SARS, a un año vista

I. Sillero Arenas / J. Sillero F. de Cañete

Una noticia de agencia nos da cuenta (18-12-2003) de que las autoridades sanitarias de Taiwán han comunicado un nuevo caso de síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Esto ocurre tras varios meses desde que la OMS diera por concluido el brote epidémico de lo que bien puede definirse como la *primera pandemia del siglo XXI*. Una epidemia que se inició, como se recordará, en China (Cantón o Guangdong) en noviembre de 2002, que fue reconocida como tal cuando se identificaron los primeros casos en Hong Kong en febrero de 2003, y que se consideró concluida en julio del mismo año, por la ausencia de detección de nuevos pacientes en Taiwán, el último enclave afecto. Durante ese plazo, se registraron más de 8.000 casos (exactamente, 8.098) en 26 países, con un total de 774 muertes, lo que supone una tasa de mortalidad algo superior al 10%.

De nuevo ha sido Taipei el punto de origen de la alarma. El paciente es un coronel médico de 44 años dedicado a la investigación del SARS, por lo que puede afirmarse con lógica su origen a través de un contagio en el laboratorio, por la manipulación de cultivos del virus responsable. En días previos a su ingreso hospitalario y consiguiente diagnóstico, el paciente se había desplazado a Saigón a fin de asistir allí a una reunión médica. Como consecuencia de este evento, se ha producido una alerta sanitaria en Taiwán, Singapur y Hong Kong, estableciéndose la adecuada vigilancia de los contactos, tanto compañeros del viaje aéreo como próximos en la misma isla asiática. ¿Estamos entonces al inicio de otro nuevo brote de SARS? podríamos preguntarnos. Dada la concreción casuística, limitada a una persona verosímilmente contagiada en el laboratorio, nos parece muy improbable.

En cualquier forma, SARS vuelve al primer plano de la actualidad, y lo hace cuando hemos rebasado el año desde su inicio. En nuestro criterio, es ocasión oportuna para hacer una reflexión sobre esta neumonía atípica emergente, resumiendo los últimos datos que se nos han dado a conocer, en especial de carácter epidemiológico. Para completar la exposición actual, remitimos al lector interesado al artículo que sobre este tema se incluye en nuestra obra *Medicina y Vida* IV (vid. «La rebelión de los virus») (1).

I

En abril pasado, cuando quedó completado el mapeo genómico del agente causal, comenzó a denominarse en la forma actual: *coronovirus asociado a SARS*, abreviadamente SARS-CoV. Este virus ha cumplido prácticamente los postulados de KOCH (2) exigibles para su responsabilidad infectiva:

Palabras clave: Síndrome respiratorio agudo severo. Neumonía atípica. Neumonía asiática. Coronavirus.

Fecha de recepción: Diciembre 2003.

– SARS-CoV ha sido detectado de modo específico por la reacción en cadena de la polimerasa de reverso-transcriptasa (RT-PCR) (3) en diversos fluidos del huésped infectado, tales como secreciones respiratorias, orina, heces, y también en suero y muestras de tejido pulmonar obtenido por biopsia; como se ve, la difusión del virus es amplia, no queda confinado en las vías respiratorias.
– Se ha conseguido a partir de material humano la infección de macacos del tipo *Cynomolgus*, que a su vez sufren una neumonía que histopatológicamente es muy similar a la del humano (2).
– Aunque se han detectado algunos otros microorganismos (metapneumovirus, chlamydia) concomitantes en ocasiones, su presencia no tiene suficiente constancia como para ganar consideración etiológica (4); cuando se han inyectado metapneumovirus humanos a animales de experiencia, no se ha conseguido producir un cuadro clínico-patológico similar a SARS. En todo caso, el papel de una coinfección no puede ser descartado de plano.
– Los datos sero-epidemiológicos a nuestro alcance ponen en evidencia que la historia de esta infección es reciente, no hay indicios que hagan sospechar la existencia en el pasado de brotes previos (5).

II

La **epidemiología** de este proceso ofrece rasgos característicos que lo diferencian claramente de otras virosis respiratorias más comunes. El primero de ellos que llama la atención es un período de incubación tras el contagio considerablemente prolongado, de 4 a 7 días, aunque puede llegar a ser de dos semanas. La aparición al cabo de ese plazo de los primeros síntomas no suele ser espectacular: el comienzo es insidioso, alcanzando la enfermedad su acmé sólo a los 10-15 del comienzo de la exteriorización clínica (6).
Es muy importante desde un punto de vista epidemiológico considerar el grado de contagiosidad del paciente a lo largo de estas etapas. En contraste con otras afecciones similares, no existe riesgo de transmisión durante la fase de asintomática de incubación, y la contagiosidad acrece conforme pasan jornadas de evolución clínica, entre los 10 y 15 días. Ello está en relación directa con la carga viral soportada por el paciente en cada momento: inicialmente indetectable (salvo por RT-PCR), acrece considerablemente hasta alcanzar su pico en la segunda semana (7). Decrece luego si la evolución es favorable, de manera que pasados 30 días, aunque todavía la RT-PCR puede ser positiva, no hay riesgo práctico que recomiende proseguir el aislamiento; en concreto, no existen pruebas de que la enfermedad sea transmisible después de 10 días de concluida la etapa febril. Por alguna razón todavía no bien discernida, la contagiosidad de los niños es considerablemente menor, y paralelamente su cuadro clínico resulta mucho menos grave (8).
Como corolario de estos datos, las medidas sanitarias atemperadas a su peculiar comportamiento incluyen una vigilancia en fronteras, puertos y aeropuertos de individuos ya enfermos procedentes del área afectada por la epidemia (aunque tengan sólo síntomas iniciales: mialgias, quebrantamiento general, escalofríos y fiebre; el simple control de la temperatura puede bastar); en los contactos sospechosos de estar incubando la enfermedad, la OMS ha considerado suficiente una cuarentena de 10 días (9), y si bien en algunos casos registrados en China el período de incubación llegó a casi tres semanas, la medida sanitaria adoptada ha resultado práctica y eficaz.
A diferencia de otras virasis respiratorias como la gripe, SARS-CoV es mucho menos contagioso: los casos se arraciman allí donde el contacto de los enfermos con sus cuidadores es más íntimo y repetitivo, lo que explica su particular incidencia en hospitales, muy especialmente entre personal médico y de enfermería (10). También se ha comprobado la efectividad de los viajes en avión como lugar de contaminación: así, OLSEN et al. (11) la han comunicado un vuelo en un Boeing 737-300 desde Hong Kong a Bei-

jing que transportaba 120 personas. El caso índice fue un anciano de 72 años con un proceso febril que resultó ser SARS y que contaminó a otros 22 pasajeros, principalmente ubicados en asientos próximos al enfermo. En otras ocasiones las cosas no ocurren igual, y la capacidad contagiante resulta mucho menor. Existe por tanto la firme impresión de que hay huéspedes poco y otros muy contagiantes, conociéndose ya a estos últimos como *super-transmisores* (6). No se sabe a la postre la razón de estas diferencias, que no dependen, al menos principalmente, de la infectividad del agente, sino de ciertas condiciones aún ignotas del propio paciente. De todas formas, la enorme importancia del tráfico aéreo a nivel mundial ha contribuido poderosamente a la dispersión de SARS, y ello puede repetirse en el futuro.

Como dicen PEIRIS et al. (6), el contagio interhumano se produce a través de la vehiculación directa o indirecta del virus a las membranas mucosas (ojos, nariz, boca) (7) mediante gotitas de Pflügge o núcleos goticulares de Wells; también por aerosoles (generados por ejemplo durante procedimientos de endoscopia) y de fómites. En estos últimos, la persistencia de virus puede ser notable, lo que justifica la limpieza a fondo realizada en áreas sugerentemente contaminadas, empezando por las manos de los contactos. El papel que juega la ruta fecal-oral en la transmisión del SARS-CoV no está definitivamente establecido, aunque puede ser importante si se tiene en cuenta la frecuente diarrea tardía y la contagiosidad de las heces (7).

El rol del laboratorio como fuente de contagio ha sido ya comentado, al referirnos al reciente caso de Taiwán. Sólo añadiremos que existe un precedente en Singapur, donde se comunicó un paciente con SARS adquirido de este mismo modo en septiembre pasado, sin que secundariamente se registraran otros casos (12).

Los animales sin duda constituyen el principal reservorio de SARS-CoV; virus semejantes han sido aislados en la civeta y en otros animales utilizados como productos alimentarios refinados y exóticos (13). En este aspecto, cabe destacar la similitud con el VIH, cuya inicial procedencia desde fuentes animales (primates) parece poco dudosa.

Para concluir este capítulo debemos aludir a la estacionalidad (6): como en otras virasis respiratorias, las estaciones frías son proclives a la difusión viral, siquiera sea por la aglomeración de personas en locales cerrados, aparte la influencia del frío en la reducción de la capacidad defensiva mucosa. La epidemia de SARS tuvo su cénit en invierno-primavera de 2003; pero no se olvide el precedente de la enfermedad en China continental, que se gestó en etapa otoñal.

III

Desde **el punto de vista clínico,** cabe añadir algunas novedades y ciertos subrayados a la información que ya poseíamos (14). El primero ya se ha indicado con anterioridad: su *comienzo bastante insidioso,* en el que los síntomas de vías respiratorias altas resultan poco relevantes, en contraste con lo que conocemos de otras neumonías atípicas. La *disnea taquipneica,* con desaturación arterial de O_2 severa, es el elemento semiológico prevalente, que en un 20-30% de los enfermos obliga ingreso en UCI y ayuda ventilatoria mecánica. La tos, presente con constancia, se acompaña de expectoración escasa, y no se habla de esputo hemoptoico. La fiebre es un síntoma asiduo y precoz, aunque en personas de edad avanzada el proceso puede cursar con apirexia. La diarrea en no pocos casos es prominente a partir de la segunda semana. La exploración física de tórax es en muchas ocasiones poco llamativa, ya que sólo se aprecian estertores crepitantes o subcrepitantes finos en un tercio de los casos, sin clara evidencia de condensación pulmonar. En este aspecto sí que asemeja a otras neumonías atípicas, siendo la *disociación clínico-radiológica* (15) más patente en la primera semana de enfermedad que en lo sucesivo.

La radiología más precoz se ve dominada por imágenes en cristal esmerilado e infiltrados cambiantes periféricos; más adelante las consolidaciones pulmonares pueden ser bilaterales y fijas (16). Las complicaciones pleurales son infrecuentes, siendo en cambio más fácil la aparición de *neumomediastino* (7): se explica por la aparición de zonas quísticas con escape amortiguado del aire hacia la cavidad pleural, y por eso forzado a seguir un camino centrípeto hacia mediastino a lo largo de los ejes bronco-vasculares. Tardíamente domina la fibrosis, que puede dejar huella residual tras la convalecencia, ostensible en TAC torácica.

Los datos de laboratorio no revisten especificidad (17), aunque incluyen elementos de relieve como linfopenia y a veces también trombocitopenia, con incremento de dímero-D que podría sugerir coagulopatía de consumo. Hay elevación de los niveles enzimáticos de alaninaminotransferasa, creatinquinasa y lácticodeshidrogenasa, en paralelo a la actividad y agudeza del proceso. No es raro hallar alguna patología secuelar (18): disfunción respiratoria por la fibrosis, debilidad muscular, una depresión o el llamado desorden de estrés postraumático... e incluso complicaciones secundarias a corticoterapia prolongada, como una necrosis ósea avascular.

IV

Como quiera que no existen elementos clínicos específicos en la primera semana de la afección, su **definición diagnóstica** inicial aún se basa en los criterios de la OMS de caso sospechoso y probable, según se trate de datos clínicos de simple infección respiratoria o haya ya neumonitis, a los que se añade como argumento fundamental el tenor epidémico en que el paciente se mueve. Recientemente, los argumentos diagnósticos se han enriquecido en forma notable con el recurso a *técnicas de RT-PRC* cada vez más fidedignas y precoces en la detección de RNA viral no sólo en muestras de secreciones de vías respiratorias bajas, sino también en orina y asimismo en suero o plasma (19). Así, este proceder de laboratorio se ha convertido en criterio fundamental para el diagnóstico firme de SARS, obviamente cuando existe a la vez una clínica congruente.

La *seroconversión*, con aparición de anticuerpos específicos tipo IgM susceptibles de detectar por inmunofluorescencia o ELISA (7), es un instrumento de confirmación clínica de gran valor epidemiológico pero menos rentable para el paciente en particular, dada su relativamente tardía aparición, nunca en la primera semana de evolución del proceso.

La edad avanzada, el aumento de lácticodeshidrogenasa, una neutrofilia destacada y neta linfopenia (con bajos conteos de las poblaciones de células CD4 y CD8 +), así como ciertas asociaciones morbosas, son factores de mal pronóstico (20).

V

El **tratamiento** empírico con antibióticos de amplio espectro en circunstancias de simple sospecha suele ser la regla, así como la corticoterapia cuando el compromiso de la hematosis es importante (23). La novedad más llamativa es el ensayo de nueva medicación antiviral, más allá de los balbuceos iniciales utilizando ribavirina. CINATL y su grupo (22, 23) han postulado la eficacia de interferón ß y glicirricina (extracto de raíz de regaliz) sobre SARS-CoV, sugiriendo además el posible beneficio de interferón α. Por su parte, LOUTFY et al. (24) ofrecen resultados preliminares positivos de la combinación de la biterapia con interferón α y corticoides en pacientes que soportan un SARS grave.

La investigación avanza aceleradamente, una vez que el mapeo genético del SARS-CoV quedó completado (oficialmente, el 12 de abril de 2003). Se barajan desde entonces fármacos que sean capaces de frenar el ciclo replicatorio de este virus, a través de unas vías que de nuevo resultan paralelas a las del VIH: inhibidores de la fusión y de la proteasa viral (HOLMES et al) (25). Este mismo progreso genético hace predecir el de-

sarrollo de vacunas eficaces (26) en un futuro próximo, un paso de relieve en la lucha sanitaria contra esta plaga, que de momento aparece dormida más bien que periclitada.

Concluimos expresando nuestra convicción de que aquí, como en otros campos de la patología infecciosa, no podemos bajar la guardia; antes al contrario, hemos de estar muy vigilantes y preparados. La realidad de otras infecciones re-emergentes (tuberculosis por ejemplo) es demasiado dura como para echarla en saco roto. Y, como confirmación de nuestras predicciones, los medios de comunicación nos informan acerca de la aparición de un nuevo caso de SARS, esta vez espontáneo y no fruto de contaminación en laboratorio como el que se relata al principio de este trabajo. Se trata de un productor de televisión llamado Lou, de 37 años, residente en Cantón, en el que los investigadores de la Organización Mundial de la Salud han confirmado que está afecto de síndrome respiratorio agudo severo, como se había estimado ya por los sanitarios chinos. Por iniciativa de las autoridades de este país, ha empezado a sacrificarse un gran número de civetas –cifrado en 10.000–, al incriminarse como fuente probable de la infección y capaces en teoría de producir un nuevo brote de la enfermedad. Desde la propia OMS se critica esta medida, por precipitada y no probada, considerándose que existen más de 100 especies portadoras de coronavirus similares al humano, y ponderando además el riesgo de contagio que corre el personal encargado de esta tarea de extinción si no realiza la manipulación con la caución debida. Se ha reiniciado el control de los vuelos procedentes de China, aunque no existen limitaciones para viajar al cualquier punto del país. Están en cuarentena los contactos con el paciente (81), ninguno de los cuales ha exhibido síntomas indicativos de SARS en marcha. Hay algún otro caso denunciado (Filipinas, Malasia), aunque todavía no pasan de simple sospecha... ¿Continuará? ◄

Inmaculada Sillero Arenas, *Jefe del Servicio de Salud. Delegación de Sanidad de Jaén.* **José María Sillero Fernández de Cañete,** *Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores*

Referencias bibliográficas

1. SILLERO F. DE CAÑETE, JM.: «La rebelión de los virus». En *Medicina y Vida (IV)*, págs. 494-502. Instituto de Estudios Giennenses. Jaén, 2003.
2. FOUCHIER, RAM.; KUIKEN, T.; SCHUTTEN, M., et al.: «Koch's postulates fulfilled for SARS virus». *Nature*, 2003. 423-240.
3. CHAN, KH.; POON, LL.; CHENG, VCC., et al.: «Detection of SARS coronavirus (ScoV) by RT-PCR, culture and serology in patients with acute respiratory syndrome (SARS)». *Emerg. Infect. Dis.* (in press).
4. KUIKEN, T.; FOUCHIER, RAM.; SCHUTTEN, M. et al.: «Newly discovered coronavirus as primary cause of severe acute respiratory syndrome». *Lancet*, 2003. 362:263-270.
5. KSIAZEK, TG.; ERDMAN, D.; GOLDSMITH, C., et al.: «A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 2003. 348:1.953-1.966.
6. PEIRIS, JS.; YUEN, K.; OSTERHAUS, ADM.; STÖHR, K.: «The severe acute respiratory syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 2003. 2.431-2.441.
7. PEIRIS, JM.; CHU, CM.; CHENG, VC., et al.: «Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus associated SARS pneumonia: a prospective study». *Lancet*, 2003. 361:1.767-1.772.
8. LOW, DE.; MC GEER, A.: «SARS-One year later». *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349:2.381-2.382.
9. CONSENSUS DOCUMENT ON THE EPIDEMIOLOGY OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS). *Geneve: World Health Organization.* November 20, 2003.
10. LIPSITCH, M.; COHEN, T.; COOPER, B., et al.: «Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome». *Science*, 2003. 300:1.966-1.970.
11. OLSEN, SJ.; CHANG, HL.; CHEUNG, TYY., et al.: «Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft». *N. Engl. J. Med.*, 349:2.616-2.422.
12. BIOSAFETY AND SARS INCIDENT IN SINGAPORE SEPTEMBER 2003: *Report of the Review Panel on New SARS Case and Biosafety.* November 20, 2003.
13. GUAN, Y.; ZHENG, BJ.; HE, YQ., et al.: «Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China». *Science*, 2003. 302:276-278.
14. ZHAO, Z.; ZHANG, F.; XU, M. et al.: «Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), in Guangzhou, PR China. 2003». *Microbiol.*, 2003. 52:715-720.
15. PEIRIS, JS.; LAI, ST., POON, LL., et al.: «Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome». *Lancet*, 2003. 361:1.319-1.325.
16. MULLER, NL.; OOI, JC.; KONG, PL.; NICOLAOU, S.: «Severe acute respiratory syndrome: radiological and CT findings». *AJR Am. J. Rontgenol.*, 2003. 181:3-8.
17. MULLER, MP.; TOMLINSON, J.; MARRIE, T.: «Discriminative ability of laboratory parameters in severe acute respiratory syndrome (SARS)». *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Chicago, september 14-17, 2003. Abstract.
18. CHAN, KS.; ZHENG, JP.; MOK, YW., et al.: «Prognosis, outcome and sequelae of SARS». *Respiratory*, 2003. 8:536-540.
19. POON, LL.; CHAN, KH.; WONG, OK., et al.: «Early diagnosis of SARS coronavirus infections by real time RT-PCR». *J. Clin. Virol.*, 2003. 28:233.238.
20. TSUI, PT.; KWOK, ML.; YUEN, H.; LAI, ST.: «Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognosis correlates». *Emerg. Infect. Dis.*, 2003. 9:1.064-1.069.
21. HO, JC.; OOI, GC.; MOK, TY., et al.: «High dose pulse verus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (in press).
22. CINATL, J.; MORGENSTERN, B.; BAUER, G., et al.: «Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus». *Lancet*, 2003. 361:2.045-2.046.
23. CINATL, J.; MORGENSTERN, B.; BAUER, G. et al.: «Treatmen of SARS with human interferons». *Lancet*, 2003. 362:293-294.
24. LOUTFY, MR.; BLATT, L.; WARD, S., et al.: «Preliminary results on the potential therapeutic benefit of interferon alfacon-1 plus steroids in-severe acute respiratory syndrome». *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Chicago, september 14-17, 2003. Abstract.
25. HOLMES, KV.; ENJUANES, L.: «Virology: the SARS coronavirus. A postgenomic era». *Science*, 2003. 300:1,377-1,378.
26. ANAND, K.; ZIEBUHR, J.; WADHWANI, P., et al.: «Coronavirus main proteinase (3Clpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs». *Science*, 2003. 300:1.763-1.767.