo por un término temporal, estacional, de los casos?. Sólo el tiempo lo dirá.

Sin embargo, el SARS no sólo ha significado enseñanzas, también ha significado grandes pérdidas en vidas y grandes pérdidas económicas para los países que la han sufrido. Por ello, se debe estar alerta a que no se repita.

La nueva clasificación del CDC, que se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, permitirá detectar no sólo a los casos severos sino que también a los moderados y suaves e incluso, posiblemente, a infecciones asintomáticas. Sin embargo, el reporte a la OMS contemplará sólo los casos severos, que son los compatibles con los casos reportados desde todos los otros lugares (ver Apéndice).

REFERENCIAS

- 1.- World Health Organisation (WHO): <http://www.who.int/csr/sars>
- Case Definitions for Surveillance of Severe Acute

- Respiratory Syndrome (SARS). Revised 2003, May 1.
- Cumulative Number of Reported Probable Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 2003, July 11.
 - First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network.
 - Use of laboratory methods for SARS diagnosis.
 - Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Laboratory Diagnostic Test.
 - Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnostic Tests.
 - Travel Recommendations Summary Table (31 May 2003) .
- 2.- Department of Health and Human Services, Center for Diseases Center and Prevention, MMWR: <http://www.cdc.gov/mmwr>.
- Updated: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome- Worldwide, 2003; 52: 550.
 - Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome, 2003; 52: 255-8.
 - Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Coronavirus Testing-United States, 2003; 52: 297-302.
 - Updated Interim U.S. Case Definition of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 2003; 52 April 29, and several posterior updates.
 - Infection Control Precautions and Exposure Management with Several Guidelines and Recommendations about Severe Acute Respiratory Syndrome, 2003; March, April, May, June.
 - Cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Cases Among Protected Health-Care Workers-Toronto, Canada, April 2003; May.
 - Severe Acute Respiratory Syndrome -Singapore 2003; 52. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome-Toronto, Canada, 2003; 52: 547-50.
- 3.- Bonn D: Wild Animals Could Be Souce of SARS. Lancet, 2003, 3: 395.
- 4.- Cinati J, Morgenstern B, Bauer G, et al: Treatment of SARS with Human Interferones. Lancet 2003; 362: 293-4.
- 5.- Donnelly Ch A, Ghani AC, Leung GM, et al: Epidemiological Determinants of Spread of Causal Agent of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong-Kong. Lancet, 2003; published online May 7.
- 6.- Drazen JM. SARS- Looking Back over the First 100 Days, NEJM 2003; 349: 319.
- 7.- Drosten Ch, Günther S, Preiser W, et al: Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 248: 1967-76.
- 8.- Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al: Clinical Presentations and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome in Children. Published online, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03/let4127webpdf>.
- 9.- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al: A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1953-66.
- 10.- Kuiken T, Fouchier RAM, Schuffen M, et al: Newly Discovery Coronavirus as the Primary Cause of Severe Acute Respiratory Syndrome. Lancet 2003; 362: 263-70.
- 11.- Lee N, Hui D, Wu A, et al: A Mayor Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong-Kong. N Engl J Med 2003; 348: 1986-94.
- 12.- Li-Yang Hsu, Cheng-Chuang Lee, Green JA, et al: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS in Singapore): Clinical Features of Index Patient and Initial Contacts. CDC. Emerging Infectious Diseases, <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol9no6/03>.
- 13.- Mc Intosh K: Coronavirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.
- 14.- Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM et al and the members of the SARS study group: Coronavirus as a Possible Cause of Severe Acute Respiratory Syndrome. Lancet 2003; 361: 1319-25.
- 15.- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al: Clinical Progression and Viral Load in a Community Outbreak of Coronavirus-Associated SARS Pneumonia: A Prospective Study. Lancet 2003; Vol 361, N° 9369.
- 16.- Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al: Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003; 348: 1995-2005.
- 17.- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al: Characterization of a Novel Coronavirus Associates with Severe Acute Respiratory Syndrome. Science Express/www.scienceexpress.org ; 2003; 1-10.
- 18.- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al: A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348: 1977- 85.

**Apéndice N° 1. Definición de caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS),
OMS (Revisada 1/05/03)**

- **Caso Sospechoso:**

1. Una persona que se presenta después del 1 de Noviembre del 2002 con historia de:

- Fiebre alta (> 38° C) Y
- Tos o dificultad para respirar Y

Una o más de las siguientes exposiciones durante los 10 días previos a la iniciación de los síntomas:

- **Contacto estrecho #** con una persona que es caso sospechoso o probable de SARS;
- Historia de viaje a un área con reciente transmisión local de SARS ##
- Reside en un área con reciente transmisión local de SARS ##

2. Una persona con una enfermedad respiratoria aguda inexplicada que conduzca a la muerte después del 1º de Noviembre del 2002, pero en quienes no se ha efectuado autopsia, Y Una o más de las siguientes exposiciones durante los 10 días previos a la iniciación de los síntomas:

- **Contacto estrecho #** con una persona que es un caso probable o sospechoso de SARS;
- Historia de viaje a un área con reciente transmisión local de SARS ##
- Reside en un área con reciente transmisión local de SARS ##

- **Caso Probable**

1. **Un caso sospechoso con evidencia radiográfica de infiltrados consistentes con neumonía o síndrome de distress respiratorio (SDR) en la Rx de Torax**
2. **Un caso sospechoso de SARS que es positivo para SARS-CoV por uno o más ensayos de laboratorio.**
3. **Un caso sospechoso con hallazgos de autopsia consistentes con la patología del SDR y sin una causa identificable**

Criterios de Exclusión

Un caso debe ser excluido si un diagnóstico alternativo puede explicar completamente su enfermedad

Reclasificación de Casos

Dependiendo de la evolución, exámenes, autopsia (si fallece), etc el caso puede ser reclasificado o descartado.

- * **Contacto estrecho:** habiendo cuidado, habiendo vivido con o habiendo tenido contacto directo con secreciones respiratorias o líquidos corporales de un caso sospechoso o probable de SARS.
- ## **Areas con transmisión local reciente:** áreas con reportes de casos desde las autoridades locales a la OMS.

**Apéndice N° 2. Definición de Caso del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)
USA, Abril 29, y varias puestas al día posteriores, 2003**

Criterios Clínicos

- Enfermedad asintomática o respiratoria suave
- Enfermedad respiratoria moderada
 - Temperatura de > 38°C*, y
 - Uno o más hechos clínicos de enfermedad respiratoria (p. ej. tos, respiración acortada, dificultad para respirar, o hipoxia)

-
- Enfermedad respiratoria severa
 - Temperatura $>$ de 38° C*, y
 - Uno o más de los hechos clínicos de enfermedad respiratoria (p.ej. tos, respiración acortada, dificultad para respirar, o hipoxia) , y
 - evidencias radiográficas de neumonía, o
 - síndrome de distress respiratorio, o
 - hallazgos de autopsia consistentes con neumonía o síndrome de distress respiratorio sin una causa identificable

Criterios Epidemiológicos

- Viajes (incluyendo tránsito en un aeropuerto) dentro de los 10 días de iniciación de los síntomas a un área con transmisión de SARS actual o recientemente documentada o sospechosa en la comunidad £, o
- Contacto estrecho § dentro de los 10 días del inicio de la enfermedad con una persona conocida o sospechosa de tener infección SARS.

Criterios de Laboratorio •

- Confirmado
 - Detección de anticuerpos a SARS-CoV en muestras de suero obtenidas durante la fase aguda o $>$ 21 días después del inicio de la enfermedad, o
 - Detección de SARS-CoV RNA mediante RT-PCR confirmado por una segunda PCR, usando para ello una segunda alícuota de la muestra y un set diferente de primers de PCR, o
 - Aislamiento del SARS-CoV
- Negativo
 - Ausencia de anticuerpos en el suero de convaleciente obtenido $>$ 21 días después del inicio de los síntomas
 - Indeterminado: paciente sin pruebas de laboratorio o estas están incompletas

Clasificación de Caso**

- **Caso probable:** cumple con los criterios clínicos de enfermedad respiratoria severa de etiología desconocida con inicio al 1° de Febrero del 2003, y criterios epidemiológicos; criterios de laboratorio confirmados, negativos o indeterminados Δ
- **Caso sospechoso:** cumple con los criterios clínicos para enfermedad respiratoria moderada de etiología desconocida con inicio desde el 1° De Febrero del 2003, y criterios epidemiológicos; criterios de laboratorio confirmados, negativos o indeterminados Δ

Criterios de Exclusión

Un caso puede ser excluido de ser un caso sospechoso o probable de SARS si:

- Un diagnóstico alternativo puede explicar completamente la enfermedad
- El caso era un contacto de un caso con un caso índice que fue subsecuentemente excluido como un caso de SARS (ej. otra etiología explica completamente la enfermedad) siempre que no esté presente otro posible criterio epidemiológico de exposición.

£: **Viaje:** incluye tránsito por un aeropuerto en un área con transmisión de SARS en la comunidad, documentada o sospechosa. **Áreas con transmisión de SARS en la comunidad, documentada o sospechosa:** República Popular China, (especialmente China continental y Hong-Kong), Taiwan, Hanoi, Vietnam, Singapore, Canadá (Toronto) _ _ _ (ver reportes actualizados a la OMS; (Singapore fue recientemente sacado de la lista)

* $>$ 38° C: temperatura documentada, pero usar el juicio clínico cuando se evalúe a pacientes en los cuales esta cuantía de T° no ha sido documentada (considerar factores por los que no ha sido documentada y también el uso de antipiréticos).

§ Contacto estrecho: habiendo cuidado o vivido con una persona que se conoce que tiene SARS o haber tenido una alta probabilidad de estrecho contacto con secreciones respiratorias y/o fluidos corporales de un paciente conocido que tiene SARS. (Contacto estrecho: Incluye: besos, abrazos, compartir utensilios de comida o bebidas, conversación a menos de 3 pies, examen físico, y otros contactos físicos directos entre personas. NO incluye: caminar con una persona o estar sentado esperando por breves momentos en una sala de espera u oficina).

• Ensayos de laboratorio: ELISA e IFI en sueros y RT-PCR en muestras tomadas adecuadamente. Si la primera muestra de suero es tomada antes de los 21 días de enfermedad y resulta negativa, no excluye el diagnóstico y debe tomarse otra muestra después de los 21 días.

** Infecciones asintomáticas por SARS-CoV o manifestaciones clínicas diferentes a la enfermedad respiratoria, pudieran ser identificadas a medida que se conozca más acerca de esta infección.

Δ Los estudios de laboratorio permitirán confirmar o descartar los casos probables o sospechosos. Permanecerán como indeterminados los con estudio incompleto o que no los tienen.