



INTRODUCCIÓN, ZOONOSIS Y ENFERMEDADES EMERGENTES

Prof. D. Antonio R. Martínez

Académico de Número de la Real Academia
Nacional de Farmacia

No se conoce con certeza, pero muy probablemente en el otoño de 2002 empezó en el Sur de China una extraña enfermedad neumónica de origen desconocido y diferente a lo común hasta entonces. En febrero de 2003 un médico procedente de esta región, Guangdong, viajó a Hong Kong sufriendo a su ingreso en el hotel donde se hospedaba, fiebre alta, tos pertinaz y respiración dificultosa. Las personas que tuvieron contacto con él contrajeron la enfermedad; por ejemplo, un hombre de negocios chino-americano que subió con él en el ascensor y posteriormente viajó a Hanoi donde enfermó y se ingresó por su cuenta en un hospital, falleciendo de la enfermedad. Fue atendido entre otros por un médico italiano adscrito a la Estación de la OMS en Vietnam, quien describió su cuadro clínico como un nuevo proceso y a su vez contrajo la enfermedad de la que acabaría falleciendo¹. Desde Hong Kong se extendió a Toronto. Un tercio de los afectados, a comienzos de mayo, son personal sanitario de los hospitales donde se atienden los pacientes. En el Cuadro 1 adjunto se resumen los hechos fundamentales del proceso hasta el 25 de mayo de 2003².

CUADRO I

1. Que es una infección (China, ¿febrero de 2003?, ¿noviembre de 2002?)
 - Emergente: no se conocía previamente y se extiende por la movilidad
2. La OMS (12/03/03) en 5 días moviliza 11 laboratorios de 9 países
 - Zoonótica: sin Ig en la población sana
 - Vírica: se aíslan virus, un paramixovirus y un nuevo coronavirus (CoV del SARS)
 - El CoV de SARS es diferente a los conocidos, se cultiva con facilidad
 - Se identifica en Carnívoros, Vivérridos, Paradoxurinae: Paguma larvata o Paradoxurus hermaphrodita
3. Un tercio de los afectados es personal sanitario.
Mortalidad media de un 3,5%.

Ante tamaña situación sin precedentes, una enfermedad emergente y al parecer zoonótica, la OMS movilizó hacia la mitad de marzo de este año

a 11 laboratorios de 9 países y se comenzó un trabajo multidisciplinario intensísimo que empieza a dar sus frutos. Todos los países occidentales, España entre ellos, designaron un Laboratorio de Referencia para el diagnóstico, y equipos de guardia permanente multidisciplinarios, en previsión de la llegada, por el traslado de personas desde las áreas afectadas o de materiales, del agente causal de un proceso infectocontagioso nuevo, el síndrome respiratorio agudo y grave de origen chino, la neumonía asiática (SARS según el acrónimo inglés o SRAS).

La Sección 2ª de la Real Academia de Farmacia acordó, con el fin de actualizar y discutir los diferentes aspectos que se conocen del proceso, hacer lo más pronto posible una mesa redonda de actualización científica, bajo los auspicios de la Fundación Casares Gil.

Me corresponde a mi introducir el tema hablando de hechos generales que ayuden al mejor entendimiento del proceso: las zoonosis emergentes o las enfermedades emergentes y zoonóticas.

En el cuadro II adjunto se definen las zoonosis, que en resumen son las infecciones e infestaciones capaces de pasar de modo natural desde los animales al hombre y viceversa.

No existe duda de que el SARS es un proceso infeccioso y contagioso, con la particularidad de que alguno de los infectados es un transmisor eficazísimo. Su origen parece zoonótico, es decir por traslado inicial desde alguna especie animal al hombre y de persona a persona posteriormente.

Por la dirección del proceso es una antropozoonosis, es decir, el proceso que va desde los animales al hombre. Como parece improbable que el proceso camine en sentido contrario, se puede llamara también hemizoonosis y aunque aun no se conocen todas las particularidades, puede ser una zoonosis directa o eutizoonosis.

Por lo que conocemos, la denominación mas adecuada es la de neozoonosis: el paso del animal al hombre ocurrió una vez y es poco probable que se repita del mismo modo, si se debe a una mutación puntual del agente infeccioso.

CUADRO II

Zoonosis: etimológicamente, “enfermedad de los animales”, *cualquier enfermedad o infección de vertebrados transmisible al hombre o viceversa*. OMS (INFORME 164 DE 1959): *enfermedades e infecciones transmitidas naturalmente entre animales vertebrados y el hombre*.

También, Informe 569, 1979: *aquellas enfermedades o infecciones cuyos agentes se transmiten naturalmente desde los otros animales vertebrados al hombre y viceversa*.

Es una ANTROPOZOONOSIS en el sentido de Kaegel, 1951: proceso que va desde los animales al hombre.

En principio se la puede considerar como una HEMIZOONOSIS (Euzaby, 1984) pues el retorno al animal no está asegurado.

Es una ZOONOSIS DIRECTA (Schwabe, 1969) pues la transmisión es inmediata, o de contacto directo o ingestión. O en el sentido de Euzaby, 1984 una EUTIZOONOSIS, de *euthus*, directo, sin intermediario.

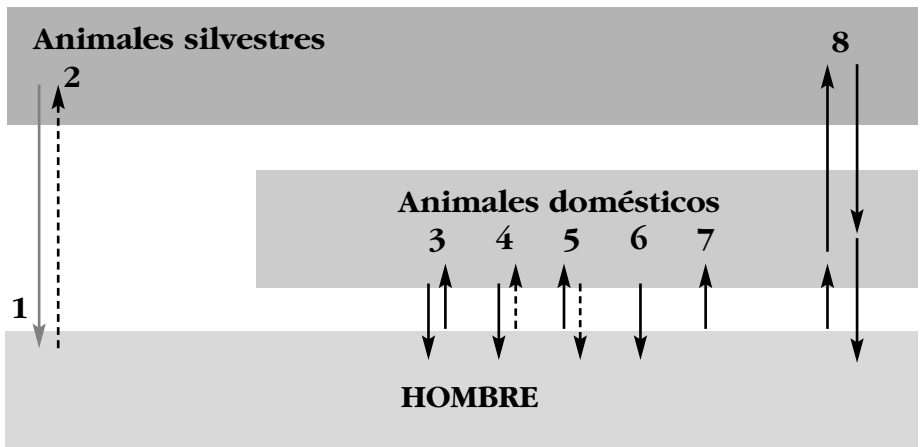
NEOZOONOSIS : EL HECHO ZOONÓTICO – LA TRANSMISIÓN ANIMAL HOMBRE – OCURRIÓ UNA VEZ Y ES IMPROBABLE QUE VUELVA A SUCEDER. NO ES ALGO QUE SUCEDA DE MODO NATURAL COMO EN LAS ZOONOSIS VERDADERAS.

En la naturaleza hay un tráfico zoonótico continuo, en el que están implicados los animales silvestres, los domésticos y el hombre. Muchos procesos infecciosos, causados por virus filtrable, son zoonosis que se trasladan desde los animales silvestres al hombre. El agente causal carece de especificidad y está en equilibrio con su población de hospedadores habituales, por ejemplo el Hantavirus. En otras ocasiones la zoonosis camina desde los animales silvestres al hombre a través de una especie de animal doméstico. Es el caso del cerdo como puente en la transmisión del virus Nipah desde las ardillas voladoras al hombre.

Las zoonosis, hemizonosis o anfizonosis entre los animales domésticos y el hombre son las más frecuentes e incluyen ejemplos de todas las categorías de patógenos: virus, bacterias, protozoos, helmintos, e incluso artrópodos parásitos.

En los primeros días de abril la OMS afirma oficialmente que el agente causal del SARS es un coronavirus³ que se encuentra en todos los pacientes con el síndrome respiratorio y que debe tener un origen zoonótico pues no se encuentra en personas no afectadas⁴.

CUADRO III



Como la transmisión, además de inmediata, por la tos y estornudos, parece que podría incluir heces fecales, sin conocerse todavía el origen animal se sospecha de las cucarachas como transportadores mecánicos del mismo (infección masiva entre los vecinos de las torres de apartamentos de Amoy Gardens)⁵.

El coronavirus causal con toda probabilidad se puede estudiar por técnicas de biología molecular, gracias a una zona conservada de la polimerasa de los coronavirus. Alineando 405 nucleótidos del ORF de la polimerasa 1b, el árbol filogenético de máxima parsimonia que se dibuja identifica al CoV-SARS como no perteneciente a cualquiera de los tres grupos conocidos⁶.

El 23 de mayo de 2003 se descubre que el virus se encuentra en carnívoros comprados en el mercado del área endémica. En vivérridos, el

mismo tipo de virus tanto en la secreción bronquial como en las heces, así como seropositividad en otras especies como un perro-mapache y un tejón⁷. El vivérrido se identifica primero con la civeta enmascarada de las palmeras, *Paguma larvata*, aunque es más probable que sea otra civeta, *Paradoxurus hermaphrodita* o civeta común de las palmeras, cuya área geográfica coincide plenamente con la originaria del SARS.

CUADRO IV

- DEL HOSPEDADOR
 - o Un cambio en la condición intrínseca del hospedador, por ejemplo, disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria.
 - Así ocurre con los parasitismos, micosis, virosis y bacteriosis por agentes oportunistas.
 - o Un cambio de comportamiento: emigraciones, nuevos hábitos alimentarios.
 - o Entrada y establecimiento en medios vírgenes – selvas, áreas largamente deshabitadas. Ebola, Hantavirus.
- DEL AGENTE.
 - o Traslado de un agente infeccioso, desde su círculo epidemiológico al círculo sinantrópico.
 - A través de un animal doméstico: Virus Nipah.
 - A través del cambio de comportamiento de un hospedador intermediario: Chagas.
 - Por entrada en el círculo sinantrópico de animales comensales y domésticos.
 - o Recombinación vírica en un animal doméstico: virus gripal.
 - o Salto de especie – preadaptación y mutación-, VIH, CoV SARS.
- OTRAS CAUSAS PROBABLES. El cambio climático que influirá tanto en los hospedadores y su comportamiento como en los agentes infecciosos.

El SARS es una nueva enfermedad zoonótica emergente. Las enfermedades emergentes, como se resume en el cuadro IV se deben a

cambios en la condición intrínseca del hospedador, como la inmunodeficiencia vírica, iatrogénica y de otras causas, o cambios en el comportamiento como son los hábitos alimentarios. Podía ser éste en parte el caso del SARS, pues es muy posible que el paso desde los vivérridos al hombre se deba al consumo de su carne. Hay un fuerte paralelismo con el supuesto origen del virus causante del SIDA, VIH y este CoV-SARS, un salto de especie, desde un animal en el que el virus es perfectamente tolerado al hombre, con una mutación intermedia, naciendo a la luz – emergiendo – un nuevo patógeno.

CUADRO V

SALTO DE ESPECIE

Papel similar a la especiación alopátrica, alhospitalica.

Es un fenómeno menor de megaevolución: cambio con éxito de un acervo genético desde un medio adaptativo principal a otro nuevo medio, seguido de su explotación.

REQUIERE CIERTAS CONDICIONES:

1. CONTACTO REITERADO entre el proto-parásito y el proto-hospedador.
2. PREADAPTACIÓN: el proto-parásito tiene que contar con sistemas de fijación, penetración, evasión de las condiciones físico-químicas; evasión de la R.I.
3. CAMBIO RÁPIDO, mutación útil.
4. Cierta INOCUIDAD o tolerancia en los primeros contactos.
5. Mutua ADAPTABILIDAD. El parásito tiende a ser mejor parásito, más específico.
El hospedador mejor soporte.
Las desviaciones del equilibrio no son adaptativas.

El salto de especie de un patógeno es un fenómeno complejo. En el cuadro V se resumen los hechos generales que facilitan esta circunstancia. De un modo menor, un cambio de especie de hospedador de un patógeno específico y particularmente cuando las especies hospedadoras

antigua y nueva están alejadas, se asemeja a un salto megaevolutivo, con especiación inmediata. Previamente tiene que haber habido un largo contacto y el patógeno debe de contar con las condiciones necesarias de preadaptación. El salto va acompañado de un cambio básico y permanente, una mutación; no una gran mutación, difícilmente viable, sino una pequeña mutación que le permita instalarse permanentemente en la nueva especie. Su patogenicidad inicial tiene que ser tolerable al menos para una sección de la población hospedadora. El salto es para el patógeno como la inauguración de una nueva tierra virgen, llena de posibilidades para su reproducción, sin grande oposición. Inicia con ello una nueva modalidad de co-evolución, asociada a su nuevo hospedador. El patógeno es en la práctica una nueva especie, o al menos está en el camino de terminar especiando mediante este alopatrismo particular.

Aun no está claro de donde procede el virus. Una vez se encontró en varias civetas de un mercado concreto, pero no ha vuelto a ser encontrado en civetas de otros mercados. Aun no se sabe cómo se infectaron estas civetas. Lo que sí se sabe es que el CoV encontrado en las civetas es como el hallado en los enfermos humanos con un inserto de 29 nucleótidos. Hasta la fecha todos los aislamientos humanos, salvo uno, carecen de este inserto particular, por lo que se confirma que el proceso es zoonótico y en la dirección animal-hombre. Los coronavirus tienen capacidad de salto de especie cambiando la forma molecular del ligando exhibido en su corona. Los elegantes experimentos de Haijema et al.⁸ lo confirman.

El trabajo de la OMS y de sus laboratorios colaboradores es tan eficaz hasta ahora que, por primera vez, se rastrea el origen de una pandemia y es muy probable que por primera vez se pueda controlar. Esperamos sinceramente que se hagan realidad los últimos versos del poema con que Mao felicitaba a los habitantes de Yuchiang que habían diseñado un tractor para limpiar los canales y así luchar contra el molusco transmisor de un parásito, *Schistosoma japonicum*, que traducido dice así:

- Dinos, por favor, Príncipe de las Pestes,
- ¿a dónde viajarás?
- Lámparas y barcos de papel
- iluminarán el cielo para ti!

¹ Carlo URBANI, médico parasitólogo y epidemiólogo de 46 años, murió de SARS el 29 de marzo de 2003 en Bangkok, después de apenas 3 semanas de enfermedad. Describió por primera vez el síndrome en un paciente Chino-americano ingresado en el Hospital Francés de Hanoi, procedente de Hong Kong.

² 2.1. CDC. Actualización: brote de síndrome respiratorio agudo y grave-, todo el mundo. 2003. MMWR 2003;52:241—8.

2.2. OMS. Definición de Caso para la prevención del síndrome respiratorio agudo y grave (SARS). <<http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>>

2.3. OMS. Casos acumulados de SARS <<http://www.who.int/csr/sarscountry/en>>

2.4. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Eng J Med.

<<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa030634v1>>

2.5. OMS. Resumen de los hallazgos principales de la red colaborativa multi-céntrica sobre el coronavirus causante del SARS, su etiología y diagnóstico. <<http://www.who.int/csr/sars/findings/en>>

2.6. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003.

<http://www.thelancet.com/journal/vol361/iss9364/full/llan.361.9364.early_online_publication.25242.1>

2.7. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003.

<<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030666v1>>

2.8. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Eng J Med 2003.

<<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMoa030666v1>>

³ **Clasificación:** Familia Coronaviridae **Estructura:** ARN + lineal de hebra simple, no segmentado, helicoidal, con cubierta.

El hallazgo de un coronavirus de morfología especial se realizó en el Instituto Pasteur con muestras procedentes de Hanoi y de un médico francés infectado, en Bethesda en USA, en la Universidad de Hong Kong, etc. En algunos pacientes se aísla también paramixovirus en infección concomitante. El coronavirus (CoV) del SARS se cultiva y aísla de células Vero y por comparación de la polimerasa del mismo con la de otros coronavirus se comprueba que no pertenece a ninguno de los tres tipos de coronavirus conocidos. Poutanen et al.2003"Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada" New England Journal of Medicine. On line.

- ⁴ Das,P, Peiris, J.M.2003 Joseph Malik Peiris- on the trail of pneumonia in Hong Kong. The Lancet-Infectious Diseases, 3(5):309-311.
- ⁵ <http://www.info.gov.hk/dh>
- ⁶ Drosten et al. 2003 New England J. Of Medicine. On line.
- ⁷ 23 de mayo; Univ. De Hong Kong , encuentra un CoV como el de SARS en 6 *Paguma larvata*, un *Nyctereutes procynoides* (perro-mapache), y anticuerpos en un tejón (*Melogale moschata*) del mismo mercado, la ciudad de Shenzhen de la provincia de Guangdong.
- ⁸ Haijema,J. et al. 2003. Switching Species tropism: an effective way to manipulate the Feline Coronavirus genome.J.Virology 77(4):4228-4538.

EL VIRUS DEL “SARS”, UN NUEVO RETO PARA LA SALUD

1. Sucesión de acontecimientos

En noviembre de 2002, estaban empezando a emerger en Guandong, provincia de China, los primeros casos de una nueva enfermedad, aunque nadie era consciente de ello. Las siglas “SARS”, que en español se han transformado en “SRAS” (Síndrome Respiratorio Agudo y Severo), se han popularizado hasta un extremo que entonces no se podía imaginar. No fue hasta el mes de febrero de 2003, cuando algunos médicos y el propio Ministerio de Sanidad de China fueron conscientes del brote de enfermedad respiratoria aguda, que en esa fecha había producido numerosos casos y varias muertes. Algunos de los pacientes habían viajado ya a otras regiones de China e incluso al extranjero, extendiendo inadvertidamente la enfermedad.

El 12 de Marzo, la OMS declara la alerta mundial del SRAS y toma la dirección de la investigación. Sus primeras medidas son:

- Poner en marcha un sistema de declaración de casos basándose en una definición de “caso sospechoso” y de “caso probable”.
- Seleccionar un grupo de laboratorios de alto nivel para tratar de identificar el agente causal del síndrome.
- Formar un equipo de expertos en clínica y epidemiología que comenzaron a estudiar estos dos aspectos del brote y lanzaron una serie de recomendaciones para hacerle frente.
- Organizar un flujo de información constante a las autoridades sanitarias y a la población general, a través de una página web (WHO, 2003.a) en la que se recogían las actualizaciones diarias del número de casos declarados por los distintos países y de los hallazgos que se iban consiguiendo acerca del agente etiológico y las posibilidades de controlar su expansión.

En pocos días el número de casos se multiplica en Hong Kong y, a causa de los viajes internacionales, aparecen casos también en Vietnam, Singapur y hasta en Canadá (Fig. 1).

El 22 de marzo, a partir de una biopsia pulmonar de un paciente con SRAS, se consigue aislar en cultivos celulares un virus que se identifi-

ca casi inmediatamente como un nuevo Coronavirus, **el CoV SARS**. Desde ese momento los hallazgos virológicos se suceden vertiginosamente.

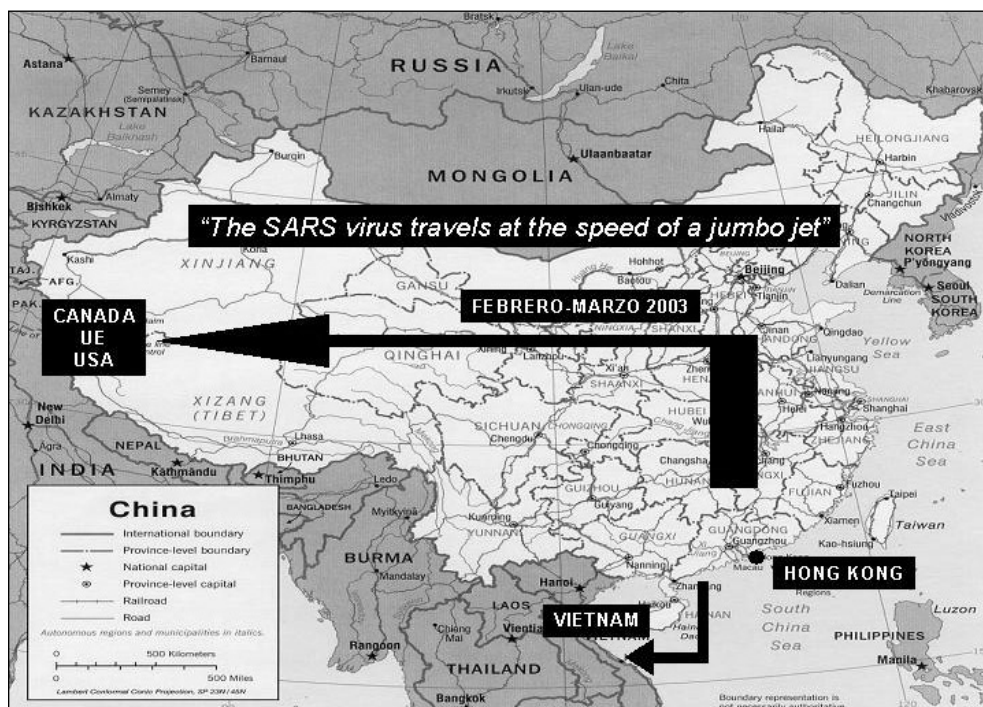


Fig. 1: Mapa mostrando la diseminación del SRAS desde su origen en Guandong (China)

En los últimos diez días de marzo, China declara 792 casos y 31 muertes ocurridos en Guandong desde noviembre de 2002 hasta el 28 de febrero de 2003, a la vez que en Hong Kong se contabiliza un gran número de casos entre los residentes de un bloque de viviendas (Amoy Gardens), apuntando a una posible transmisión ambiental. Para esas fechas, el SARS se había convertido ya en un tema de máxima actualidad en todos los medios de comunicación y el clima de ansiedad que se vivía en China se iba extendiendo a todo el mundo.

2. Interrogantes planteados

En todos los foros sanitarios y científicos empezaron a surgir preguntas acerca del agente causante del síndrome, de su forma de transmi-

tirse y de la extensión y características del brote que estaba empezando a emerger. Hacia mediados de marzo podían concretarse en unos pocos interrogantes principales, que han constituido los ejes de la investigación posterior:

- Clínica y epidemiología
 - Identificación de casos: criterios para su definición
 - Transmisibilidad y vías de diseminación
 - Período de incubación y contagio. Letalidad
 - Desarrollo y extensión de la epidemia
- Control y Prevención
 - Medidas de aislamiento y protección. Contactos
 - Otros criterios y recomendaciones. Viajes
 - Posibles tratamientos y vacunas
- Diagnóstico
 - Investigación del agente etiológico
 - Métodos para la identificación del agente y determinación de anticuerpos
 - Muestras clínicas más adecuadas y momento de la toma
 - Plan de actuación en España ante la amenaza del SRAS
- Agente vírico
 - Características del virus y su relación con otros CoV
 - Características fisicoquímicas
 - Origen y estudios en animales

El estudio de los acontecimientos que fueron produciéndose en los meses siguientes permitió ir perfilando respuestas para cada uno de los apartados anteriores.

3. Clínica y epidemiología

Las definiciones de la OMS para determinar cuales de los pacientes que presentaban un cuadro de neumonía atípica debían considerarse como *casos probables*, o al menos como *sospechosos*, de padecer una infección por coronavirus del SRAS, se han mostrado muy útiles. Gracias a ellas, desde mediados de marzo de 2003, se pudieron identificar los casos (Fig. 2), acotar la extensión de los brotes que se iban produ-

ciendo, manejar a los pacientes, y deducir la forma en que la infección se transmitía.

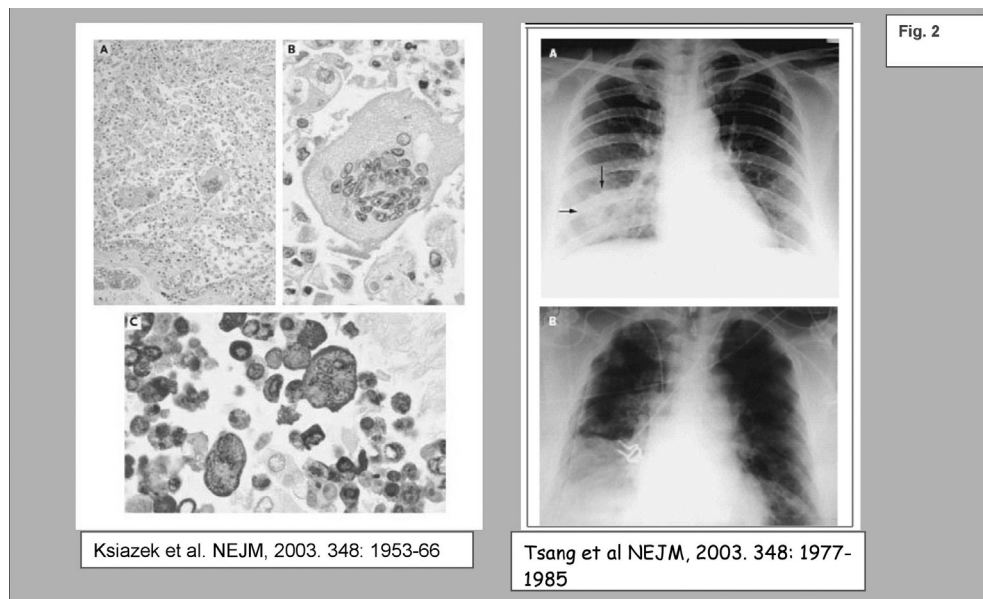


Fig. 2: Anomalías encontradas en pulmones de pacientes con SARS. Panel 1: Histopatología de tejido pulmonar en que se observa daño alveolar difuso, con células sincitiales y abundantes macrófagos de citoplasma vacuolizado. Panel 2: Radiografías mostrando: a) consolidación focal en la parte inferior derecha (indicado por flechas); b) imagen difusa de ambos pulmones en su totalidad.

3.1. Identificación de casos. Criterios para su definición

En la siguiente pág. web se han publicado las sucesivas definiciones:
<http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>

Caso sospechoso

• una persona que presenta los siguientes síntomas

- Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$

y además

- uno o más síntomas respiratorios, incluyendo tos, respiración entrecortada o disnea y una o más de los siguientes circunstancias:

- contacto cercano con una persona con SRAS (en los 10 días antes del comienzo de los síntomas)
- historia reciente de viaje a las zonas afectadas (10 días antes del comienzo de los síntomas)
- residente en un área de transmisión local reciente de SRAS
- O bien: una persona fallecida por: enfermedad respiratoria aguda (neumonía o “distress” respiratorio) confirmada por estudio radiológico
- y además, una o más de las tres circunstancias anteriormente expuestas

Caso probable

- un caso sospechoso de SRAS, que presente además:
- evidencia radiológica de infiltrado consistente con neumonía o “distress” respiratorio
- O bien: un caso sospechoso de SRAS con hallazgos en la autopsia de patología de “distress” respiratorio sin causa identificable para justificarlo.
- O bien: un caso sospechoso de SRAS, que resulte positivo al **coronavirus del SRAS (CoV SARS)** en uno o más ensayos virológicos *

Como se ve, los criterios que se tuvieron en cuenta en las primeras definiciones fueron de tipo clínico y epidemiológico, conjuntamente. Las definiciones de caso sospechoso y de caso probable, se mantuvieron sin apenas modificaciones hasta que el diagnóstico de laboratorio alcanzó unos niveles aceptables de sensibilidad y especificidad. Entonces se añadió la tercera variable recogida más arriba, en la definición de caso probable (*).

3.2. Transmisibilidad y vías de diseminación

A medida que se disponía de datos sobre el avance del brote, se pudo comprobar que más de la tercera parte de los primeros casos habían ocurrido en manipuladores de alimentos (**Breiman y cols,**

2003), es decir personas que mataban, preparaban y vendían animales en los mercados para su consumo y los que cocinaban y servían los alimentos elaborados a partir de ellos. Mas tarde, los casos se concentraron en el personal sanitario que cuidaba a los enfermos **(Seto 2003)**, o en los familiares cercanos. Se ha comprobado que la transmisión a contactos casuales ha ocurrido en pocas ocasiones y siempre como resultado de una exposición intensa en el trabajo, reuniones, aviones o taxis. La concentración de los casos en hoteles y salas de conferencia y especialmente en el personal sanitario que atendía a los enfermos, indicaba que el contagio necesitaba la proximidad de los pacientes. En resumen, se pudo estimar que se trataba de un agente de transmisibilidad moderada, en que un caso podía producir alrededor de tres casos secundarios cuando se propagaba en el seno de una población en la que todavía no se habían implantado las medidas de control **(Riley y cols. 2003; Lipsitch y cols, 2003)**.

La declaración y análisis diario de los casos que iban apareciendo y de las cadenas de transmisión identificadas, permitieron determinar que el contagio se producía mayoritariamente por contacto directo y sostenido con secreciones respiratorias del enfermo o con otros fluidos corporales, bien por medio de gotas, que viajan sólo unos pocos metros, o por fómites. El contagio de la infección se establecía a través de las membranas mucosas de la nariz, boca u ojos.

El papel de la transmisión fecal-oral es desconocido todavía, aunque no parece que juegue un papel importante. Sin embargo no debe dejarse de lado, considerando que algunos coronavirus se transmiten por esta vía y que en el brote de Amoy Garden hubo un 73% de casos con diarrea. Teniendo en cuenta que el virus está presente en grandes cantidades en las heces, la diarrea podría resultar un modo de transmisión muy eficaz. Por el contrario, en otra serie de brotes, la diarrea ha sido un síntoma mucho menos frecuente, encontrándose en un 50% de los casos de Vietnam, en el 28% de los de Canadá y sólo en el 16% en una serie de Hong Kong. En el brote de Amoy Gardens también se considera la posibilidad de la existencia de un vector animal **(Ng, 2003)**.

Al estudiar las cadenas de transmisión se identificaron agrupamientos de casos muy especiales, como la del Hospital Príncipe de Gales de Hong Kong con 125 infecciones registradas en un corto espacio de tiempo, o la del edificio Amoy Gardens, donde se produjeron gran número de casos entre los habitantes de los apartamentos, o bien la del Hotel Metropol, en que parece que se originaron muchos de los casos de Hong Kong e incluso el caso inicial de Canadá. Así se fueron definiendo un tipo de pacientes o de situaciones que se denominaron “acontecimientos supertransmisores” (Riley y cols, 2003; **Tsang, 2003; Leo y cols, 2003**), por ser el origen de un gran número de casos secundarios (Fig.3). En la provincia de Guandong ocurrieron también otra serie de acontecimientos de supertransmisión. El primero de ellos se describió en Guanzhou, donde un paciente dio origen a 82 casos en dos hospitales en los que fue sucesivamente atendido. De forma semejante, una mujer que había viajado a Guandong y que produjo 11 casos (3 sanitarios y 8 en familiares) en la provincia de Shanxi, posteriormente fue el inicio de otro brote en Pekín, entre el personal de un hospital donde fue ingresada.

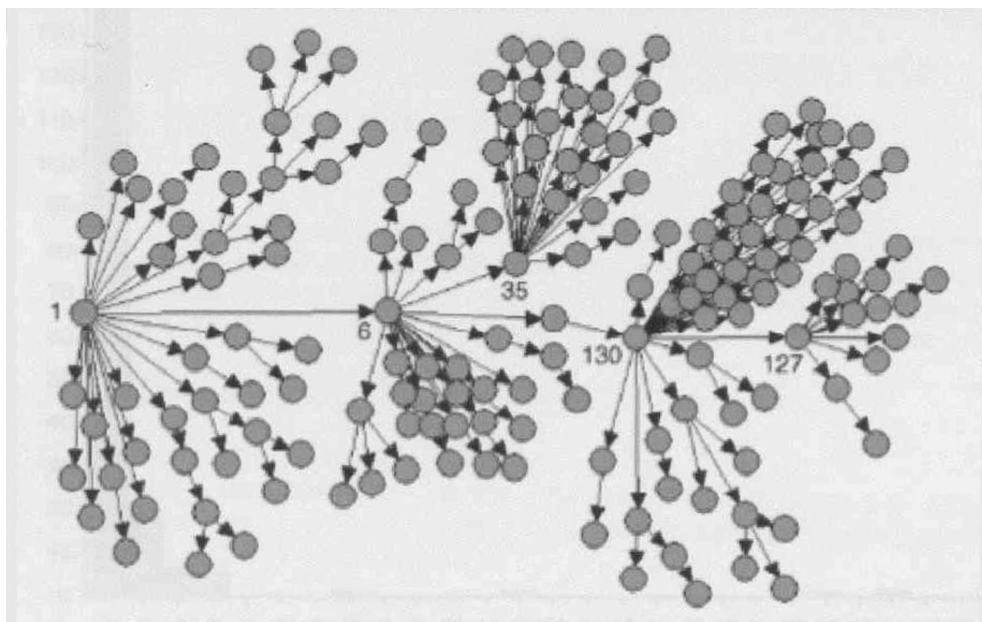


Fig. 3 Esquema de generación de nuevos casos de SRAS en un acontecimiento “supertransmisor”. (Tomado de Leo YS y cols. MMWR, 2003, 52;405-411).

3.3. Período de incubación y contagio. Letalidad

El estudio cuidadoso de los datos de los pacientes permitió establecer un **periodo de incubación** no superior a 10 días (**WHO, 2003-b**), que se ha concretado en 4-6 días de media (aunque con variaciones considerables) y un máximo de 10 días, sólo superado en un pequeño porcentaje de casos. Se asumió también que no se producía contagio hasta el comienzo de los síntomas, aspecto que se iba comprobado por la experiencia adquirida a medida avanzaba el brote.

La existencia de **infecciones asintomáticas** se ha podido demostrar en distintas ocasiones, como por ejemplo en el caso de personal sanitario al cuidado de pacientes graves, que permaneció asintomático aunque con evidencia de adquisición de anticuerpos.

El aspecto de la **letalidad del SRAS** fue un tema bastante controvertido (**WHO, 2003-b**) hasta que se pudo establecer que estaba muy ligada a la edad de los pacientes, de manera que era muy baja en los niños y llegaba al 50% en los mayores de 65 años. La estimación de la letalidad global es de aproximadamente 15%, encontrándose diferencias según los distintos países o respecto a otra serie de variables (además de la edad), como pueden ser el sexo o la existencia de otras morbilidades asociadas.

3.4. Desarrollo y extensión del brote

El día 5 de julio de 2003, la OMS pudo notificar que la última cadena de transmisión del Síndrome había sido interrumpida, dándose por resuelta la epidemia. El número total de casos declarados y su distribución en el tiempo se muestran en el siguiente gráfico (Fig. 4).

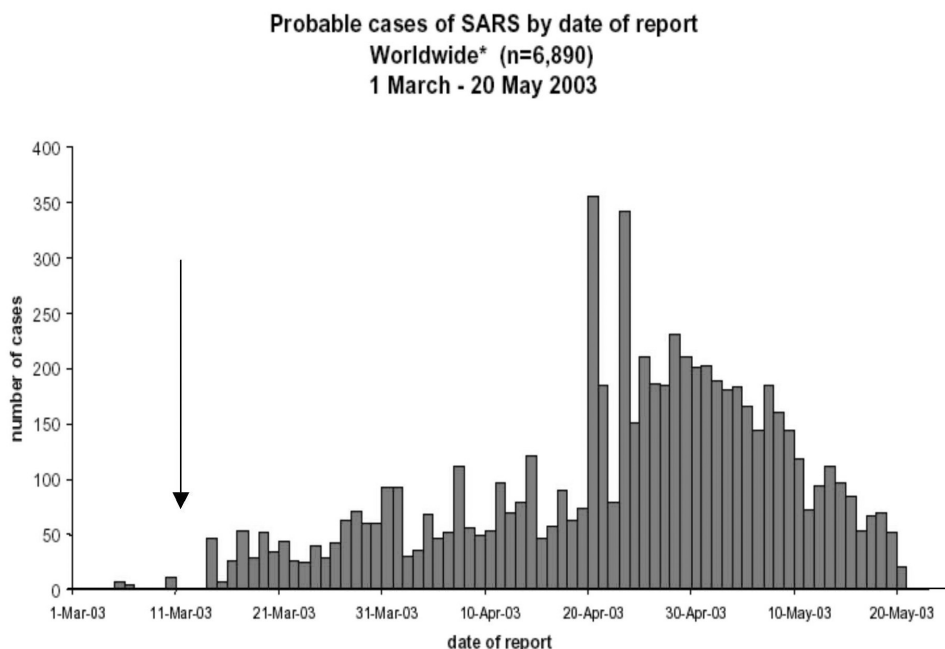


Fig. 4: Curva epidémica del brote mundial de SRAS desde el 1 de marzo al 20 de mayo de 2003. Representación de los casos probables acumulados de SRAS por fecha de declaración. La flecha representa el día en que la OMS lanzó la alerta (12 /03/03). (Adaptado de:

<http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html>)

El brote había afectado a 32 países, la mayoría pertenecientes al este asiático y especialmente a China (Fig. 5). El total de casos acumulado a lo largo del brote, según datos del 7 de agosto de 2003, fue de 8.422 casos probables con 916 muertes. De ellos, 5.327 casos y 349 muertes se produjeron en China central. Todos estos datos han sufrido modificaciones tras el proceso de análisis y confirmación que se está llevando a cabo por la OMS y los centros y equipos colaboradores (**WHO, 2003-c**). A continuación se describen los hechos más significativos de los brotes ocurridos en los países más afectados por la epidemia.

En Canadá se produjeron dos brotes claramente diferenciados, ambos ligados al ámbito hospitalario (**Varia y cols. 2003; SARS update 2003**). Gracias al estudio de la evolución de los mismos se ha conse-

guido una valiosa información, que ha servido para establecer criterios sobre epidemiología, contactos, agente etiológico o tratamiento. Por otra parte, las autoridades sanitarias canadienses han extraído una serie de “lecciones” que podrán aplicarse en otros países que, como Canadá, posean un alto nivel de desarrollo sanitario.

En **China continental (China CDCP, 2003)**, los comienzos del brote se produjeron en la provincia de Guandong y continúan siendo confusos. A partir de mediados de enero los casos se concentraron en el personal sanitario y contactos cercanos de los casos. En un estudio retrospectivo se han llegado a identificar los casos índices correspondientes a 7 ciudades, sin que se haya podido establecer la relación epidemiológica entre ellas. Para el 12 de junio, 26 de las 31 provincias de China continental habían declarado la existencia de casos de SRAS hasta un total de 5.327 (el 18,2% de los cuales se había producido en personal sanitario), con 349 muertes.

En la ciudad de **Hong Kong SAR** se produjo una altísima proporción de casos (1.755 casos probables con 300 fallecimientos). La profunda investigación del brote realizada en esta ciudad (**Riley y cols, 2003; Tsang y cols, 2003**), ha permitido trazar la interrelación de más del 90% de los casos y la identificación de varios acontecimientos supertransmisores. Como se ha comentado antes, el producido en el edificio Amoy Gardens, permitió profundizar en distintas vías de transmisión, mientras el del hotel Metropol constituyó un ejemplo de transmisión internacional, al dar origen a los casos índices de Toronto, Singapur y Vietnam y el del propio brote de Hong Kong. La elevada tasa de transmisión en el Hospital “Prince of Wales” proporcionó la ocasión para aprender sobre las vías de contagio en los hospitales y para evaluar las medidas de protección (Seto y cols, 2003).

Taiwán presentó un brote en dos fases. En la primera, entre el 7 de marzo y el 19 de abril, la mayoría de los casos estaban relacionados con viajes. A partir de ese momento y hasta mediados de mayo, predominó casi exclusivamente la transmisión intrahospitalaria.

Vietnam sufrió un brote explosivo a causa de la hospitalización en

Hanoi del caso índice que se había originado en el Hotel Metropol de Hong Kong. Al cabo de 9 semanas, Vietnam se convirtió en el primer país que consiguió vencer al SRAS. También en Vietnam trabajó el Dr. Carlos Urbani, un médico de la OMS que estuvo profundamente implicado en la alerta del SRAS y en el cuidado de los enfermos en Vietnam. Murió el 29 de marzo en Bangkok a causa del SRAS.

En **Singapur** el caso índice se produjo antes de la alerta de la OMS y fue ingresado, por tanto, sin las barreras de protección adecuadas, dando origen directamente a más de 21 infecciones. En este país ocurrieron otros acontecimientos supertransmisores, que se han ido trazando retrospectivamente hasta alcanzar los 120 casos, correspondientes a diversas generaciones de casos considerados a partir de sus pacientes orígenes (**Leo y cols, 2003**).

Número de casos probables acumulados y de defunciones de SRAS, desde el 1 de noviembre de 2002 al 7 de agosto de 2003

PAISES	Casos probables	Defunciones
Alemania	9	0
Australia	6	0
Brasil	1	0
Canadá	251	41
Colombia	1	0
China	5327	349
España	1	0
Estados Unidos	33	0
Filipinas	14	2
Finlandia	1	0
Francia	7	1
Hong Kong	1755	300
India	3	0
Indonesia	2	0
Italia	4	0
Irlanda	1	0
Kuwait	1	0
Reino Unido	4	0
República de Corea	3	0
Rumania	1	0
Rusia	1	0
Macao, China	1	0

PAISES	Casos probables	Defunciones
Malasia	5	2
Mongolia	9	0
Nueva Zelanda	1	0
Singapur	238	33
Sudáfrica	1	1
Suecia	3	0
Suiza	1	0
Tailandia	9	2
Taiwan, China	665	180
Vietnam	63	5
TOTAL	8422	916

Fig. 5: Tabla: Distribución de casos probables y de defunciones de SRAS, declarados por todos los países entre el 1 de noviembre de 2003 y el 7 de agosto de 2004 (Adaptada de WHO, 2003-c.

http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/).

4. Control y Prevención

4.1. Medidas de aislamiento y prevención. Contactos

Al comienzo del brote las medidas de prevención se dirigieron a proteger a las personas expuestas al contagio directo de los enfermos, especialmente personal sanitario y familiares, mediante el uso de mascarillas, guantes y ropa apropiada. Para los ambientes hospitalarios se recomendaron además otras barreras protectoras y se establecieron normas para el manejo de los pacientes y para su cuidado. También para el trabajo de laboratorio se fueron definiendo niveles de peligrosidad y el uso de distintos sistemas de protección personal. Incluso en la vida normal se extendió el uso de mascarillas, especialmente en los ambientes cerrados, produciéndose casos realmente curiosos en la utilización de las mismas.

Una de las principales medidas de control consistió en mantener al paciente en el mayor aislamiento posible, recomendándose que se utilizaran habitaciones con presión negativa si se disponía de ellas, o el uso de máscaras para el enfermo. Se implantaron medidas muy estrictas de higiene y de máximo control en la eliminación de residuos. Ya

que una proporción importante de los casos requería atenciones especiales e incluso hospitalización en cuidados intensivos, el problema de organización de los hospitales, y de los sistemas de salud en general, se hizo extremadamente difícil.

Por último se establecieron medidas de "cuarentena" de los contactos de los casos, a fin de evitar extender el contagio de forma incontrolada. En este punto, en algunos países se llegaron a producir situaciones extremas. También se tomaron medidas para evitar el paso de enfermos de unos países a otros a través de los viajes internacionales, estableciéndose controles en aeropuertos y puertos.

4.2. Otros criterios y recomendaciones. Viajes

A partir de las definiciones de casos probables y sospechosos, la contabilidad de los mismos se realizó de forma homogénea en todos los países afectados y pudieron valorarse diversas variables o circunstancias que incidían en la facilidad del contagio. Sobre esta base, la OMS comenzó pronto a producir guías y recomendaciones para el manejo de los pacientes (**WHO, 2003-d**); concesión de altas hospitalarias (**WHO, 2003-e**); uso de los métodos de diagnóstico virológico (**WHO, 2003-f**); manejo de concentraciones o movimientos de personas (**WHO, 2003-g**), etc.

Desde el primer momento la OMS consideró la posibilidad de que los viajes (especialmente en avión) pudieran facilitar el contagio entre los viajeros, confinados en un espacio reducido durante un largo período de tiempo, siendo a la vez el origen de la diseminación del síndrome a lugares remotos. Hacia finales de marzo la OMS recomendó medidas para reducir el riesgo de diseminación mundial del SRAS, incluyendo la identificación de los posibles enfermos en el inicio de los síntomas, mediante la toma de temperatura a los pasajeros que salieran de las áreas en que existía transmisión local (**WHO, 2003-h**), que posteriormente se actualizaron.

Los datos generales indican, en efecto, que algunos viajeros con síntomas respiratorios transmitieron la infección a otros pasajeros, dando lugar a casos secundarios. Sin embargo, actualmente, tras analizar

exhaustivamente una serie de vuelos, en pocos de ellos se ha podido comprobar la transmisión durante el mismo, e incluso en los casos en que ocurrió la transmisión, las rutas de contagio dentro del avión permanecen indeterminadas. Sólo un vuelo entre todos los analizados resultó en un “acontecimiento supertransmisor”, en el que no se puede excluir una cierta participación de la transmisión aérea, aunque los otros modos de transmisión enumerados (contacto cercano, las gotitas, la transmisión fecal-oral) también estaban presentes.

Desde el punto de vista económico y comercial, como resultado del SRAS, la IATA documentó que se produjo una reducción del 10,6% en el número de pasajeros, a o desde las ciudades incluidas en la lista de áreas de transmisión local, que la OMS publicaba.

4.3. Tratamiento y vacunas

Ya que el SRAS es desde el punto de vista clínico una neumonía atípica, su tratamiento se afrontó utilizando antimicrobianos de amplio espectro, como beta lactamasas, macrólidos o fluoroquinolonas. A la vez fueron ensayándose también otras drogas y diferentes pautas de tratamiento, aunque tal como se temía, tratándose de una virosis, no se consiguió encontrar una terapia adecuada. Por ello se mantuvo un tratamiento sintomático y de soporte, centrado en el cuadro de base o neumonía atípica, por mantenimiento de balance de fluidos e intercambio de gases o mediante ayuda respiratoria.

Antivirales: se probaron los antivirales disponibles en aquel momento, aunque aparentemente sin éxito, por lo que actualmente se están haciendo varios grandes “screenings”, en colaboraciones entre científicos de diversos países y la industria farmacéutica, sobre un gran número de compuestos que pudieran teóricamente presentar propiedades antivirales (**Cinatl y cols, 2003**). En el desarrollo de nuevos antivirales se investigan diversas vías de inhibición de la replicación viral y se ensayan moléculas que pueden interferir con los pasos clave de la misma. En esta aproximación se encuadran los estudios que han permitido resolver la estructura de la proteinasa del SRAS (**Anand K, y cols, 2003**). Otras dianas lógicas para plantear la interferencia, aunque probablemente difíciles de alcanzar en este paso, serían las prote-

inas responsables de la entrada del virus, tanto las correspondientes al virus como al receptor celular.

Vacunas: es el punto donde se centran las mayores esperanzas para el control futuro del SRAS. Aunque se trata de un virus desconocido, se cuenta con la ventaja de que ya existen vacunas en desarrollo frente a otros coronavirus. La posibilidad más inmediata sería la utilización de vacunas inactivadas. Una opción mejor serían las vacunas atenuadas con modificaciones genéticas para evitar el peligro de reversión al “virus salvaje”. O bien la utilización de virus conseguidos por ingeniería genética que permiten la preparación de vacunas con la máxima seguridad. Todo esto puede suponer un largo período de tiempo, pero pueden irse encontrando soluciones parciales a más corto plazo. Existen varios grupos trabajando en estas líneas (**Castillo-Olivares y cols, 2003; Cavanagh, 2003; Sola y cols, 2003**).

5. Diagnóstico

5.1. Investigación del agente etiológico

Desde antes de haberse producido el primer aislamiento del virus, las características del proceso y la forma de transmisión apuntaban a un episodio de probable origen vírico. Sin embargo, no se excluyó del estudio ninguno de los patógenos que pudieran estar relacionados con este tipo de problemas respiratorios. En el cuadro de la (Fig. 6) se recoge una lista de los patógenos que, ellos mismos o alguno de sus variantes, podría haberse considerado potencial causante de un síndrome respiratorio agudo del tipo del SRAS.

Entre los primeros casos diagnosticados en China se encontraron algunas infecciones por *Mycoplasma Pneumoniae* y *Chlamydia* sp, que inicialmente se sugirieron como posibles causas. Después se pensó en gripe del subtipo AH5N1, que produjo dos casos en febrero de 2003. Pero finalmente se llegó a la conclusión de que la epidemia de SRAS no estaba producida por ninguno de estos agentes. Los esfuerzos de los distintos países e instituciones internacionales para conseguir determinar su agente etiológico, se intensificaron y pronto dieron fruto.

Virus	Otros Microorganismos
• Influenza A y B • Adenovirus 3, 4 y 7 • Parainfluenza • VRS • Rinovirus • Enterovirus • Coronavirus • Herpesvirus • Hantavirus	• <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydia psittaci</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i>

Fig. 6: Principales microorganismos patógenos investigados como posibles causas de los cuadros de SRAS.

Las primeras partículas de virus se encontraron por microscopia electrónica en muestras de tejidos respiratorios, coincidiendo en algunos de ellos con ensayos positivos en PCR, que pusieron en evidencia que se trataba de un coronavirus desconocido hasta ese momento, (**Pieris y cols, 2003; Ksiazek y cols, 2003; Nicholls y cols, 2003 y Drosten y cols, 2003**). En bastantes pacientes, especialmente en el brote de Canadá, se identificó también un metapneumovirus, lo que originó cierta controversia acerca de si pudiese ser también el agente causal. Sin embargo, hacia mediados de mayo, un grupo holandés anunció que había conseguido probar los postulados de Koch (modificados por Rivers para infecciones víricas), en chimpancés. Los monos se habían inoculado con virus procedente de un paciente con SRAS, que volvió a aislarse de los animales, a los que había producido una enfermedad con características idénticas a las encontradas en los pacientes que habían muerto (**Fouchier y cols, 2003**).

5.2. Métodos para la identificación del agente y la determinación de anticuerpos

Los criterios que en los primeros tiempos guiaron la selección de la metodología a utilizar para la identificación del agente etiológico fueron: I.- Facilitar el crecimiento del espectro más amplio posible de microorganismos, inoculando las muestras clínicas en un extenso rango de medios

de cultivo diferentes, incluyendo los de aislamiento de virus, ya que las características del brote hacían pensar en un probable origen viral.

II.- Utilización de técnicas moleculares, especialmente PCRs genéricas, que pueden aplicarse a la detección de muy distintos grupos de microorganismos, para poder amplificar algún gen del agente causal de la infección, cualquiera que fuese, presente en las muestras clínicas.

III.- El estudio de las muestras por microscopía electrónica, ya que permitiría visualizar cualquier tipo de agente, siempre que estuviera presente en la suficiente cantidad.

IV.- Determinación de anticuerpos: se basó fundamentalmente en ensayos de inmunofluorescencia y de ELISA, aunque se utilizaron también otras técnicas tratando de elucidar cual era la curva de desarrollo de anticuerpos y otros aspectos de la inmunidad sérica.

5.3. Muestras clínicas más adecuadas y momento de la toma

Se estudiaron todo tipo de muestras clínicas de los pacientes, aunque se dio preferencia a las de tipo respiratorio y a las necropsias de los fallecidos, pero también se investigaron heces, orina, sangre y suero, para tratar de comprobar los niveles de anticuerpos. La OMS recomendó que se tomaran muestras de forma secuencial a los pacientes, a medida que avanzaba su proceso, ya que se ignoraba en qué momentos del mismo o por qué vías se excretaba el virus y cual era la curva de desarrollo de anticuerpos. De vez en cuando la OMS, el CDC y los propios países afectados, fueron emitiendo recomendaciones sobre cómo afrontar el manejo de los enfermos y llevar a cabo su diagnóstico (toma de muestras, desarrollo de ensayos, etc.). Distintos laboratorios del grupo de laboratorios de apoyo a la OMS, publicaron protocolos de ensayos de PCR, de determinación de anticuerpos y otros. También se ofrecieron a suministrar controles para ayudar a otros países a implantar la metodología esencial, con la mayor brevedad posible.

Hacia finales de abril se había alcanzado un cuerpo de conocimiento suficiente acerca de los métodos de diagnóstico, de las vías de excreción del virus y de los órganos y tejidos más útiles para demostrar su presencia, como para poder publicar unos criterios básicos y revisar las

recomendaciones e incluso las definiciones de casos que se habían puesto en marcha en el mes de marzo (WHO, 2003-i).

5.4. Plan de actuación español ante la amenaza del SRAS

El esquema de actuación puesto en marcha en España, que se muestra en la (Fig. 7), puede servir como ejemplo de la organización que se llevó a cabo en numerosos países europeos y de la manera de abordar el diagnóstico de los primeros casos sospechosos o probables aparecidos en los países occidentales. En España los casos sospechosos se ingresaron en hospitales determinados por sus CC.AA. correspondientes, donde se les tomaron muestras para el diagnóstico virológico. El estudio se llevó a cabo en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISC III. La información se centralizó en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del ISC III, desde donde se enviaba al Ministerio de Sanidad y Consumo y a la OMS, como muestra el esquema.

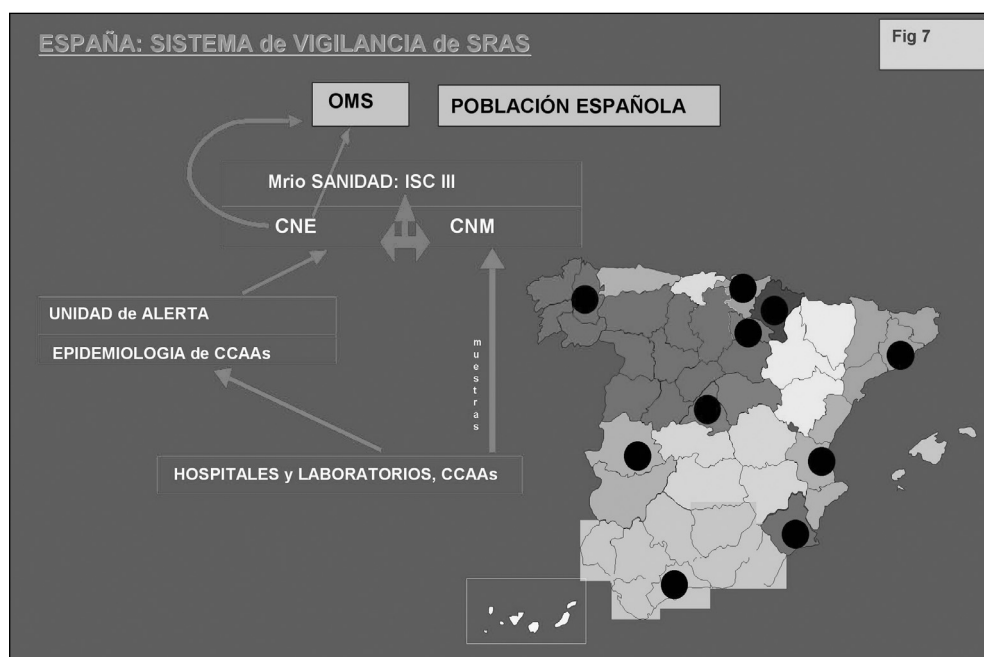


Fig. 7: Esquema de actuación planteado en España para vigilar la posible aparición de casos de SRAS. La organización se basó en: implantación de un sistema de alerta; centralización y coordinación del análisis microbiológico de los casos; elaboración y diseminación rápida de información de calidad.

A su vez el Ministerio de Sanidad y Consumo creó un Comité Científico como órgano asesor en la toma de decisiones. Por su parte, mantuvo en todo momento informada a la población, emitiendo comunicados y actualizando una página Web específicamente diseñada para el SRAS. En ella se recogían, entre otros, los datos que los países afectados declaraban diariamente a la OMS.

En el CNM se desarrolló un protocolo sistemático de diagnóstico integral que abarcaba todos los microorganismos mostrados en la (Fig. 6). En este Centro se dispone de un laboratorio equipado con instalación de Bioseguridad de Nivel 3, que se considera imprescindible para el manejo de este agente. A lo largo de toda la epidemia se mantuvo una estrecha relación con los laboratorios de microbiología o de virología de los hospitales donde se estaba tratando el caso.

En España se produjeron un total de 27 casos que cumplían algunas de las características de la definición de la OMS, aunque no todas. Sin embargo, por prudencia fueron manejados como “sospechosos”. En la (Fig. 8) se resume el resultado de su diagnóstico microbiológico final. Todos los casos evolucionaron favorablemente en un tiempo muy corto, pero a pesar de ello el diagnóstico microbiológico se realizó siguiendo el protocolo completo en 17 de los pacientes, aún cuando el caso se hubiera resuelto desde el punto de vista clínico. En 7 de los pacientes se encontró un microorganismo que podía explicar el cuadro clínico del enfermo.

CNM: CASOS ESTUDIADOS

Nº total de casos: “Casos sospechosos” = 17 estudiados

“Casos descartados” = 10 no estudiados

SARS	Fecha	Antecedentes	Resultado CNM
1	16 Marzo	Viaje a China	Negativo
2	18 Marzo	Viaje a Tailnadia	Negativo
3	22 Marzo	Viaje y muerte súbita	Negativo
8	23 Marzo	Viaje	FLUA (H3N2)
9	31 Marzo	Viaje a HK y Sanghai	Negativo
10	2 Abril	Viaje Guandong	FLUA (H3N2)

11	10 Abril	Viaje a Guandong	Negativo
12	11 Abril	Hija de Traductra	RINOVIRUS
13	14 Abril	Procede de Toronto	FLUA (H3N2)
14	16 Abril	Viaje ¿?	Haemophylus influenza
15	21 Abril	Viaje a Filipinas y Singapur	Salmonella typhi
16	21 Abril	Viaje a Wenzhou	Negativo
17	25 Abril	¿?	Negativo
18	29 Abril	Viaje a Sajan	Negativo
21	28 Abril	Viaje a China	Negativo
23	23 Mayo	Viaje a China	Negativo
24	26 Mayo	Viaje a Guandong	RINOVIRUS

Fig. 8: Casos sospechosos de SRAS ocurridos en España. La tabla recoge sólo los 17 casos con estudio microbiológico, ya que en los otros 10 casos se descartó el diagnóstico de SRAS en pocas horas, una vez que se pudo disponer de los datos clínicos y epidemiológicos necesarios.

6. Agente vírico

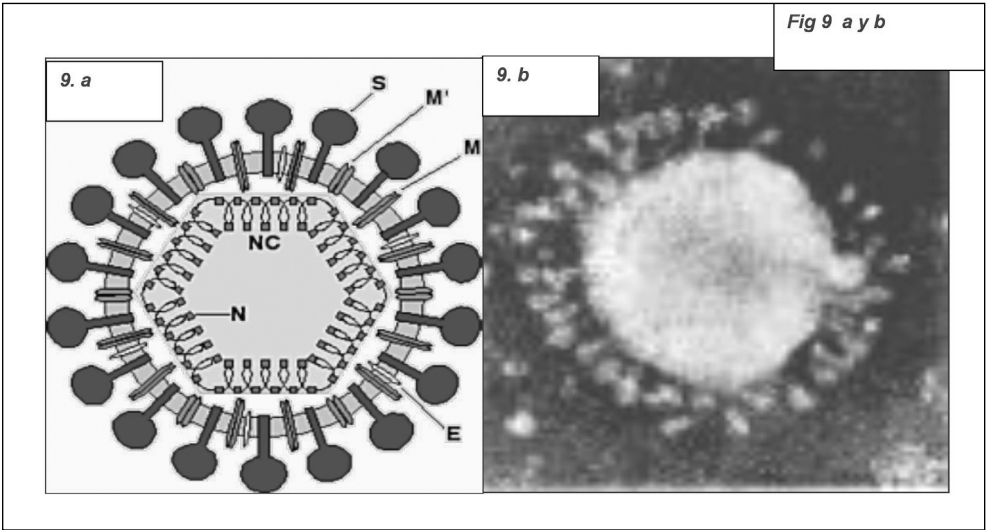


Fig 9: Panel a). Esquema de virión de Coronavirus, según el Dr. L. Enjuanes, Se muestran las estructuras principales: la envuelta con las proteínas de la espícula (S), membrana (M) y envuelta (E), y la nucleocápsida helicoidal formada por el RNA genómico y la proteína N. Panel b). Micrografía electrónica de un CoV SARS, (Tomado de Ksiazek et al. NEJM 348: 1953-66).

6.1. Características del virus y relación con otros coronavirus

Los Coronavirus constituyen una familia de virus con envuelta y genoma RNA, de gran tamaño (29-32 Kb) y polaridad positiva. La partícula viral es esférica, de unos 100-120 nm y madura por gemación a través de las membranas celulares, proceso en el que adquiere la envuelta. En ella se insertan unas espículas formadas por la proteína espicular S (spike protein), que al microscopio electrónico recuerdan una corona, de donde viene el nombre de “coronavirus”. La proteína S permite al virus fijarse a los receptores de las células que infecta, y es por tanto el principal determinante del tropismo viral y el antígeno al que principalmente van dirigidos los anticuerpos neutralizantes. Junto con ella existen otras proteínas de superficie, como la hemaglutinin-esterasa (HE), la de membrana (M) y la de la envuelta (E). En el interior se encuentra la fosfoproteína N, que se asocia con el RNA formando las largas y flexibles estructuras denominadas nucleocápsidas.

Los Coronavirus conocidos hasta hace poco se dividían en 3 grupos antigénicos, dentro de los cuales se abren otras clasificaciones, dependiendo de cuales sean sus huéspedes naturales, secuencias de aminoácidos o reacciones serológicas. La mayoría infectan una sola especie animal de forma natural o bien una estrecha gama de especies relacionadas. Aunque producen muy distintos tipos de infecciones, desde sistémicas a localizadas a unos pocos tipos de células, las más frecuentes entre todos los Coronavirus son las infecciones respiratorias y entéricas, seguidas por las hepáticas y neurológicas y en menor medida por otros tipos de infecciones.

El día 22 de marzo se aisló por primera vez el Coronavirus del SRAS (CoV SARS) y hacia el día 25 de abril se publicaron las primeras secuencias de los genes de la polimerasa, glicoproteína E2 y nucleoproteína. Los primeros estudios realizados mostraron ya que posee un genoma de 29729 nucleótidos y presenta 11 marcos de lectura y una organización semejante a la de otros Coronavirus (**Rota y cols, 2003**). En la comparación de secuencias pudieron establecerse las relaciones con otros coronavirus ya conocidos. En la (Fig 10) se observa que la rama correspondiente al coronavirus del SARS se separa de las otras tres en que se agrupan los virus de aves, felinos, bovinos, humanos y otros.

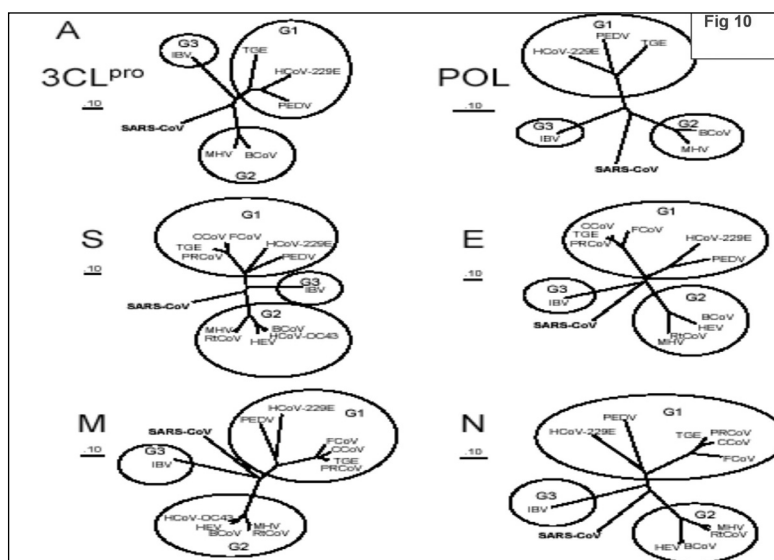


Fig. 10: Representación esquemática de las relaciones filogenéticas trazadas mediante la comparación de las secuencias de distintas proteínas virales. El análisis se realizó con los primeros CoV –SARS aislados y otros coronavirus animales anteriormente secuenciados. La rama correspondiente al CoV SARS se separa claramente de los otros tres grupos definidos para el resto de coronavirus. (Tomado de Rota y cols, 2003).

Los Coronavirus muestran una gran capacidad para la recombinación, pero hasta el momento no hay evidencia de que esta característica haya jugado un papel en la emergencia del virus del SRAS. El resumen de los hallazgos y deducciones realizadas a partir de la comparación de las secuencias de los CoV SARS con los de otros Coronavirus humanos y animales se plasma en el recuadro de la (Fig 11).

Como todos los virus de tipo RNA, cuya RNA polimerasa dependiente de RNA no tiene capacidad correctora de las mutaciones que se van generando, los Coronavirus sufren una alta tasa de mutación, por lo que no sorprende que en el estudio de los genomas de virus del SRAS se hayan encontrado numerosas diferencias puntuales. Gracias a ellas se identificaron “señas de identidad” o “firmas” por las que los virus analizados hasta el momento podían agruparse según su origen geográfico, de forma que pronto pudieron trazarse las vías de transmisión de los primeros 14 virus aislados. De entre las mutaciones encontra-

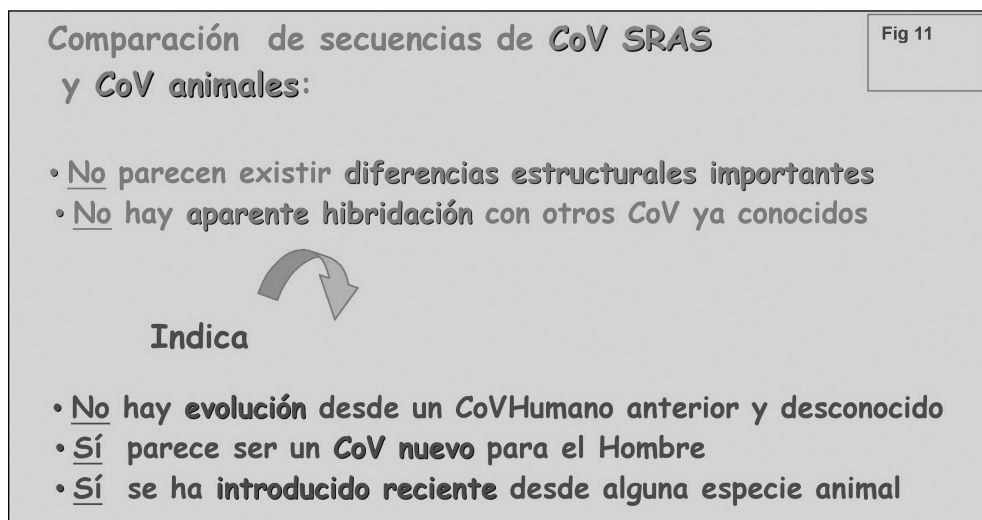


Fig 11

Fig. 11: Resultados y deducciones extraídas del estudio comparativo de los genomas de CoV SARS y otros Coronavirus animales.

das se destacaban las localizadas en 4 zonas del genoma y en función de ellas se definieron dos genotipos, uno ligado a las infecciones del hotel Metropól de Hong Kong y otro a los virus aislados en Guandong, Pekín y en algunos otros casos de Hong Kong (**Ruan y cols, 2003**). A pesar de todo el genoma del CoV SARS parece estable a través de su paso en la especie humana (Holmes y Enjuanes, 2003).

En la (Fig. 12) pueden compararse los tipos de relaciones encontradas entre los casos al estudiarlos en función de los datos epidemiológicos y mediante el análisis de las secuencias genómicas. El uso conjunto de estas dos aproximaciones ha sido muy útil para estudiar la dinámica del brote.

6.2 Características fisicoquímicas

Desde el reconocimiento de la epidemia a primeros de marzo, una de las principales preocupaciones fue la persistencia del virus en fluidos y su resistencia a la inactivación, especialmente en relación con el uso del agua y los alimentos en las condiciones habituales, así como con los procesos de limpieza y asepsia y con los de tratamiento de aguas sucias y residuales. El 11 de abril de 2003 la OMS indicó que ni los bie-

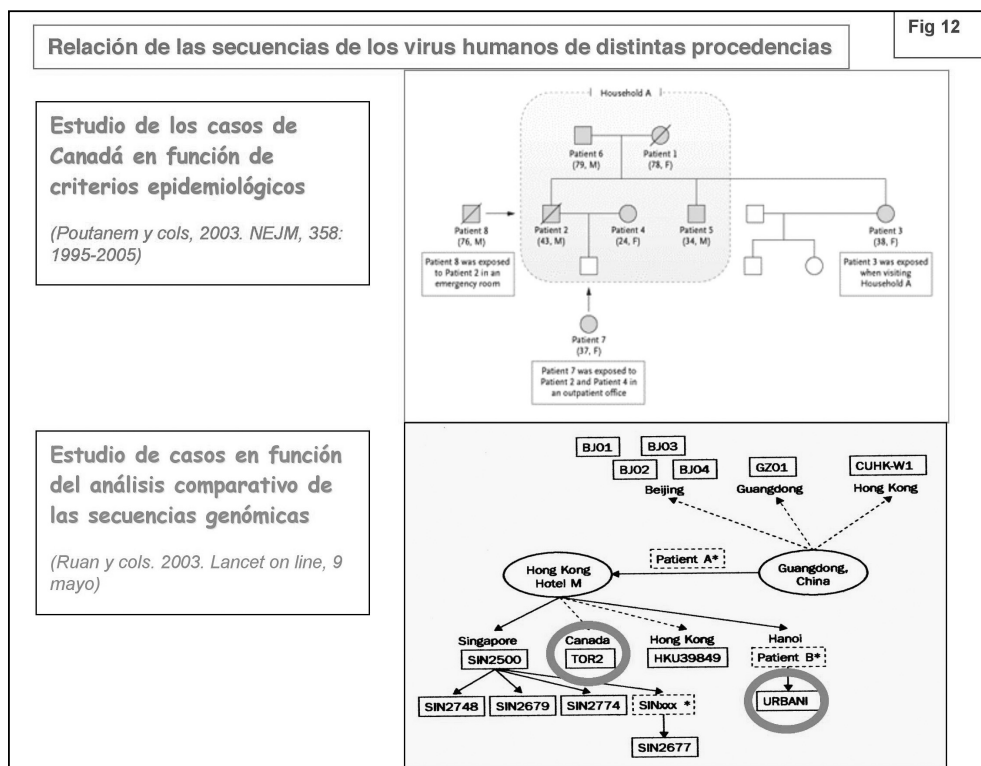


Fig. 12: Relación entre casos, establecidas según datos epidemiológicos o a partir del análisis comparativo de las secuencias de los virus aislados. Las flechas de línea continua indican transmisión directa. Las de línea de puntos indican que no existe información directa. Panel a). “Pedigree” de los casos epidemiológicamente ligados, en el brote de Toronto (Tomado de Putanem y cols, 2003). b) Rutas de transmisión deducidas de los análisis de las secuencias de los primeros 14 coronavirus aislados de los casos de SRAS, (Tomado de Ruan y cols, 2003).

nes, ni los productos o animales procedentes de las áreas afectadas suponían un riesgo para la salud pública.

Durante los días 8 y 9 de mayo se celebró en Madrid una reunión internacional de expertos y gracias a la colaboración de los laboratorios de apoyo a la OMS, se pudo concluir que el CoV SRAS es más estable que otros CoV humanos a temperatura ambiente, ya que su infectividad sólo sufre una reducción de 1 log en 48 horas. El calentamiento a 56°

C, en cambio, inactiva al virus rápidamente, a razón de una pérdida de 10.000 unidades infecciosas en 15 min. La estabilidad en orina se cifró en 1-2 días y en heces en 3-4 días y se determinó que el virus se degrada por los desinfectantes y fijadores de uso común en los laboratorios (WHO, 2003-j).

6.3. Origen y estudios en animales

El 23.05.03 se descubrieron 6 animales (4 civetas, un mapache y un tejón) infectados en Senzhen (provincia de Guandong), por un equipo de la Universidad de Hong Kong que, como otros muchos laboratorios de los países del este, estaban estudiando numerosas especies de animales salvajes del sur de China, especialmente las que se utilizaban como alimento y se vendían en vivo en los mercados (Guan y cols. 2003). La presencia de virus de SRAS o de anticuerpos frente al mismo se ha demostrado ya en especies tan dispares como civetas, mapaches, tejones chinos, macacos, murciélagos de las frutas, cerdos salvajes y serpientes (Cyranoski y Abbott, 2003). En el análisis comparativo de su genoma con los de los virus humanos, se descubrió que eran muy semejantes a los aislados de los pacientes de SRAS y diferentes, por tanto, a los otros CoV conocidos hasta entonces. Sin embargo los virus de las civetas presentaban una secuencia extra de 29 nucleótidos que no se encontraba en los humanos. Esto podía tomarse como una indicación de que la infección se había originado con un paso de animal

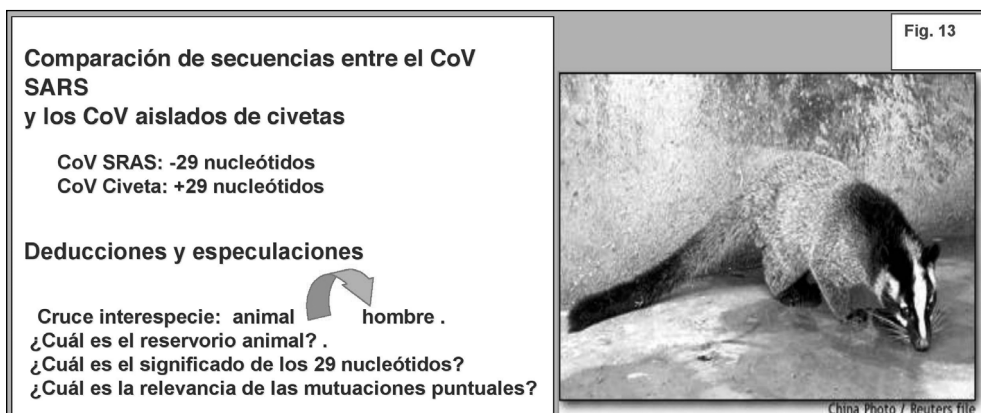


Fig. 13: Resumen de las hipótesis y preguntas generadas al comparar los virus aislados en pacientes con SRAS y los encontrados en animales salvajes del sur de China.

al hombre en el que posiblemente se había perdido esta secuencia, pero no indicaba necesariamente que las civetas, o los otros pequeños mamíferos, fueran el reservorio del virus (**Ng, 2003; Cyranoski Abbott, 2003**). Epidemiólogos y veterinarios salieron al paso de estas especulaciones que comenzaron a originar matanzas indiscriminadas de estos animales.

La transmisión del SRAS del hombre a los animales es eficaz, como lo demuestra la detección de virus y anticuerpos en animales domésticos y peridomésticos en contacto directo con los enfermos. La inoculación experimental ha sido posible, mostrando distinta eficacia dependiendo de las especies utilizadas (**Martina y cols, 2003**). Casi simultáneamente los estudios de anticuerpos en vendedores de animales y vegetales en los mercados de Guandong que se resumen en el cuadro de la (Fig. 14) han mostrado tasas de anticuerpos entre 5 y 40% (**Guan y cols. 2003; Cyranoski y Abbott, 2003**). La comparación con estudios realizados en sueros de donantes de Hong Kong, tomados antes del brote de SRAS, o en otros grupos de población igualmente considerados

GRUPOS DE POBLACIÓN		ANTICUERPOS: (+) (%)	Fig. 14
Población general	Bajo		
Enfermos	Más del 70%		
Manipuladores animales mercado ...	30%		
Verduleros	5 %		
Animales cercanos	SI		
Animales infectados mercado.....	SI		
Sugiere:			
* CoV SARS es virus nuevo en la especie humana			
* Procede, posiblemente, de animales salvajes vía mercado			

Fig. 14: Estudios de los niveles de anticuerpos frente al CoV-SARS existentes en diversos grupos de población humana y en animales y su contribución a la búsqueda de los orígenes de este Coronavirus.

libres de la infección, en los que no se encontraron anticuerpos específicos de SRAS, sugieren que este virus es un patógeno nuevo para el hombre.

Por tanto, el virus del SARS existe fuera de la especie humana, aunque no hay evidencia de que las especies estudiadas jueguen un papel significativo en la epidemiología de la epidemia. Pero tampoco puede descartarse que algunas de ellas sean las fuentes de la infección humana. Se necesitan estudios más amplios para poder establecer el origen del virus, su ecología y los factores que hayan llevado a su emergencia (como cambios del agente, factores del huésped, prácticas agropecuarias o utilización de especies salvajes). Hay que aceptar que si se trata de una zoonosis, la erradicación del SRAS no es posible, por lo que los esfuerzos deben enfocarse en conseguir su control. Basándonos en los conocimientos adquiridos, la estrategia a seguir en un futuro inmediato debe ser la identificación o diagnóstico temprano de los casos y el tratamiento y manejo adecuado de los enfermos. A medio y largo plazo puede esperarse que se consigan vacunas y antivirales eficaces para la prevención o incluso la curación de la enfermedad. En cualquier caso, es preciso poner en marcha normas de higiene estrictas para la manipulación de alimentos y, de forma más amplia, para la gestión de explotaciones de especies animales salvajes destinadas a la producción de alimentos exóticos o de otros productos de los mismos. Finalmente es necesario tomar conciencia de la necesidad de mantener un comportamiento respetuoso hacia los animales salvajes evitando la irrupción irresponsable en sus ecosistemas.

BIBLIOGRAFÍA

1- World Health Organization, 2003-a. Pág. Web acerca de SRAS.

<http://www.who.int/csr/sars/en/>

2- Ksiazek T.G. et al. A Novel Coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Síndrome. 2003. New England J. Med, 348:1953- 1966. ((FIG.2))

3- Tsang K.W. et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. 2003. New England J. Med, 348:1977-85. (online: 30 Marzo 2003). ((FIG 2))

Breiman RF, et al. Role of China in the quest to define and control severe acute respiratory syndrome.

Emerging Infectious Diseases, 2003, 9:1037-1041.

Seto WH. SARS: Nosocomial infection and infection control. SARS Clinical management Workshop, 13-14 June 2003, China, Hong Kong SAR.

Riley S, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of public health interventions. Science, 2003, 300:1961-1966.

Lipsitch M, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science, 2003, 300:1966-1970.

Ng SKC. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens. Lancet, 2003, 362:570-572.

Leo YS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome – Singapore, 2003. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2003, 52:405-411.

Tsang T. Environmental issues. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Kuala Lumpur, Malaysia, 17 - 18 June 2003.

http://www.who.int/csr/sars/conference/june_2003/materials/presentations/en/environmental.pdf

World Health Organization, 2003-b. Update 49 - SARS case-fatality ratio, incubation period.

http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/

World Health Organization, 2003-c. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003.

http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/

Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer A, Gournis E, Galanis E, Henry B, for the Hospital Outbreak Investigation Team. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. Canadian Medical Association Journal, 2003,169:285-292.

SARS Investigation Team, CDC; Wallington T, Berger L, Henry B, Shahin R, Yaffe B, Toronto Public Health; Mederski B, Berall G, North York General Hospital; Christian M, McGeer A, Low D, University of Toronto; Wong T, Tam T, Ofner M, Hansen L, Gravel D, King A, Health Canada. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome – Toronto, 2003. Canada Communicable Disease Report, 2003, 29:113-117.

Chinese Center for Disease Control and Prevention. Overview of epidemics and responses to the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in the People's Republic of China. 16 June, 2003.

World Health Organization, 2003-d. Management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Revised 11 April 2003. <http://www.who.int/csr/sars/management/en/>

World Health Organization, 2003-e. WHO hospital discharge and follow-up policy for patients who have been diagnosed with severe acute respiratory syndrome (SARS). Revised 28 March 2003. <http://www.who.int/csr/sars/discharge/en/>

World Health Organization, 2003-f. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>

World Health Organization, 2003-g. Delivered on 15 May. Guidance for Mass Gatherings: hosting persons arriving from an area with recent local transmission of SARS

World Health Organization, 2003-h. World Health Organization issues emergency travel advisory, 15 March. http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_03_15/en/

Cinatl J, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. Lancet. 2003, 361:2045-46.

Anand K et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science. 2003, 300:1763-67.

Castillo-Olivares J, et al. Generation of a candidate live marker vaccine for equine arteritis virus by deletion of the major virus neutralization domain. J Virol. 2003, 77(15):8470-80.

Cavanagh D. Severe acute respiratory syndrome vaccine development: experiences of vaccination against avian infectious bronchitis coronavirus. Avian Pathol. 2003, 32(6):567-82.

Sola I, et al. Engineering the transmissible gastroenteritis virus genome as an expression vector inducing lactogenic immunity. J Virol. 2003 Apr;77(7):4357-69.

Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, W Lim W et al and SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet, 2003, 361:1319-1325.

Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003. 361: 1773-78

Drosten C, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1967-1976.

Fouchier RA, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003, 423(6937):240.

World Health Organization, 2003-i. Laboratory diagnostic testing for SARS Coronavirus (Sampling; Laboratory diagnostic tests; Recommendations). 29 April 2003. <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/>

Rota P.A. et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. (Published online 1 May 2003). *Science*.1085952

Ruan YJ, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003 (published online 9 May).

Holmes K V, and Enjuanes L. The SARS Coronavirus: A Postgenomic Era. *Science*, vol 300, 30 May, 2003.

Poutanen SM, et al. Identification of acute severe respiratory syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*, 2003 , 358:1995-2005.

World Health Organization, 2003-j. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html

Guan, Y, et al. Isolation and Characterization of Viruses related to the SARS CoV from animals in Southern China. *Science* **302**, 276-278

Cyranoski D, Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature*, 2003, 423:467.

Martina B E E, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. There is now a choice of animal models for testing therapies against the human virus. *Nature* 425, 915 (Published online, 30 October 2003).



SARS, CLÍNICA, PATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN

Prof. D. Manuel Domínguez Carmona

Académico de Número de la Real Academia
Nacional de Farmacia

D. Manuel Domínguez de la Calle

Farmacéutico. Clinical Research Investigator

RESUMEN

Los autores reconstruyen los sucesos epidemiológicos relacionados con la epidemia de “SARS”, acrónimo de “Severe acute respiratory Syndrome”, o SRD. Se trata de una neumonía atípica, grave, causada por un coronavirus específico que desde el sur de China, se extendió a Hong Kong, Singapur, Taiwán y a otras naciones especialmente a Canadá, que afectó especialmente a médicos, a otros sanitarios y a sus familiares. El estudio descriptivo de esta epidemia proporciona muchas claves epidemiológicas y refuerza las medidas tradicionales de la lucha contra las enfermedades transmisibles, es decir el aislamiento y la cuarentena.

HISTORIA EPIDEMIOLÓGICA DEL SARS

En septiembre de 2002, surgió en la sureña provincia china de Cantón (en chino Guangdong), al parecer procedente de la contigua, provincia de Fujian, un brote de una neumonía atípica, muy contagiosa y grave, que requirió, en la mayoría de los casos, la hospitalización y que causó numerosos fallecimientos.

El 20 de enero de 2003, Zhong Nanshan, director del Centro de Investigación de Enfermedades Respiratorias de Cantón, a quién le correspondía dirigir la actuación sanitaria, remitió a todos los centros de salud de la provincia un informe en el que documenta 28 casos comprobados, trece de ellos en personal sanitario. Las autoridades no querían aguar la fiesta del Año Nuevo chino (entre finales de enero y primeros de febrero). El 13 de febrero las autoridades sanitarias chinas, informaron por vez primera, que un brote de neumonía había afectado a 305 personas en Guangdong causando cinco fallecimientos, pero que estaba ya controlado. Ante la convocatoria, para comienzos de marzo, de la Conferencia Consultiva Política del Pueblo Chino y la de la Asamblea Nacional Popular, que nombraría el 19 de marzo Presidente de China a Hu Jintao, se ordenó no informar de la epidemia bajo importantes castigos de modo que no hubo ninguna respuesta del Gobierno ni del Comité Permanente del Partido Comunista. Hay que recordar que el régimen chino tiene la norma de resolver los

problemas en el ámbito del partido, lo que llaman el “nei jin wi song”; se llegó a trasladar en ambulancia urgente al cadáver del Sr. Salisbury profesor de ingles de 51 años como si fuera un enfermo al magnifico Hospital de Hong Kong para que su muerte fuera contabilizada en esa ciudad, cuyo puesto fronterizo es atravesado diariamente por unas 250.000 personas; el Prof. Zhang Shanguang, por haber comunicado por la radio en 1998, la existencia de disturbios rurales fue torturada, encarcelado, atado con grilletes y castigado con trabajo físico, hasta que murió por tuberculosis.

Mientras tanto en China se ocultaba el proceso. El 18 de marzo el Ministerio de Salud sostuvo que en Pekín, no llegaron a 40 los infectados. Ante la ausencia de medidas, la epidemia se extendió por China; el 27 de marzo, la televisión controlada por el gobierno, informó que “gracias a la rápida y eficiente actuación de las autoridades, la epidemia había sido completamente controlada”, pero la enfermedad se extendía. El médico militar, Dr. Jiang Yanyong, de 71 años, del Hospital General del Ejército, muy popular por haber denunciado que habían ingresado en los hospitales, cientos de muchachos desarmados, ejecutados o aplastados por los tanques que reprimieron las manifestaciones de Tiananmen en 1989, acusó nuevamente al gobierno de ocultar la situación declaró el 3 de abril de 2003 que en un solo Hospital Militar de Pekín habían sido atendidos 60 enfermos y ocurrido 6 muertes (los declarados eran 19 y 4). Otros médicos, también hicieron declaraciones semejantes. Por entonces en China se habían producido al menos 1.300 casos con casi 30 defunciones, cifras cinco veces mayor que la declarada. La conmemoración de la matanza de la plaza de Tienanmen el 4 de abril, se vio empañada por el escaso número de asistentes muchos de los cuales portaban mascarillas.

La llegada a China de expertos de la OMS el 23 de marzo, impuso la transparencia informativa y así el día 26 las autoridades reconocieron ocho casos en Pekín y la muerte de una funcionaria finlandesa de la OIT destinada en Beijing. Aunque Zhang Wenkang insistía en que la enfermedad estaba controlada, el Presidente Hu Jintao temeroso de que la epidemia empañara el inicio de su mandato, promovió en unión de su primer ministro Wen Jiabao, una infor-

mación veraz y real, de modo que un viceministro informó, que en Pekín había habido 339 enfermos, y adoptaron un plan para combatir la epidemia al que el ejército debía colaborar previa la autorización de Jiang Zenun, Jefe de la Comisión Central Militar. Se destituyó a Zang Wenkang y a Meng Xuenong, alcalde de Pekín. El vicepresidente del Instituto de Investigación Económica, David Hong, llegó a proponer el cierre del país durante diez días para contener la progresión de la enfermedad asegurando que las pérdidas, por esa medida, serían menores que las ocasionadas por tres meses de guerra larvada contra el virus. El presidente de la Cámara General de Comercio, Gary Wang, sugirió suspender todas las transacciones financieras.

Como consecuencia de la migración de una gran parte de los 800 millones de campesinos chinos a las ciudades, y a la desbandada de los habitantes de las ciudades, hacia el campo, se fue extendiendo la enfermedad como mancha de aceite lentamente por el país, afectando a Pekín en donde se constituyó un importante foco, que llevó a mantener en cuarentena a 18.000 personas en tres complejos residenciales que sumaban cien edificios y 126 centros médicos; el 14 de abril, se constituyó un sistema de emergencia. El 17 de abril, las universidades de Pekín cancelaron algunas actividades y clases, rompiendo la consigna de no modificar las actividades públicas; no se permitió ir a Pekín a 80.000 estudiantes que debían efectuar sus exámenes de ingreso en la Universidad. El 19 de abril se reconoció que fueron más de 800 casos los 305 que se dijo a mediados de febrero, y que los cinco muertos habían sido 34.

La enfermedad pasó a Shangai y a las provincias norteañas de Xanxi y Mongolia Interior. En Shijiazhuang, capital de la provincia de Hebei se habían producido hasta el nueve de mayo 147 casos y seis muertes. El 4 de mayo, habían enfermado en Pekín, 1.772 personas y muerto 96. El último comunicado del Ministerio de Salud situó en 190 los muertos y en 4.004 los enfermos de neumonía atípica en China.

El 12 de mayo ya se permitió la entrada en Pekín de los estudiantes y se suspendió la cuarentena a la que estaban sometidos otros

900 estudiantes. Los trabajadores de empresas extranjeras entre ellas las españolas, establecieron planes para repatriar a sus trabajadores y familias caso de que la enfermedad se extendiese. Aún entonces el Gobierno seguía negando la existencia del SARS rechazando, por ello, medidas de prevención. Pese al silencio y a la ocultación de la epidemia, la información por Internet, teléfonos móviles, y boca a boca permitió que la población fuera conociendo la existencia de esta enfermedad, y que se produjera alarma que llevó a agotar las existencias de mascarillas quirúrgicas, de ciertos medicamentos y de algunas plantas medicinales consideradas curativas, hasta el punto de que se servían en las cenas de los 500 comensales del Hotel Internacional de Guangzhou, la capital de la provincia. Se produjeron incidentes de pánico de los que dieron cuenta los medios de comunicación. Se produjeron motines y protestas, especialmente en el campo e incluso asaltos a hospitales cercanos a la ciudad con pacientes afectados. Se destituyó a altos funcionarios entre ellos al Director de la oficina central, a directores de hospitales; se bajaron los impuestos a las empresas para que no despidieran a sus empleados y se prometieron subvenciones para atender a los costes médicos de los enfermos pobres y a los del medio rural y se aseguró que los hospitales y clínicas aceptarían inmediatamente a los enfermos.

Las medidas adoptadas pese a haber sido tardías, hicieron que el SARS remitiera en las grandes ciudades, como Pekín y Cantón, además de Hong Kong y Singapur. El 2 de junio, por primera vez, no apareció ningún caso nuevo ni hubo ninguna defunción en Pekín, quedando por primera vez menos de 2.000 hospitalizados en China.

LA ENFERMEDAD EN HONG KONG

Un empresario de Foshan, provincia de Guangdong, presentó fiebre y náuseas; se le diagnosticó neumonía y fue hospitalizado en la unidad de aislamiento del hospital Suri Yat-sen de Cantón, en la que luego ingresaron otros enfermos con neumonía; la enfermedad afectó a los cuatro médicos de la unidad, salvo al Dr. Liu Jianlun. Este

médico el 15 de febrero notó algunos síntomas y viajó el 21 de febrero, en autobús a la Región Administrativa Especial de Hong Kong, enclave de 6,6 millones de habitantes, 6.000 por km², para asistir, había dicho, a la boda de un familiar, aunque se pensó que el viaje fue debido a que confiaba más en la Medicina de Hong Kong. En la ciudad, Jianlun, se alojó en el 9º piso del Hotel Internacional Metropole, en la avenida Waterloo del populoso barrio de Mongkok; mientras esperaba al ascensor, y una vez en este, Jianlun estornudó y tosió dos veces. En el vestíbulo esperó a Liu, un cuñado, con quien paseó y fue de compras, estando juntos unas 10 horas, lo que indica que su estado físico no era demasiado malo. Al siguiente día Liu se agravó, y sintiéndose sin fuerzas para ir a la boda, ingresó en la UVI del Hospital Kwong Wah, con insuficiencia respiratoria. Cuando los médicos iban a examinarlo, les advirtió “Soy médico, especialista en enfermedades respiratorias, y he estado tratando pacientes en un hospital de Cantón. Temo haber contraído una infección grave que ha afectado a muchos compañeros, por lo que no me deben tocar. Fue aislado, pero pese a los tratamientos Jianlun, murió el 4 de marzo. El siguiente caso fue su cuñado y el tercero una enfermera de urgencias. Había compartido el ascensor con Jianlun un empleado del aeropuerto de la ciudad de 26 años, que había visitado a unos amigos hospedados en la novena planta del Metropole; a los pocos días se sintió mal y aunque procuró quitarle importancia, al persistir los síntomas ingresó el 5 de marzo en el Hospital Príncipe de Gales; unos días después su hermana presentó los mismos síntomas e ingresó en el hospital, Princesa Margarita en donde muere el 13 de marzo; la enfermedad apareció en tres compañeros de trabajo de esta.

Mientras tanto la enfermedad progresaba, los hongkonenses vivían sin conocer lo que se estaba incubando, pero el 10 de marzo la Autoridad Hospitalaria de la ciudad informó de un brote de una neumonía atípica. Cada día aparecían 20 a 30 casos nuevos, la mayoría médicos y personal sanitario, en contacto directo con los enfermos y familiares de aquellos. El goteo de muertes era continuo. A diferencia de lo ocurrido en el Hospital Kwong Wah, donde la advertencia del Dr. Jianliu sirvió para tomar precauciones, y que solo se contagiaron cuatro trabajadores, los sanitarios de los demás centros empiezan a enfermar.

Sólo entre los trabajadores del Príncipe de Gales se registraron 70 contagios. Se organiza el “Dirty Team” es decir el equipo sucio, encargado de enfrentarse al brote de neumonitis. En el diario “South China Morning Post”, el cirujano Sydney Chung Sheung, declaró que mantienen “una guerra contra un enemigo desconocido. Durante dos noches no me han dejado de temblar las manos. Es el peor desastre médico que he visto en mi vida: he dejado de ver a mi esposa y a mis dos hijas”.

A partir de este momento el pánico se adueña de Hong Kong, los viandantes llevan mascarillas quirúrgicas mientras que los precios se multiplican por diez. En los alrededores del Príncipe de Gales llegan portadores de flores y tarjetas de gratitud de los escolares a los médicos del Hospital, pero también merodean mercaderes que ofrecen depuradores de aire y todo tipo de remedios. El director de la Autoridad Hospitalaria ingresó con síntomas de neumonía y había rumores de que el presidente, Tung Chee-hwa, había sido explorado médicamente. El proceso se extiende a edificios contiguos afectando entre otros a cuatro residentes en un geriátrico situado a 500 metros del hospital. El 30 de marzo ya habían ocurrido en Hong Kong 425, después de que en las horas anteriores se declararan 58 nuevos contagios. La mayoría de los hongkonenses portaban una mascarilla quirúrgica. Llegan a contabilizarse 1.297 enfermos y al menos 65 muertes. Se van cerrando paulatinamente los centros docentes, y el Ministerio de Educación ordenó el cierre de los 2.100 colegios y escuelas infantiles de la ciudad hasta el 6 de abril. Los hongkoneses desconfían, se sienten en peligro, muchos han huido y disminuyó la producción industrial. Se cancelan numerosos vuelos a Hong Kong, ciudad receptora de turismo internacional. Se denuncia favoritismo hacia los hijos de algunos médicos. Llegaron a estar sometidos a cuarentena más de 1.080 contactos y sospechosos pero se producen 40 nuevos casos al día; los Rolling Stones suspenden sus dos proyectados recitales. El pánico se acrecentó después de que un responsable sanitario de Hong Kong señalara que el virus podía transmitirse por el aire.

Un interesante episodio epidemiológico fue el brote ocurrido en el complejo de apartamentos llamado “Los Jardines de Amoy”. Un infec-

tado de SARS, con diarrea, que había visitado a su hermano entre el 14 y el 19 de marzo contagió el virus a los residentes del bloque E en el que se dieron casi el 40% de los enfermos de SARS, en los que se diseminó por contacto personal en los ascensores, escaleras, pasillos etc. y se propagó por agua estancada que esparció un viejo ventilador. El brote alcanzó su máxima extensión el 24 de marzo. El virus vehiculado por las heces diarreicas llegó a los sifones de los cuartos de baño y a las cañerías de aguas residuales que rezumaban su contenido, que debió ser aerosolizado por las tomas de aire acondicionado. A los tres días la infección se había extendido a los demás bloques. En total se produjeron, casi simultáneamente, no menos de 324 enfermos, de los que el 66 % tuvieron diarrea, síntoma que solo se daba en el 2 al 7% de los afectados de otros brotes. Los casos de los apartamentos Amoy fueron mas graves, muriendo incluso pacientes jóvenes; el 20% requirió ingreso en UCI, mientras que en los afectados en otras circunstancias solo lo necesito el 10%. El bloque E, fue evacuado y se sometió a sus moradores a cuarentena en campamentos de vacaciones.

El 18 de abril de 2003, se confirmaron 31 nuevos casos entre ellos dos trabajadores sanitarios de un mismo hospital, contabilizándose 1.358 casos acumulados; ese día murieron en Hong Kong, siete varones de 71 y 86 años, con enfermedades crónicas y tres hombres y dos mujeres de 37 a 74 años lo que elevó a 81 los fallecidos en Hong Kong. El 19 de abril ingresaron 31 enfermos con SARS, de ellos dos trabajadores asistenciales, del "Alice Ho Miu Ling Nethersole". En esa fecha ya se habían dado de alta a 363 pacientes quedando 109 en UVI y habiendo fallecido 81 personas en diversos hospitales. Desde que comenzó el brote, se habían dado de alta a 363 pacientes recuperados, quedando en las UVI 109 pacientes. El ministro de Sanidad, Yeoh Eng-kiong, aconsejó a los ciudadanos que tuvieran fiebre y dolores musculares que acudieran a un médico rápidamente. Se montó una operación de limpieza de la ciudad con la ayuda de 10.000 voluntarios. El 28 de abril aparecieron 22 nuevos casos y siete fallecimientos, con lo que llegaron a 138 los muertos por el SARS. Después de la fase inicial de crecimiento exponencial, la tasa de casos confirmados en Hong Kong cayó a menos de 20 diarios a partir del 28 de abril de 2003. En

Hong Kong, se presentó una moción de censura contra Tung Chee-hwa, que aun cuando no fue aprobada, supuso un varapalo al gobierno de la ciudad, evidenciando las dificultades del régimen comunista para actuar.

LA NEUMONIA EN TAIWÁN

En Taiwán el 20 de abril había tenido al menos a 29 enfermos y el 22 de mayo 393, de los que el 90% eran trabajadores de hospitales (en la semana anterior se habían dado de baja 140 sanitarios por temor al contagio); los casos aumentaron exponencialmente, causando pánico e incluso algún suicidio; algunos hospitales cerraron varios servicios entre ellos las urgencias); el 13 de mayo, se detectó la enfermedad en viajeros procedentes del continente, pese a lo cual la OMS, sólo pudo enviar dos expertos al cabo de siete semanas, cuando China lo autorizó. Taipei movilizó sus recursos, incluido el ejército que aportó cinco hospitales. Una fábrica situada en Taiwán, que habitualmente confeccionaba uniformes pasó a hacer mascarillas; otra produjo elementos de protección para el personal sanitario. Los soldados desinfectaron las calles con vinagre y una unidad de guerra antibacteriológica, con el premio Nóbel de Química de 1986 al frente, Yuan T. Lee, se movilizó para responder a la situación sin lograr detener a la epidemia. El rápido incremento en Taiwán se debió a fallos en el control; el Gobierno publicó el 29 de abril que declararía el estado de emergencia si la cifra de contagiados superara los 500, pero la epidemia de Taiwán fue remitiendo y el 4 de junio los casos acumulados fueron 678 sin que ese día hubiera ningún caso nuevo. Shiingjer, ministro de Sanidad de Taiwán, dimitió el 16 de mayo, por no haber podido controlar a la epidemia. Al coincidir la epidemia con los debates de la LVI Asamblea Mundial de la Salud, reunida en Ginebra entre el 19 y el 28 de mayo, el presidente Chen Shui-bian consideró que había llegado el momento de que la OMS aceptara a Taiwán en su seno, como observador, pero China impidió la inclusión de la propuesta en el orden del día. Chen Shui-bian, que en 2004 se debía presentar a la reelección en una reunión con dirigentes de su partido, propuso convocar un referéndum sobre la adhesión a la OMS.

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD DESDE HONG KONG.

El virus paso el 15 de marzo de 2003, de Hong Kong a la capital china Pekín, rebautizada como Beijing por el gobierno comunista; el virus lo transmitió un pasajero chino del vuelo CA112 de la Air China quién se encontraba enfermo antes de salir de viaje. Este enfermo contagió a una azafata de Mongolia interior, a unos residentes en Taiwán y Singapur, al menos a uno de los funcionarios que volaban a Bangkok (Tailandia) más a una finesa que viajó a su lado y que murió en Pekín. El caso índice de Pekín, fue hospitalizado en tres centros de esta ciudad contagiando, entre otras personas a dos de los médicos que lo atendieron.

Tres estudiantes que habían bajado con Juanliu en el mismo ascensor, o bien una joven de 23 años que durante sus vacaciones se había alojado en el 9º piso del Metropol desde el día 20 al 25 de febrero, transportaron el virus a Singapur. La joven al llegar tuvo fiebre y cefalea y el 28 tos seca ingresando el día 1 de marzo en el Hospital Tan Tock Seng. Un interesante brote comenzó con un varón de 37 años que ingresó el día 2 en el Hospital General seguido de un ama de casa de 52 años. Un taxista de 54 años llevó el día 5 al matrimonio formado por el hermano del caso índice y su esposa que trabajaban en el comercio “Pasir Panjang Wholesale”; El día 8, el taxista tuvo que ingresar en el NUH donde se diagnosticó como probable SARS; el día 9 se evacuó al TTSH en donde falleció el 12. La cuñada del caso índice enfermó el día 8, ingresando en el mismo hospital el 14 con el diagnóstico de probable SARS. En el “Pasir Panjang Wholesale Center” se contagiaron un empleado de 45 años que se sintió mal el día 8 y otro de 72 años, que enfermó el día 18 ingresando en el TTSH el 19 como sospechoso de SARS. En la tienda habían estado 20 personas que tuvieron síntomas que fueron ingresadas, cerrándose la tienda durante tres días. El 26 de marzo Singapore ya sumaba 69 casos y una muerte y mantenía a 861 personas en cuarentena en sus casas a las que se administraba 75 mg dos veces al día de oseltamivir, para los que se estableció un sistema de abastecimiento para que los contactos no tuvieran que salir de su casa. El 30 de marzo, el uso de mascarillas era generalizado. A partir del 1 de abril, la Iglesia católica de Singapur sus-

pendió las confesiones individuales, dando absoluciones colectivas. El día 17 de abril se aplicó a los pasajeros de líneas aéreas procedentes de algunas áreas afectadas, aparatos del ejército provistos de una cámara fotográfica de infrarrojos que detectaban los cuerpos con temperatura superior a los 37,5°C, proyectando sus imágenes en una pantalla, confirmando una enfermera los casos positivos. El 18 de abril ya había habido 172 infectados, con 16 fallecimientos, manteniendo a más de 1.500 personas en cuarentena. El primer ministro singapurés, Goh Chok Tong, declaró que la ciudad-estado podría estar afrontando la peor crisis de su historia, pues aunque parecía controlada la propagación de la enfermedad, "los costes económicos iban a ser enormes". La alarma cundió también en la población generalizándose el uso de mascarillas y el toser en público suscitaba temor en los presentes. El 29 de abril se desinfectaron los 80 mercados y 13 centros de alimentos de Singapur.

Un empresario chino-norteamericano de 48 años, que había estado en el vestíbulo del Metropól, viajó a Hanoi (Vietnam), a fines de febrero de 2003, en donde al llegar, tuvo que ingresar en el Hospital Francés, con tos, fiebre y fatiga. Cuando su situación empeoró se le trasladó al Hospital Princesa Margarita de Hong Kong pero ya había contagiado a 46 médicos y enfermeras, antes de morir el 13 de mayo. El Dr. Carlo Urbani de 46 años experto en medicina tropical, presidente de "Médicos sin fronteras" de Italia, se encontraba en Hanoi, como experto de la OMS para controlar la elevada prevalencia de bilharziosis, parasitosis grave que padecen las personas que viven cerca de los bancos rocosos del río Mekong en Vietnam, Camboya y Laos, que afecta al hígado, causando graves hemorragias gastrointestinales. El 2 de marzo a las pocas semanas de haber llegado a Hanoi tuvo que atender a un empresario chino-norteamericano aquejado desde finales de febrero de un cuadro agudo con fiebre, dolores musculares e insuficiencia respiratoria progresiva de la que falleció días después en el hospital de Hong Kong al que fue trasladado por un grave distrés respiratorio agudo. Su gran formación, le hizo pensar que estaba ante un proceso nuevo, alertando de ello a las autoridades, gracias a las cuales se estableció un oportuno control. Pascale Brudon, representante de la OMS en Vietnam, declaró. "Carlo era un tipo extraordinario, y todos

estamos profundamente apenados. Cuando la gente comenzó a preocuparse en el hospital, acudió allí diariamente, recogió pruebas y reforzó los procedimientos de control de la infección e identificó la enfermedad como un nuevo proceso. En una carta a unos amigos, Urbani había escrito desde Camboya a sus amigos italianos. «Nosotros los voluntarios somos observadores privilegiados que pueden ver el horror de sucesos que convierten a la dignidad humana en un fardo sangrante. Podemos después narrar, gritar las privaciones de los desheredados, la lejanía de los excluidos e indicar los abusos y la violencia de los verdaderos terremotos contra los cuales es difícil, sino imposible, construir refugios o diques de contención». El doctor Carlo Urbani, nacido en Italia, en 1957, estaba casado, tenía tres hijos y murió el 29 de marzo de 2003 en la UCI de un hospital de Bangkok, en Tailandia, debido al SARS. Por ello se propuso que el agente del SARS fuera llamado Coronavirus urbani. En Hanoi se produjeron 63 casos, el último apareció el 21 de abril, y cinco defunciones pero gracias a las medidas adoptadas en el Hospital francés la enfermedad y al propuesto cierre de los 1.130 km de la frontera con China con la que el comercio transfronterizo supone unos 200 millones de dólares anuales para Vietnam, la enfermedad dejó de transmitirse durante veinte días motivando que el 28 de abril dejará de figurar en la lista de zonas afectadas por la neumonía atípica, quedando solo 10 hospitalizados en vías de recuperación.

La enfermedad pasó a Canadá desde Hong Kong. Una de las seis personas con las que el Dr. Jianlun había coincidido en el ascensor del Hotel Metropole de Hong Kong, la Sra. Kwan Siu-chu, de 78 años, con diabetes de tipo 2 y cardiopatía coronaria, de nacionalidad canadiense quien había ido a Hong Kong los días 13 al 23 de febrero con el fin de visitar a unos familiares, y allí se alojó en el 9º piso del Metropole, los días 18 al 21, aunque solo pasó una noche en el Hotel. A los dos días de regresar a Toronto presentó fiebre, anorexia, mialgias, dolor de garganta y a los dos días de su regreso, tos seca moderada; a los tres días su médico solo observó eritema faríngeo, para el que le prescribió un antibiótico oral. Al cabo de dos días, la tos había aumentado y tenía disnea, muriendo en su casa el 5 de marzo a los tres días, es decir a los nueve días de haber aparecido la enfermedad. El siguiente caso

fue el hijo de esta señora, de 43 años, también con diabetes 2 e hipertensión; el día 27 de febrero dos días después de que su madre enfermara, presentó fiebre y sudoración; a los cinco días parecía que la fiebre había desaparecido, pero tenía tos seca, dolor de tórax y disnea. La radiografía mostró una moderada ocupación de los lóbulos medio e inferior derechos; hospitalizado se vio que tenía 39,8°C y una saturación de oxígeno del 82% con ocupación bilateral de pulmón siendo diagnosticado de tuberculosis; se le aplicó ventilación no invasiva y antibióticos de amplio espectro, pero a los dos días se deterioró su hematosi, por lo que hubo que intubarle y aplicarle ventilación mecánica. Pese a ello se produjo un síndrome de disfunción multiorgánica que causó su muerte el 13 de marzo de 2003, a los seis días de haber ingresado, y 15 después de haberse sentido enfermo. En la autopsia se encontraron alteraciones intraalveolares e intersticiales difusas, e infiltrados de mononucleares, que explicaban el distrés respiratorio, sugería una viriasis aunque no había lesiones citopáticas. El hígado mostró engrasamiento microvesicular, hemorragias focales y necrosis con cuerpos acidófilos dispersos, pero sin inclusiones virales. En el bazo se encontraron amplias áreas de probable necrosis isquémica y algunos linfocitos atípicos en las vainas periarteriolas. Dado el diagnóstico de posible tuberculosis los días 8 y 9 de marzo, se hicieron radiografías a los miembros de la familia siendo normales, las de los tres niños de 17, de 9 años y de 5 meses, así como la del marido de la paciente índice, que seguía sintomático, pese a haber estado expuestos al caso índice: los cinco adultos restantes tenían fiebre o síntomas respiratorios o ambos; uno de ellos, reunía los criterios de SARS sospechoso, y tres de probable, ya que las radiografías mostraban, anomalías pulmonares. Los cuatro ingresaron en un hospital, uno de ellos en la UVI, ya que necesitaba ventilación mecánica; se les administró oseltamivir, y ribavirina intravenosa recuperándose totalmente, aunque dos quedaron con cierta disnea durante tres semanas. El SARS fue la causa de esos enfermos y la de la muerte de la Sra. Kwan Siu-chu y de su hijo, ya que retrospectivamente reunían los criterios de probable SARS. El hijo de la Sra. Kwan Siu-chu debió contagiar a su mujer y a la médico de familia, de 37 años, de origen asiático, que lo había atendido el 6 de marzo. La médico presentó cefalea intensa el 9 de marzo seguida de fiebre superior a los 40°C, mialgias, y malestar. A los 4 días tuvo tos

seca, fiebre de 38,5°C y taquipnea con una saturación de oxígeno del 100%. La radiografía mostró ligera infiltración basilar izquierda. Ingresó con el diagnóstico de sospecha de SARS y fue tratada con oseltamivir, ribavirina iv y antibióticos de amplio espectro recuperándose del proceso. El octavo caso de Toronto fue un varón de 76 años, no asiático con diabetes tipo 2, coronariopatía e hipertensión, que había ingresado en Urgencias el 7 de marzo por fibrilación auricular, en donde permaneció en observación toda la noche en un cubículo separado por una cortina de algodón a 1,5 m de donde estaba el hijo de la Sra. Kwan Siu-chu, que estaba esperando que hubiera cama disponible; se le dio de alta el 8 de marzo, pero a los dos días tuvo fiebre superior a los 40°C, sudoración y fatiga con infiltrados intersticiales de los lóbulos superior y de la base, apareciendo pese a los antibióticos tos no productiva y disnea, cayendo su temperatura a 36.6°C y la saturación de oxígeno al 70%. Pasó a UCI con el diagnóstico de probable SARS falleciendo a los cinco días de haber ingresado y a los 12 de haber comenzado la enfermedad.

El noveno caso de Toronto no estaba relacionado con el anterior racimo epidemiológico. Se trataba de un varón de 62 años, no asiático con historia de fibrilación auricular, quién mientras hacia un viaje por el sudeste asiático a primeros de marzo, tuvo dolor torácico y de garganta y ligera cefalea, seguida de tos, disnea y fiebre. A su regreso a Toronto el día 14 ingresó con el diagnóstico de probable SARS; fue tratado con antibióticos de amplio espectro, oseltamivir y ribavirina iv pero a los dos días su estado respiratorio empeoró, hubo que intubarlo y ventilarlo para estabilizarlo, aunque requirió ventilación asistida durante otros 16 días. Toronto fue el área del mundo occidental, más afectada: la repercusión socio-económica que el SARS ocasionó en la ciudad fue enorme; basta decir que recibe anualmente más de veinte millones de visitantes, que el SARS hizo disminuir grandemente. El Banco Central canadiense rebajó el 21 de abril, la previsión del crecimiento económico para el 2003 que estaba en el 3 % al 2,5%. En Toronto se pusieron en cuarentena domiciliaria a unas 10.000 personas. El 21 de abril se habían declarado en las provincias de Ontario, cuya capital es Toronto, y la Columbia Británica en la costa del Pacífico, 316 casos con 14 defunciones (letalidad de 4,43) que afectó

especialmente a la colonia china sobre todo a los oriundos de Hong Kong. También desde Hong Kong pasó el SARS a Vancouver en donde se produjo el décimo caso canadiense; se trataba de un varón de 55 años, quién había visitado con su mujer la ciudad desde el 20 al 24 de febrero alojándose en el Metropol pero no en el 9º piso, sin que comieran en el Hotel ni visitaran a otros huéspedes. El día 25 al 6 de marzo de 2003 fueron a Bal, pero a los dos días de haber salido de Hong Kong, el marido tuvo malestar, fiebre de 39,4°C, escalofríos y cefalea seguidos de disnea progresiva y de tos seca. A su regreso a Vancouver el 7 de marzo, tenía 38,5°C y una saturación de oxígeno del 45 % con opacidades reticulares y difusas en el tórax. Ingresó en la UVI y a las 24 horas requirió intubación y ventilación para mantener la oxigenación. Se le diagnosticó de probable SARS y se le trató con antibióticos de amplio espectro continuando con ventilación asistida durante 30 días. En julio de 2003 enfermaron 143 asilados de las que murieron 7 personas que pese a ser más leve que la neumonía asiática, se pensó que sería una recrudescencia del SARS ya que el 34% de 29 sueros analizados tenía anticuerpos contra el coronavirus del SARS, pero el análisis genético reveló que el coronavirus aislado tenía largas secuencias del virus que no coinciden con las del SARS, sino con la familia de coronavirus humanos llamada OC43, que causa un resfriado, como muchos coronavirus. Desde Toronto la enfermedad pasó, llevada fundamentalmente por personal sanitario, a Australia, Filipinas y tal vez a Bulgaria. También enfermó de SAR una enfermera del Surrey Memorial Hospital de Hong Kong de 44 años que había atendido, protegida con mascarilla, gafas protectoras y gorro, a una anciana con probable SARS. En el Hospital Pamela Youde Nethersole Eastern de Hong Kong, se trataron 31 casos de los que 16 podrían haberse contagiado de un caso índice que había ingresado el día 2 de marzo y que falleció el día 16.

Ante la propagación de la enfermedad fuera de China, la OMS ya había declarado el 12 de marzo de 2003 la alerta global, "ante una amenaza sanitaria mundial", estableció la vigilancia sobre la enfermedad, criticando a las autoridades chinas por no haber revelado a tiempo la situación real del SRAS en su territorio. Esto forzó a las renuentes autoridades comunistas chinas a reconocer el 26 de marzo de 2003 que se

habían producido en el país 1.153 casos con 40 defunciones, pese a lo cual, prohibieron ese mismo día que expertos de la OMS fueran a Guangdong. La OMS denunció nuevamente el 28 de abril la falta de cooperación de Pekín. Su representante en China, Henk Bikedam comunicó ese día su frustración, por la "insuficiente información facilitada por las autoridades, pese a la obligación del gobierno de compartir información con la OMS y con los demás países" El ocultamiento incluso a sus ciudadanos, a los medios de comunicación y la posterior minimización de la epidemia en Cantón, fueron la causa de la expansión pandémica del proceso, por lo que el Gobierno chino ha sido muy criticado ya que conocía la existencia de la enfermedad desde noviembre de 2002. A partir de ese momento el Ministerio chino informó diariamente de la evolución de la epidemia, señala que un total de 1.487 contagiados han sido dados de alta.

El 20 de abril Tailandia había tenido 7 casos, de los que dos habían muerto; Malasia, 5 afectados y un fallecido, e Indonesia y Manila (Filipinas), con 1 caso confirmado cada uno. En total, el SRAS se ha cobrado la vida de 182 personas y ha infectado a cerca de 3.500 en todo el mundo. La enfermedad, se fue extendiendo por numerosos países. Las autoridades sanitarias de Nueva York informaron el 28 de febrero de un nuevo caso de neumonía atípica, lo que elevó a cinco, el total de enfermos registrados en la ciudad, contraídos en viajes realizados al sureste asiático. Un médico que había atendido a pacientes en Hong Kong, viajó a Nueva York a mediados de marzo para asistir a un Congreso. A su regreso, en el avión él, su esposa, embarazada de 13 semanas, y su suegra empezaron a encontrarse mal siendo atendidos por médicos de Francfort en donde al avión tenía una escala. Estados Unidos, el 21 de abril había tenido 39 casos, mas 20 sospechosos, ninguno autóctono y el 1 de mayo de 2003 se habían declarado (CDC y OMS) 289 casos sospechosos de SARS en los 38 Estados siguientes (Alabama 1, Arizona 1, Arkansas 1, California 58, Carolina del Norte 8, Carolina del Sur 2 Colorado 11, Connecticut 8, Florida 16, Georgia 4, Hawai 6, Illinois 13, Indiana 1 Kansas 3, Kentucky 4, Maine 2, Maryland 3, Massachussets 17, Michigan 3, Minnesota 9, Mississippi 2, Missouri 2, Nevada 2, Nuevo Hampshire 1, Nueva Jersey 4, Nuevo México 1. Nueva York 33, Ohio 12, Oregon 1, Pennsivania 11, Rhode

Island 1, Dakota del Sur 1, Texas 7, Utah 5, Vermont 2, Virginia 8, Washington 22, Wisconsin 3) más 56 casos probables, sin ningún fallecimiento. El 11 de julio de 2003 se sometieron en Texas a nueve empleados de la base de la Fuerza Aérea de Dyess, en Abilene por sospechas de haberse contagiado de SRAS a su paso por el aeropuerto de Toronto, de los que sólo uno presenta síntomas que podrían corresponder a esta enfermedad.

El 11 de abril de 2003 se declaró el sexto caso londinense de SARS en un asistente a una reunión en un Hotel de Londres que había contactado con una persona procedente de Hong Kong, que había pasado por diversos países europeos. Este caso ha sido el primer caso contagiado en Europa lo que a mi juicio no justifica que la OMS considerara a Londres área afectada ya que la fuente fue exterior.

El primer caso de la India apareció en abril de 2003 en un varón de 32 años de Goa después de haber viajado a Hong Kong y Singapur. El 20 de abril se habían confirmado 10 casos. También tuvieron casos Alemania, Suiza, Tailandia, Vietnam e Italia; el 29 de abril se declararon dos nuevos casos sospechosos en Italia, uno fue una niña china llegada de Pekín y el otro una mujer canadiense de 38 años. Otras tres personas siguen ingresadas.

El 19 de abril Arabia Saudí informó de su primer caso sospechoso en un filipino que regresó a la ciudad de Jeddah en un avión de la Singapore Airlines quien durante el vuelo tosía exageradamente y aunque la exploración torácica fue normal fue aislado durante diez días sin que aparecieran síntomas de SARS.

En España el 1 de abril ingresó en Basurto (Bilbao), un joven, que unos días antes había regresado de un viaje al sudeste asiático, con diagnóstico de probable SARS que presentaba fiebre, tos, afectación respiratoria y radiología compatible con neumonía atípica; evolucionó bien y fue alta sin que se hubiera encontrado ningún agente etiológico. El 7 de abril ingresó en el Hospital General Yagüe de Burgos un paciente de 36 años, llegado de Pekín, con síntomas probables de SARS sin insuficiencia respiratoria en donde fue aislado y atendido por

personal sanitario protegido; se estableció cuarentena domiciliaria voluntaria a una persona que tuvo estrecho contacto con el paciente, que al final fue descartado que tuviera SARS. Una niña china de siete años, que había llegado el 19 de abril a Jerez procedente de Cantón ingresó el 28 de abril en un hospital de Jerez de la Frontera con fiebre alta. Un inmigrante de origen asiático que formaba parte de un grupo de inmigrantes que ilegalmente habían llegado a Tarifa fue sometido a vigilancia. Casos similares se fueron dando en distintas ciudades españolas. En el hospital de Badajoz ingresó un hombre de 38 años con síntomas de neumonía asiática aunque no se confirmó el diagnóstico y lo mismo ocurrió con otros 26 sospechosos.

CASOS ACUMULADOS

Casi toda la información sobre el SARS se ha dado como casos acumulados, lo que da la impresión errónea de que la incidencia aumentaba, ocasionando alarma. Si se presenta la incidencia se ve que la difusión de la epidemia pasó de un fase inicial en la que iba aumentando la incidencia seguida de un rápido descenso de la misma. En junio se habían producido en el mundo 8.435 casos confirmados, de los que 5.329 lo fueron en China, pero ya la incidencia de la enfermedad iba descendiendo. El asesor regional de la OMS, que había criticado a China reconoció el 12 de junio que la epidemia estaba amainando y ese mismo día la OMS confirmó que el brote estaba en vías de extinción aunque hubo rebrotes en Taiwán, Toronto y Singapur. El 4 de julio la OMS consideró extinto el brote, ya que habían transcurrido veinte días del último contagio en Taiwán. La enfermedad había causado 8.500 enfermos de ellos 5.327 en China y 812 defunciones de ellas 349 en China (en Pekín 2500, el ultimo en junio de 2003 con 1.191 muertes). Aunque se considera este brote extinguido, al menos provisionalmente se debe vigilar la reaparición de la enfermedad, que habrá que intensificar a partir de octubre, e igualmente vigilar estrechamente los posibles reservorios del coronavirus SARS. Efectivamente en diciembre de 2003 y en enero de 2004 se produjeron cuatro casos de SARS en la provincia de Guangdong y el Ministerio de Sanidad chino anunció el 22 de agosto de 2004, un caso sospechoso de SARS en una enfermera de 20 años que había comenzado con fiebre y tem-

blores el día 5. El 7 ingresó en su Hospital, el Jiangong y desde esta evacuada al Ditan de infecciosas. Interesante que fuera enfermera haciendo pensar posible contagio intrahospitalario. Se pusieron en cuarentena hospitalaria a cinco contactos directos, y a otros 171 contactos lejanos se sometieron a vigilancia.

Nº de países que tienen o han tenido caso	Fecha	Casos nuevos	Defunciones acumuladas (letalidad aparente)
15	29-III-2003	1.550	54
26	20-IV-2003	3.650 (el 88,5% en China)	333 (139 en China además de los 138 en Hong Kong 23 en Singapur 21 en Canadá 5 en Vietnam 2 en Tailandia 2 en Malasia 2 en Filipinas 1 en Taiwan)
26	1-V-2003	463	372
26	10-V-2003	633	526
26	27-V-2003	925	

Los casos probables acumulados hasta el 19 de Abril han sido:

País	Casos probables acumulados (salvo los referentes a USA que se refiere a los sospechosos desde el 1 de noviembre de 2002 al 19 de abril de 2003)	Nº Casos nuevos desde el último informe de la OMS	Nº Muertes	Nº Recuperados (incluye las altas hospitalarias)	Áreas en las que hay transmisión local	Fecha Abril 2003 del último informe
Alemania:	6	0	0	4	Ninguna	18
Australia:	3	0	0	3	Ninguna	17
Brasil:	2	0	0	0	Ninguna	16
Canadá:	132	6	12	54	Si	19
China:	1512	30	65	1140	Si	19
China, Hong Kong*	1358	31	81	363	Si	19
China, Taiwan:	29	0	0	17	Si	18
España:	1	0	0	0	Ninguna	18
Estados Unidos:	220	12	0	No disponible	Si	18
Filipinas:	1	0	0	1	Ninguna	14
Francia:	5	0	0	1	Ninguna	18
India:	1	0	0	1	Ninguna	18
Indonesia:	1	0	0	0	Ninguna	18
Irlanda:	1	0	0	1	Ninguna	18
Italia:	3	0	0	2	Ninguna	18
Japón:	4	2	0	0	Ninguna	18
Kuwait:	1	0	0	0	Ninguna	9
Malasia:	5	0	1	0	Ninguna	16
Mongolia:	3	0	0	3	Ninguna	17
Reino Unido:	6	0	0	5	Si	19
Rumania:	1	0	0	1	Ninguna	18
Singapur:	177	5	16	100	Si	18
Sudáfrica:	1	0	0	0	Ninguna	9
Suecia:	3	2	0	0	Ninguna	19
Suiza:	1	0	0	1	Ninguna	18
Tailandia:	7	0	2	6	Ninguna	18
Vietnam:	63	0	5	46	Si	17
Total:	3547	86	182	1749		

* (Un fallecimiento se dio en un enfermo evacuado desde Vietnam)

Los datos al 27 de abril de 2003 fueron:

Número de Casos	Países
1 a 9	Australia, Brasil, Colombia, (España 1), Finlandia, Francia, Alemania, India, Italia, Kuwait, Malasia, Mongolia, Irlanda, Corea, Rumania, Nueva Zelanda.
10 a 99	Filipinas (12), USA (65), Vietnam (63)
100 a 199	Canadá (146)
200 y más	Singapore 206, Taiwan 596, Macao 2, Hong Kong 1728, China 5322

ETIOLOGÍA

Se sospechó enseguida, que el agente debía ser un virus ante su resistencia a los antibióticos, la negatividad de los cultivos y de la PCR para bacterias. Pronto se descartó la intervención de virus gripales ni el que causó el brote de la gripe de las aves (A[H5N1]) aparecido en Hong Kong el 19 de febrero del 2003 y la de un Paramyxovirus (familia de virus que causan desde enfermedades respiratorias leves, sarampión y alguna vez encefalitis muy grave).

La OMS movilizó a una red de 11 laboratorios de nueve países que enseguida se extendió a 13 laboratorios de 10 países, con amplia experiencia en la detección de patógenos, que formaron una red de cooperación altruista, cuyos méritos fueron considerados iguales con la OMS, los cuales mantenían diariamente reuniones virtuales por teleconferencias, compartiendo sus avances por medio de una página web.

El laboratorio de Hong Kong, uno de los 11 iniciales de la red informó el 24 de marzo que había cultivado, a partir del pulmón de un fallecido, contagiado por un médico del sur de China al menos dos virus ARN uno de ellos, un nuevo coronavirus cuyo estudio fue completado por el laboratorio de virología del Centro médico Erasmus de Rotterdam (Holanda), que completó definitivamente los trabajos de

identificación del virus del SARS que fue confirmado por la OMS como el agente causal el 16 de abril de 2003, ya que cumplía los postulados de Koch, en ocasiones acompañado de un metaneumovirus, cuya papel como copatógeno es posible. La identificación del agente permitió desarrollar pruebas diagnósticas como la PCR, cultivos de los virus y la de anticuerpos inmunofluorescentes. La OMS y la red de laboratorios dedicaron la detección y caracterización del virus del SARS al Dr. Carlo Urbani. En abril de 2003 se secuenció el Coronavirus urbani, su genoma es esencialmente nuevo (se excluye que este virus fuera “fabricado” por el hombre como se afirmó para el VIH). Ya se ha descifrado el genoma y se sabe que la proteína S1 es necesaria para que pueda infectar a las células. El virus tiene, como el VIH, una polimerasa que hace múltiples copias del ARN vírico, algunas de ellas erróneas, que la ausencia de sistemas de reparación del ARN permite su difusión, de modo que pueden aparecer variantes o subtipos diferentes. Hay dos coronavirus que afectan al hombre (2003) uno respiratorio y otro digestivo.

TRANSMISIÓN DEL CORONAVIRUS SARS.

Las diversas especies de coronavirus tradicionales se aíslan en todo el mundo, en el citoplasma maduro de una amplia gamma de vertebrados. El hombre se infecta por los coronavirus humanos, 229E y OC43, que causan catarros en invierno estación en la que el virus evitaría la inactivación térmica del calor estival, (el SARS cultivado a 56°C sobrevive menos de 30 minutos y si se mantiene a 37°C casi 4 días) pero a nuestro juicio porque en invierno es más fácil la transmisión interhumana.

En el área en la que apareció el SARS habían surgido las pandemias de gripe, algunas de procedencia animal, como la de 1918, la gripe asiática de 1957 y la de Hong Kong de 1968, y la cepa H5N1 aparecida en 1996, que provocó numerosos fallecimientos en Hong Kong. De las 26 nuevas enfermedades transmisibles surgidas en los últimos cincuenta años, quince lo hicieron en China, lo que se ha atribuido al frecuente y estrecho contacto del hombre con los animales y la gran densidad de población que favorece una vez surgido un nuevo virus, su propagación.

Se pensó que el Coronavirus SARS podría proceder de una mutación más virulenta del Coronavirus humano causante de catarros, (Jackwood y cols. 2003) pero es mas verosímil que procediera de un coronavirus animal como la civeta, animal carnizable en China, que habría mutado hace mucho tiempo, animal en el que se aisló el agente que se demostró que se podía transmitir a primates, por lo que la civeta debe ser considerada como reservorio del virus. Se sabe que al menos algunos coronavirus como algunos de los felinos incorporan genes de coronavirus canino y porcino cuando infectan simultáneamente una misma célula.

Solo cuando de la civeta pasó al hombre probablemente por manipular o por comer su carne se produjo la epidemia. Los primeros casos de China se dieron en zonas en donde se consume cerebro de mono, serpientes, sopa de gato, y ratas fritas; se sospecha que el manejo de ellos o su ingesta pudiera haber determinado el primer caso (en algunas áreas se vio asociación con cocineros y con vendedores de gambas). La secuenciación del genoma apoya la procedencia animal del virus del SARS.

A una mutación del SARS, se atribuyó el brote de los “Jardines de Amoy”. La globalización política favorece la diseminación de enfermedades especialmente las pandemias. La fuente de infección es el hombre enfermo sea cual fuere su clínica, incluso los escasos paucisintomáticos. Ya en la incubación el virus se está multiplicando, en las vías respiratorias y en el esputo, por lo que es posible, aunque rara la transmisión en este periodo, hecho que complica el aislamiento y la cuarentena. Un norteamericano visitó en un geriátrico de Toronto, limpio de SARS, a un paciente que no tenía el menor síntoma ni siquiera tos; en el visitante apareció la neumonía asiática a la semana de salir de la ciudad así como en el anciano al que había visitado; es decir el contagio se produjo durante la incubación. No parece que existan portadores sanos. La posibilidad de recaídas alargaría la contagiosidad.

El virus del SARS desde el hombre se transmite como los demás virus respiratorios La contagiosidad está en razón directa de la concentración del virus en las secreciones respiratorias, que oscila entre 10.000 a

1.000.000. desde donde se disemina por las gotas de Pflüge y por los núcleos goticulares de Wells cuya transmisión requiere cercanía física entre las personas. El predominio de afectación del lóbulo superior del pulmón derecho confirma la importancia del contagio por gotitas eliminadas por los enfermos cercanos. El virus es aún más contagioso, que el ébola, pero su escasa resistencia condiciona que la transmisión tenga que ser directa por estrecho contacto, aunque sea breve con la fuente o al menos estando muy próximos la fuente y los susceptibles, produciéndose pocos contagios a distancia. La transmisión a distancia puede ocurrir por virus vehiculado por la ventilación. La negatividad de la PCR no asegura la ausencia del virus pues es una técnica poco sensible cuando la carga vírica es muy baja (falsos negativos).

El virus desde las vías respiratorias, puede pasar a la sangre en la que puede permanecer al menos diez días por lo que no puede excluirse una transmisión por la sangre, por fómites contaminados con ella o por artrópodos hematófagos, pero en todo caso su importancia es mínima. El estudio de los casos evidencia a nuestro juicio que la transmisión se va agotando a medida que se van produciendo pases interpersonales, efecto lógico ya que fue muy reciente la adaptación al hombre.

El virus puede estar en el intestino llevado por la viremia o por desarrollo en el intestino del virus ingresado por vía oral causando heces diarreicas en los que pequeñas cantidades de virus pueden persistir varios días, hacia el final de la convalecencia, e incluso se ha hallado en pacientes dados como curados, similarmente a lo hallado en otros coronavirus, y por la tanto plantea su posible participación en la transmisión de la infección como ocurrió en los “jardines de Amoy”. Se ignora la persistencia del agente en las heces; el contagio se efectuaría por las manos sucias y desgraciadamente pocas personas se lavan las manos después de usar el retrete. La eliminación por las heces del virus y su resistencia a un pH 3, permite el tránsito gástrico, abriendo la posibilidad de transmisión feco-oral; en los Jardines de Amoy no se evidenció transmisión aérea. En ellos en cambio se demostró la presencia pasiva del virus en ratas y cucarachas. Recordemos que el Coronavirus 229E causa en los menores de 12 meses gastroenteritis y

los coronavirus han causado al menos tres brotes de enteritis necrotizante en neonatos, y se han encontrado por microscopía electrónica coronavirus en heces humanas diarreicas y hemorrágicas, designadas provisionalmente como "partículas simil virus" (PSCV), que es casi seguro que se trata de Coronaviridae.

Aunque el virus es estable en presencia de Mg^{++} , se destruye a los $50^{\circ}C$, por los solventes de los lípidos como los detergentes, por el formaldehído y por los oxidantes, y posiblemente por la desecación y por los ultravioleta de modo que el contagio indirecto por fómites es mínimo. No parecen peligrosos los animales ni sus productos, procedentes de áreas con brotes de SARS. La transmisión de los primeros diez casos de Toronto estudiados por Poutanen y cols. (2003) se produjo por contacto estrecho con un enfermo.

Un altísimo riesgo de infección, lo constituyen, las maniobras de intubación, los lavados bronquiales, las biopsias etc. La transmisión por aerosoles podría llevar al virus a distancia pero la escasa resistencia ambiental de estos hace esta posibilidad poco probable. También es posible la transmisión por fómites contaminados con secreciones.

Debido a la transmisión aérea próxima una gran proporción de enfermos, sobre todo al comienzo de la epidemia, se presenta en las personas que atienden o conviven con enfermos de SRAS, o han tenido una relación siquiera breve (ascensor) o tenido contacto directo con la piel o con material contaminado por secreciones respiratorias, como los respiradores, llevando luego la mano a los ojos, a la nariz o a la boca. Cuando un enfermo de SRAS tose o estornuda dispersa gotitas o partículas con virus al aire, cayendo sobre otras personas o en superficies cercanas. Algunos casos se han producido por el contacto cercano con familiares o sanitarios que han atendido a enfermos sin que ellos padecieran la enfermedad. La importancia de la relación estrecha con los enfermos lo confirma el que de 1.358 enfermos de Hong Kong, 311 fueron personal asistencial y 112 estudiantes de medicina. El 10 de marzo, 18 personal asistencial de una sección del Hospital "Prince of Wales" informaron a la dirección que se sentían mal; por medio del teléfono se encontró que al menos otros 50 tenían fiebre, debiendo

ingresar 23 en la sección de aislamiento. Hasta el 25 de marzo se hospitalizaron en ese hospital 156 pacientes, todos ellos de étnia china, con SRAS, de los que 112 fueron secundarios y 26 terciarios.⁴ pacientes tenían cardiopatías, 2 mielodisplasia, 3 hepatopatía crónica, 5 diabetes mellitus, 2 insuficiencia renal, 3 EPOC previas.

El caso índice de Singapur, estuvo hospitalizado seis días sin aislamiento en cuyo lapso, infectó a uno de los ocho médicos, a 9 de las 30 enfermeras que lo atendían y a 1 de los 11 enfermos cercanos y a 9 de los 31 familiares y amigos visitantes de ellos (Hsu y cols 2003). La tasa de ataque fue 20/80.

El virus del SARS, puede causar casos aislados, pero por sus características, la transmisión habitual se efectúa en grupos (clusters) de personas relacionadas directamente con un caso, considerado índice, apareciendo casos secundarios y aún terciarios, como ocurre en los Hospitales. En Canadá al 1 de mayo el 6,0 % de los casos se contagiaron en viajes, el 19,6 % por contacto con familiares enfermos pero el 74,4% lo fue en los hospitales. Un visitante de un enfermo que estaba en la UCI y que falleció por la neumonía llevó el SARS a un grupo religioso carismático, canadiense en el que aparecieron 31 casos entre sospechosos y probables, como consecuencia de dos importantes reuniones los días 28 y 29 de marzo de 2003; también enfermó el personal sanitario que los atendió, sus familiares cercanos y amigos. El establecimiento de una cuarentena domiciliaria evitó la diseminación. Otro caso índice provocó la enfermedad a primeros de abril en tres personas de un bloque de un condominio de 247 unidades en Toronto. En este bloque apareció un cuarto caso pero sin que hubiera relación personal con el caso índice el cual podría deberse a contaminación ambiental.

Entre el 25 de febrero y el 20 de abril de 2003 se produjo en Singapur una transmisión explosiva; el caso índice contagió a una persona, la cual contagió a 6, una de estas a 34 y una de estas contagió a 130 y otra a 127 (MMWR 52:405;2003).

El avión, medio de transporte cada vez más utilizado, que en breves horas, puede recorrer miles de kilómetros, tiene una enorme potencia

para la rápida diseminación del proceso por áreas alejadas físicamente. Dado que el periodo de incubación oscila entre 2 y 10 días, la infección puede viajar por medio de pasajeros enfermos, incluso en los aún asintomáticos. Este hecho debe tenerse en cuenta para prevenir esta y otras muchas enfermedades potenciando las normas del Reglamento Sanitario Internacional de 1951 y la Sanidad Exterior. Un ejemplo ha sido la de un hongkonense, quien viajó entre el 30 de marzo y el 5 de abril en siete aviones entrando en tres países europeos uno de ellos España (Barcelona), antes de enfermar. El 19 de mayo de 2003 se celebraría la Asamblea General de la OMS; desde hace 8 años se estudia una revisión, que necesariamente incluirá la obligación de notificar a la OMS de cualquier riesgo para terceros de una emergencia de salud y confirmar un brote infeccioso denunciado por alguna nación vecina. Los países en los que se han producido casos han sido los que reciben frecuentes viajeros procedentes de Hong Kong.

En cuanto al tercer eslabón de la cadena epidemiológica debe haber diferencias en la susceptibilidad. La gran mayoría de los pacientes hasta ahora tienen entre 25 y 70 años. Tal vez exista inmunidad natural frente al SARS, que explica que no desarrollen la enfermedad, personas con estrecho contacto con pacientes; así, la esposa de un enfermo de Tsang y cols (2003), estuvo alojada en la misma habitación del Hotel con su marido, la cual pese a su gran exposición, permaneció asintomática. De otro lado una elevada proporción de enfermos era mayor de 50 años y muchos padecían enfermedades crónicas especialmente patología coronaria y sobre todo diabetes tipo 2.

Tsang y cols. (2003), estudiaron el mecanismo de contagio de diez casos. El paciente 1 estuvo en la sala de resucitación del Hospital pero separado al menos 1 m del paciente 2, un varón de 64 años, que estaba siendo tratado por otro equipo de médicos y enfermeras y que al final falleció. El paciente 3º no tuvo contacto directo con el 2º, y llevaba mascarilla. El paciente 4 fue un hombre de negocios chino-canadiense de 72 años que asistió en Hong-Kong el 13 de febrero de 2003 a una reunión familiar coincidiendo en el Hotel Metropole, con el Dr. Jianlu, un día pero sin tener contacto con él, regresando el 2 de abril. Ingresó en un Hospital, con neumonía, en donde permaneció seis

días. El enfermo 5º era un sanitario sin patologías, que trabajaba en la UVI del Hospital y estuvo durante seis horas con el paciente 1, sin llevar mascarilla ni bata. Los casos 6, 7, y 8 fueron enfermeras de 38, 47 y 54 años respectivamente que atendieron en el Hospital B, al paciente 4 en turnos de 5-8 horas con el que mantuvieron estrecho contacto sin usar mascarillas ni guantes, pese a que el 3 de marzo el enfermo tenía incontinencia fecal con diarrea. El paciente 9 de 50 años, fue el sobrino del paciente 4 al que había visitado durante unos 10 minutos en cada visita, una vez en el Metropól, otra en un Hospital, y otra en la UCI de otro Hospital, en la que estuvo sometido a ventilación con presión positiva no invasiva. El paciente 10 de 56 años, que falleció, estaba en una cama en el mismo cubículo de seis camas, separado por una cama de la que ocupaba el paciente 4, durante cinco días recuperándose de una nefrectomía.

Los escasos meses que ha durado la epidemia de SARS no permite obtener datos relativos a su distribución estacional; cabe presumir que como los procesos respiratorios víricos tengan predilección por otoño e invierno, de modo que el verano ha debido influir disminuyendo la transmisión.

La evolución de la epidemia nos hace pensar que como ocurre en zoonosis no se haya producido una completa adaptación al hombre, agotándose infectividad con los países como ocurre por ej. con el ébola.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS

La neumonía es la inflamación, del parénquima pulmonar, causada en la mayoría de los casos por microorganismos, que originan fiebre y otros síntomas inflamatorios y sobre todo la ocupación por líquido del alveolo, revelable por la presencia de infiltrados pulmonares visibles radiográficamente, que dificultan la hematosis con la consiguiente insuficiencia respiratoria. Cuando el proceso no responde al patrón clásico ni al tratamiento quimioterápico se denomina neumonitis o neumonía atípica.

La respiración tiene como finalidad captar el oxígeno del aire llevándolo a la hemoglobina con el fin de que neutralice en las células al

hidrógeno producido en el ciclo de Krebs y de eliminar el anhídrido carbónico. Esta función necesita la difusión del oxígeno y del anhídrido carbónico a través de la membrana alveolocapilar, lo que requiere que llegue suficiente volumen de sangre a los capilares pulmonares y de oxígeno a los alvéolos a través del árbol traqueobronquial. La eficacia del intercambio de gases es máxima cuando la ventilación equivale a la perfusión capilar o de otro modo cuando la relación (V.A/Q) es igual a 1.

Los coronavirus entran en las células de las vías respiratorias aunque como ocurre con el virus gripal puede hacerlo por la digestiva. La proteína superficial del virus "S" forma una espícula cuyo extremo carboxiterminal está plegado. En el caso del coronavirus humano 229E (HCoV229E); la proteína "S" se une a una N-aminopeptidasa (APN), que es una metaloproteasa de 150 kDa también llamada CD13, que actúa como receptora. Los receptores suelen ser muy específicos de cada especie de coronavirus. Los coronavirus humanos pueden unirse al hAPN, pero no al APN porcino (pAPN) y los coronavirus porcinos pueden usar el pAPN pero no el hAPN, aunque hay unos pocos coronavirus de cerdos y bóvidos relacionados antígenicamente con el 229E que se unen al hAPN. Wentworth y cols. (2003) vieron que el paso de los aminoácidos 283 al 290 del pAPN a los lugares 288 al 295 del hAPN introduce una secuencia N-glicosilada en los aminoácidos 291 al 293 que bloquean la actividad del receptor hAPN para el HCoV-229E. La sustitución de dos aminoácidos que insertan una N-glicosilación en el aminoácido 291, es otra mutante de la hAPN que también pierde su actividad receptora para el HCoV-229E. Las revertientes de un solo aminoácido de la zona 291 a 293, con una o cinco sustituciones de aminoácidos en esta región recuperan la capacidad receptora para el HCoV-229E. Wentworth y Holmes (2003) para determinar si hay más diferencias en la glicosilación entre hAPN, el fAPN (felino) y el pAPN estudian una mutante hAPN, que como la fAPN y la pAPN, pierden una secuencia glicosilada en la secuencia 818 a 820 situada en la región que determina la actividad de receptor para los coronavirus felino y del cerdo. La hAPN mutante que ha perdido la secuencia de aminoácidos 818 a 820 mantiene actividad receptora para HCoV-229E receptor pero no para los coronavirus felino y porcino. Al

contactar el coronavirus con hematíes, se une a la membrana de estos, aglutinándolos. Es verosímil que la N aminopeptidasa u otra sustancia similar sean el receptor del HCoV SARS. Las hemaglutinín-esterasa (HE) son unas proteínas, que forman en algunas especies, cortas proyecciones superficiales capaces de fusionar las membranas celulares. Los coronavirus entrados en las células ponen en marcha sus enzimas y aprovechando la maquinaria de la célula infectada producen proteínas y ARN que adecuadamente ensamblados, van a formar nuevos virus. Las proteínas virales que no llegan a formar viriones y las procedentes de las células alveolares destruidas por citólisis por la multiplicación del virus. Esas proteínas estimulan diversas células como las epiteliales, los fibroblastos y sobre todo los macrófagos las cuales producen diversas citoquinas es decir originan una respuesta inflamatoria exudativa, que se puede extender centrífugamente a los alvéolos adyacentes a través de los poros de Kohn y de los canales de Lambert, como sucede en la neumonía lobular, o bien al árbol bronquial, originando múltiples focos inflamatorios ya en las primeras 48 horas, disminuyendo y hasta anulando la ventilación en las zonas afectadas sin que cambie la perfusión (shunt). En los focos neumónicos se pueden señalar una zona central de resolución, otra de consolidación en la que la inflamación es intensa y periféricamente una zona de edema.

La respuesta inmune del hombre infectado con el virus SARS, es semejante a la de los gatos infectados con el coronavirus de la peritonitis felina, en cuyas autopsias se evidencia una gran respuesta inmune incluso a una pequeña cantidad de virus pero la inflamación es mas extensa cuanto mas alta sea la carga viral, sin que el proceso inflamatorio llegue a eliminar al virus. No es la histólisis sino la intensa respuesta inmune, la que causa la inflamación.

La infección provoca la síntesis de anticuerpos, a partir del sexto día de enfermedad, que el ELISA detecta hacia las 3 semanas. Las Ig forman complejos inmunes que activan al complemento, disminuyendo la viremia. Un anticuerpo monoclonal humano bloquea al virus. Los macrófagos producen IL-1, la muy importante IL-6, la TGF β , EGF, e INF γ . Las citoquinas de tipo I como las IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, el TNF α y la linfoxina X (LT- α) son proinflamatorias, mientras que son

inmunosupresoras, el “Transforming growth factor b1, (TGF b1) la IL-10 y en cierta medida la IL-4 y la IL-5. Los receptores solubles de las citoquinas, inhiben a estas muy específicamente impidiendo que se unan a los R de las membranas aunque los complejos que con ellas pueden formar, puede transportar a las citoquinas correspondientes. La IL-1, esta citoquina sintetiza entre otras muchas células por los macrófagos activados. La IL-1 unida a su receptor, media muchas funciones inflamatorias, hematopoyéticas, metabólicas e inmunitarias, activa a los linfos T y B, aumenta la expresión de moléculas de adhesión de los endotelios, que fijan a los leucocitos, la actividad fagocítica frente a infecciones y tumores, la síntesis de factores del complemento, de muchas citoquinas entre ellas de las prostaglandinas. Al actuar sobre los centros hipotálamicos provoca fiebre, anorexia, somnolencia, balance nitrogenado negativo. La IL-1 causa neutrofilia (en el SARS no hay) pero a dosis altas granulopenia.

Las proteínas de la fase aguda activan a las células endoteliales que producen prekaliceína que pasa a kaliceína, dando quininas que fenestran las paredes de los capilares, facilitando la salida del plasma y de elementos celulares de la sangre, al alveolo y al espacio intersticial.

Las citoquinas estimulan a los hepatocitos a sintetizar una serie de proteínas, llamadas por ello, proteínas de la fase aguda, algunas de las cuales son proinflamatorias y constituyen la primera defensa contra la infección antes de que se active el sistema inmune. Para iniciar y mantener la inflamación se necesitan proteasas, siendo las mas importantes el C, las proteínas de la coagulación/fibrinólisis y la kaliceína. Los inhibidores de las proteasas de la fase aguda, la α_1 -antitripsina y la α_1 -antiquimiotripsina inhiben a las proteasas liberadas en la fagocitosis reduciendo el daño tisular colateral y la activación subsiguiente de sistemas mediadores. Los inactivadores del C y de las vías de la coagulación/fibrinólisis también modulan la activación proteolítica de estos sistemas. La proteína C reactiva se une a la fosfocolina y a otros ligantes, bacterias, hongos y membranas celulares alteradas para activar el C e inducir fagocitosis. Toda esa compleja actividad bioquímica determina un intenso edema alveolar incluso con focos hemorrágicos, des-

camación de neumocitos y formación de membrana hialina pero con poca infiltración de macrófagos y de PMN.

CLÍNICA

Los coronavirus HCoV-229E y el OC43 afectan al hombre; tras una incubación de 2 a 5 días; causan malestar general, febrícula y catarro con rinorrea, molestias faríngeas y, con frecuencia, tos seca, pero en algunas ocasiones afecta a las vías respiratorias bajas, determinando neumonías que pueden ser graves y afectación pleural y en los niños pequeños bronquiolitis. En los menores de un año ha causado gastroenteritis. Pero el coronavirus SARS tiene una clínica diferente. La incubación del SARS estimada por los días transcurridos entre la exposición probable y la aparición de los síntomas ha sido de 2 a 7 días. En los tres pacientes de Poutanen y cols. en los que se pudo fijar la incubación esta fue de 3 a 10 días, pudiendo un caso tener una duración de un día. Tsang y cols. la determinaron con precisión en cinco de diez pacientes que fueron tres de 2 días, uno de 4 y 1 de 6; los otros cinco pacientes tuvieron múltiples contactos con pacientes fuente, de modo que su incubación oscilaba de 1 a 6, 5 a 11, 5 a 11, 1 a 5, y 2 a 7 días. En otros 7 pacientes de un total de 20, que tuvieron una única exposición con el paciente índice, la incubación duró 2 a 8 días (media 4). Para los 13 que habían tenido múltiples exposiciones, la incubación osciló entre 4 a 12 días con media de 7 pero si se estima desde la mitad del periodo de exposición la incubación fue de 3 a 9 con una media de 5 días. La incubación media de los 1.425 casos estudiados por Donnelly y cols. (2003) fue de 6,4 días (95% entre 5,2 y 7,7). Es posible que la incubación dependa de la vía de entrada y de la dosis recibida. En todo caso la incubación es menor que la de las infecciones por *M.pneumoniae* que es 6-32 días, con 14 de media y que la de la *C. pneumoniae* que es 10 a 30 días. El SARS es una neumonía que comienza con un síndrome similar a la gripe, con cefalea, espasmos musculares y sensación de rigidez, dolores osteomusculares, malestar general, vértigos, cefalea, y astenia, con escasos síntomas respiratorios y a veces diarrea. Al inicio puede haber síntomas respiratorios leves como rinorrea, molestias o dolor de garganta, tos, disnea o dificultades respiratorias. Al cabo de 3 a 7 días aparecen fiebre que suele superar los 38°C, tal vez

escalofríos y manifestaciones respiratorias que se deben a la infiltración pulmonar que inicialmente es un solo foco pequeño, de densidad irregular con rápida tendencia a generalizarse por ambos pulmones que origina tos seca, disnea que puede llevar a hipoxemia requiriendo en el 10%-20% de los casos ingresados, intubación y ventilación mecánica y acompañarse de hipoxemia moderada o intensa. No hay manifestaciones neurológicas ni digestivas, salvo diarrea en algunos casos. La radiografía del tórax puede ser normal en la fase prodrómica febril e incluso durante toda la enfermedad, pero en la mayoría de los pacientes, aparece inicialmente un pequeño infiltrado, al que siguen otros, de densidad irregular unilaterales, en parche, que se van ensanchando en los siguientes días, haciéndose confluentes, irregulares, intersticiales, bilaterales y generalizados hacia los siete días de enfermedad, en la mitad de los pacientes pero con escasos signos exploratorios; semejantes a las de las bronquiolitis obliterante y a las de las neumonías intersticiales agudas.

Nueve de los diez pacientes de Tsang y cols (2003) ya tenían alteraciones radiológicas del pulmón al ingreso consistente en opacidades como cristal deslustrado o consolidación focal o en placas predominando en la parte baja del pulmón en 8 pacientes y en uno en la parte superior, sin afectación intersticial ni derrame pleural; la infiltración fue aumentando mientras se agravaban los pacientes. Un paciente que murió, solo presentó una nodulación miliar. En dos casos la radiografía permaneció normal más de una semana después aparecieron las opacidades; los que sobrevivieron fueron mejorando radiográficamente. La tomografía inicial revela consolidación focal subpleural con opacidades como cristal deslustrado principalmente en los lóbulos inferiores. Los datos de 12 enfermos de los 36 atendidos por So y cols. (2003), fueron: fiebre 90%, escalofríos 71%, malestar 65%, anorexia 65%, tos 52%, mialgia 42%, cefalea 42%, disnea 29% y diarrea 23%. La temperatura media fue 38,5°C (0,8), 97,5 pulsaciones por minuto (11,1), 19, 7 respiraciones por minuto (2,0), y saturación de oxígeno 94,9% (2,4). Linfopenia de $0,91 \times 10^9/L$ [0,29]) en el 58%, trombopenia (165.000 plaquetas por ml, en el 39%, y aumento del lactato deshidrogenasa (242 U/L) en el 68%. Todos los enfermos tenían anomalías radiográficas al ingreso, el 71% bilateral, estando afectado los lóbulos superiores el 19%, el 74% los medios y el 97% los infe-

riores, opacidades en el 36%, aspecto de vidrio deslustrado en el 57% y opacidades densas en el 7%.

La joven que pudo haber introducido el virus en Singapore, tenía a su ingreso 37,6°C, estaba letárgica, pero la exploración clínica era normal. Tenía por ml 2.700 leucocitos, 900 linfocitos y 102.000 plaquetas. Radiográficamente mostraba consolidación en el pulmón derecho, siendo negativas las pruebas diagnósticas para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, virus gripales etc. Pese al tratamiento con 500 mg una vez al día de levofloxacino iv la fiebre superó los 40°C, persistiendo la tos; apareció disnea, requiriendo oxígeno. La infiltración pulmonar se extendió y aparecieron nuevos infiltrados en el pulmón izquierdo. La ALT era 200U/L (normal 7-36U/L) y la AST 208 U/L (15-33 U/L); la lactato deshidrogenasa (LDH) subió a 1518 U/L (200-500 U/L). Se administraron 1 g diario dos veces al día de vancomicina más 75 mg dos veces al día de oseltamivir oral. A los nueve días del ingreso empezó a mejorar normalizándose las pruebas de laboratorio y la radiografía se aclaró. El examen ultramicroscópico del aspirado nasofaríngeo tomado el día séptimo de su hospitalización mostró partículas de más de 100 nm de forma de palo de golf con proyecciones típicas de los coronavirus. Los 5 varones y 5 las mujeres de 38 a 72 años con SARS diagnosticados entre el 22 de febrero de 2003 y el 22 de marzo en dos hospitales de Hong Kong, relacionados epidemiológicamente, fueron estudiados por Tsang y cols (2003). Solo uno era fumador y otro lo había sido. Todos tuvieron fiebre superior a los 38 °C durante más de 24 horas, y muchos tuvieron escalofrío, tos seca, disnea, malestar cefalea e hipoxemia, crepitaciones y estertores; nueve tuvieron linfopenia, y la mayoría tenían altas las aminotransferasa, siendo normal la creatinina sérica. Las radiografías seriadas de tórax mostraron progresiva ocupación de los alvéolos con consolidación focal y lobar o en parches, intersticial, reticular o difusa, afectando a todas las zonas pulmonares con derrames pleurales en algunos casos. Dos murieron por insuficiencia respiratoria progresiva en cuyos pulmones había lesión alveolar difusa. No hubo evidencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, ni *Legionella pneumophila*. Es decir fiebre seguida rápidamente de fallo respiratorio progresivo. Tenían 3.000 a 12.200 leucocitos con una media de 7.100 ± 3.100 ; 400 a 1.600

linfocitos con media de 900 ± 400 y 115.000 a 354.000 plaquetas con media de 212.200 ± 77.800 . La ALT 14 a 198 U/L (media $57,8 \pm 54,4$), la AST 35 a 103 con media de $71,1 \pm 24,5$, Creatinina 57 a 148 μmol por litro con media de $88,0 \pm 27,1$. La presión arterial de CO_2 fue en cinco casos 3,4 a 4,8 kPa con media de $4,0 \pm 0,6$. La Presión arterial de O_2 fue en esos cinco casos 6,7 a 11,9 kPa con media de $8,8 \pm 2,2$, siendo la saturación de oxígeno de 60 a 97 % con media de $90 \pm 11,8$ sin que hubiera ningún caso con anomalías cardiovasculares, ni neurológicas. Se trataron con corticosteroides y con ribavirina $9,6 \pm 5,42$ días después de aparecer los síntomas (ocho ya habían sido tratados antes con beta-lactámicos mas macrólido durante $4 \pm 1,9$ días sin ningún resultado clínico ni radiológico). Hsu y cols. (2003) analizaron el brote que afectó a 20 sanitarios de un Hospital de Singapore 5 varones (la mayoría de los sanitarios eran mujeres). Al ingreso todos tenían fiebre a veces mialgia y cefalea. Otros síntomas entre ellos tos seca aparecieron 2 a 4 días después de aparecida la fiebre. Si surge disnea lo hace después de 8 a 10 días. La pobreza de signos clínicos del tórax, contrasta con los floridos hallazgos radiográficos. Al ingreso todos tenían linfopenia definida por menos de $1,5 \times 10^9$ por litro, leucopenia, trombopenia, aumento de la LDH, discerta hiponatremia, e hipokalemia, y aumento de las aminotransferasas. Las radiografías eran anormales en 14 pacientes que luego aparecieron en los otros seis hacia el undécimo día de la enfermedad. En el 55 % el cuadro radiológico comenzó por infiltrados en la base del pulmón derecho en el 55 % o de infiltrados del lóbulo superior derecho en el 20%, en el 15% de los lóbulos superior e inferior derechos, el 4% infiltrados en la base de ambos pulmones, infiltrados que se extendieron rápidamente en 19 de los casos apareciendo distrés respiratorio en seis pacientes, que necesitaron ventilación mecánica. En 4 de 10 pacientes, se encontraron coronavirus en los exudados nasofaríngeos En 11 pacientes, la saturación de oxígeno era menor del 95%. El deterioro clínico se presento generalmente en la segunda semana de enfermedad. Inicialmente hay, como en las viriasis linfopenia que más adelante puede añadirse leucopenia, trombopenia de 150.000 plaquetas a 50.000 plaquetas por ml, elevación de la láctico deshidrogenasa, 2-6 x de las transaminasas, de la creatinemia y de la creatinin-fosfoquinasa hasta 3.000 UI/L y aumentadas 2 a 6 veces las transaminadas. Los primeros diez casos de

Toronto estudiados por Poutanen y cols. (2003) tenían 24 a 78 años, habiendo sido fumadores cuatro pacientes. Todos tuvieron fiebre y tos seca; el 70 % malestar, y disnea en el 80%, con infiltrados radiológicos en el 100 %. El 89 %, linfopenia, el 80% aumento de la lactato deshidrogenasa, el 78% de la aspartato amino-transferasa y en el 56% de la creatinin quinasa. Se aisló el coronavirus SARS que en cuatro casos coexistía con un metapneumovirus respiratorio humano.

Característico del SARS es el deterioro de la función respiratoria. No se presentan derrame pleural, cavitaciones, ni linfadenopatías medias-tínicas. La tomografía axial computarizada confirma las áreas de consolidación subpleural, preferentemente en la parte posterior de los pulmones, localizadas, con broncograma aéreo y áreas de vidrio pulido.

El diagnóstico etiológico se confirma por la presencia del HCoV-SARS en secreciones o en biopsias o anticuerpos neutralizantes o inmunofluorescentes en el suero de los convalecientes. Si falta el requisito etiológico, pero si ha habido un estrecho contacto con una persona con SARS o con sus secreciones respiratorias en los 10 días anteriores a la aparición de los síntomas, o ha efectuado un viaje a una zona en la cual se transmite el SARS se considera “caso sospechoso” y si además hay ocupación pulmonar en la radiografía o si la autopsia evidencia alteraciones propias del Síndrome de Dificultad Respiratoria sin causa identificable, se considera probable.

EVOLUCIÓN

En la mayoría de los casos la lesión del parénquima pulmonar, se restaura, normalizándose la histología pulmonar evolucionando hacia la curación; en algunos casos persisten el malestar la tos y otros síntomas bastante tiempo. Donnelly y cols. (2003) en los casos atendidos en Hong Kong confirmados o sospechosos desde el 20 de febrero observando que el alta se produjo a los 23,5 días de media con rango 62-12.

Al igual que ocurre en otros cuadros neumónicos incluidos los causa-

dos por sustancias químicas, como la hiperplasia de los fibroblastos activados engrosan los septos que se infiltran con algunos mononucleares y pueden producir colágeno que consolida el exudado fibrinoso dejando cicatrices permanentes en el pulmón, es decir "fibrosis pulmonar" substituyendo el colágeno al parenquima pulmonar muerto, haciendo difícil la hematosis causando insuficiencia respiratoria que llegan a impedir caminar y hasta hablar. En este cuadro intervienen factores genéticos como los que determinan la producción de queti-
losis.

Los enfermos que mueren, lo hacen por insuficiencia respiratoria. Las autopsias no demuestran lesiones multiorgánicas que aparecen en los que mueren por el síndrome del distrés respiratorio agudo del adulto.

La letalidad de los casos probables y sospechosos fue, según la OMS, al 1 de abril de 4, que el 22 la subió a 5,85 y luego a casi 15. El aumento no se debe a una mayor virulencia de las cepas circulantes, que mas bien parece que se va atenuando, sino a una mayor exigencia en la definición de caso; si solo se declaran los casos graves la letalidad es mayor. Dada la ocultación al menos inicial de casos es posible que la letalidad real haya sido menor que la oficial. En Canadá al 1 de abril de 2003 la letalidad fue 10. La letalidad solo se puede determinar con exactitud cuando ha desaparecido la enfermedad en el grupo en el que se determina. Cuando queda un determinado número de enfermos, no se sabe cuantos morirán pasando al numerador. Si se tiene en cuenta la suma de los curados mas los fallecidos, se pierde la información de los que continúan enfermos, dando una letalidad superior a la real.

El 10 de mayo de 2003 había 7.296 casos oficiales acumulados de los que murieron 526 y se recuperaron 3807. Es decir quedaban hospitalizados 2963. Si la letalidad se obtienen $526.100/7296$ da resultado muy diferente del de $526.100/3807 + 526$. Con estos dos sistemas se muestra un rango de muertes del 11 a 17 en Hong Kong del 13 al 15 por ciento en Singapur, de 10 a 19 en Canadá y del 5 a 13 en China. La letalidad de los atendidos en Hospitales de Hong Kong superó los 50 en los mayores de 65 años y 1 en los menores de 24; estas defun-

ciones se produjeron a los 35,9 días de media después del ingreso con rango de 57-29.

La letalidad aumenta con la edad siendo menor de 1, en los menores de 25 años, 6 en los de 25 y 44 años, 15 en los que tienen 45 a 64 años, y superior a 50 en los mayores de 65 años. En los pacientes de Hong Kong (Donnelly y cols. 2003) menores de 60 años la letalidad fue 13,2 (9,8 a 16,8) y 43,3 (35, 2 a 52,4) para los de 60 y más años. El método no paramétrico de Kaplan-Meier estimó una letalidad de 6.8 (4,0 a 9,6) y 55.0 (45,3 a 64,7), respectivamente. Estas cifras son mayores que la letalidad obtenida del total de defunciones dividida por los ingresos hospitalarios acumulados debido a que los enfermos que siguen en el hospital pueden morir. La letalidad aumenta con la edad; la mayoría de los fallecidos en Hong Kong eran mayores de 65 años, tratados tardíamente y con carga de enfermedades crónicas. En el hospital Princesa Margarita, la letalidad en los mayores de 64 años fue 23,7; en los pacientes de 55 a 64 años, 6,5; en los de 35 a 54 años 3,6 y en los de 15 a 34 años 0,4, sin que hubiera ningún fallecimiento en los 72 pacientes menores de 14 años. La letalidad aumenta con la concentración de la lactato deshidrogenasa y con la intensidad de la linfopenia.

Los enfermos pueden recaer; a finales de abril las autoridades de Hong Kong encontraron a 12 personas que habían sido dados de alta por curación, que debieron reingresar con síntomas del SARS. Sería interesante aclarar si se trató de altas prematura o una desaparición precoz de la inmunidad local de las vías respiratorias altas o el Coronavirus del SARS mutó en los pacientes produciendo un nuevo tipo que se habría multiplicado asintóticamente después del alta hasta hacerse patógeno.

DIAGNÓSTICO

Una vez validados los tests virológicos y serológicos deben ser utilizados para el diagnóstico. A los seis días aparecen anticuerpos IgM; la inmunofluorescencia con virus fijado sobre porta, demuestra los anticuerpos a los diez días y el ELISA a los 21 días de haber

aparecido los síntomas; su positividad indica que el sujeto está o ha estado enfermo recientemente, aunque títulos muy bajos pueden deberse a infecciones con otros virus, bacterias, hongos o por causa no infecciosa. Puede haber falsos negativos por baja sensibilidad.

En cuanto al hallazgo del virus si la muestra no fue la adecuada o se tomó demasiado precozmente puede dar negativo. La PCR, usando sondas ya comercializadas, detecta secuencias de nucleótidos de la sangre, heces, orina, secreciones o de tejidos. El PCR es muy específico pero no muy sensible, se puede cultivar el virus y ver con el microscopio electrónico de tejidos y por inmunohistología. En España el Centro Nacional de Microbiología del Ministerio de Sanidad, dispone del test de la PCR, test rápido muy específico pero poco sensible. Un preparado comercial para 100 test cuesta 200 dólares, cifra asumible, pero si se usa detectar casos incubacionarios se necesitarían millones de dólares.

Los “Centers for Disease Control and Prevention” han publicado estas categorías diagnósticas:

Caso probable de SARS, asociada a Coronavirus. Debe cumplir los criterios clínicos de enfermedad respiratoria grave y los criterios epidemiológicos de exposición probable del Coronavirus. Caso confirmado de SARS asociada a Coronavirus: tiene una enfermedad clínicamente compatible (precoz, leve, moderada o grave) y confirmación por el laboratorio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1.- Criterios clínicos, enfermedad precoz presencia de dos o más de los siguientes datos: fiebre (incluso subjetiva), escalofríos, mialgias, cefalea, diarrea, odinofagia, rinorrea.

Enfermedad respiratoria leve-moderada. Temperatura superior a los 38°C, y uno o más datos clínicos de afectación respiratoria inferior (tos, disnea, taquipnea).

Enfermedad respiratoria grave. Cumple los criterios de enfermedad respiratoria leve-moderada, y uno o más de los siguientes hallazgos: Evidencia radiológica de neumonía-síndrome de distrés respiratorio agudo Hallazgos en la autopsia compatible con neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, sin causa identificable.

2.- Criterios epidemiológicos.

Exposición posible al Coronavirus asociado al sars (sars-cov)

Una o más de las siguientes exposiciones en los 10 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Viaje a un lugar extranjero o nacional con transmisión reciente del sars-cov documentada o sospechada.

Contacto íntimo con una persona con enfermedad respiratoria leve-moderada o grave, para el cual pueda trazarse una relación con un caso confirmado de enfermedad sars-cov en los 10 días previos al inicio de los síntomas.

3.- Criterios de laboratorio

Detección de anticuerpos en suero frente a sars-cov, mediante una prueba validada por los CDC como enzimo, inmunoensayo y RIA. Aislamiento en cultivo celular del SARS con detección del ARN del virus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se puede excluir el diagnóstico de sars si: la enfermedad puede explicarse completamente por un diagnóstico alternativo. No se detectan anticuerpos frente al sars-cov en una muestra de suero obtenida después de 28 días de haber aparición la enfermedad. Hallazgos en la autopsia compatible con neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, sin causa identificable.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático comprende los antipiréticos si la temperatura supera los 38,5 °C; si la tos es seca y pertinaz, se puede administrar 15-30 mg de codeína cada seis horas. En caso de dolor pleurítico, se debe prescribir ácido acetilsalicílico o paracetamol. Lógicamente se han ensayado múltiples antibióticos de amplio espectro, especialmente la levofloxacina o la ceftriaxona asociada a un macrólido sin mas efecto que sobre posibles bacterias asociadas. Los antibióticos piperacilina y tazobactam pueden usarse para prevenir infecciones bacterianas asociadas.

En Hong Kong ante la falta de respuesta a los tratamientos del 20% de los pacientes empezaron a emplear desde mayo la medicina tradicional china para los casos peores.

Los primeros diez casos ocurridos en Toronto fueron tratados los con antibióticos, oseltamivir, y ribavirina iv mas ventilación mecánica en la mitad de los pacientes; murieron tres. (Poutanen y cols 2003). La ribavirina, con pocos efectos adversos, salvo la hemólisis y la arritmia, indicada en el tratamiento de la hepatitis C y otras viriasis por virus ADN y ARN. Se inicia con 400 mg cada 8 h intravenosamente al menos tres días, pasando a 20 mg/kg oral, tres veces al día por vía. El 80 al 90% de los pacientes responde favorablemente a esta terapia pero este porcentaje es similar al de la evolución espontánea, de modo que cada vez se evidencia su falta de utilidad, teniendo en cuenta su elevado precio. Los trabajos publicados adolecen lógicamente de controles por lo que la evolución de los tratados no se puede atribuir al tratamiento. Otro antiviral ensayado ha sido el oseltamivir, 75 mg dos veces al día que emplearon So y cols y Hsu y cols. (2003) pero en algunos casos, comenzaron el décimo día de enfermedad.

Tsang y cols. (2003) en diez pacientes tratados previamente con augmentina, rocefina o con maxipima más un macrólido, la claritromicina o la azitromicina, durante dos a seis días, sin efecto alguno los trataron con 8 mg/kg iv o 1,2 g oral de ribavirina cada 8 horas mas 4 mg/kg de hidrocortisona o 240 a 320 mg diarios de metilprednisolona logran-

do que la fiebre desapareciera mejorando el estado cardiaco, la linfopenia y la trombopenia, en los primeros dos días en algunos pacientes.

Debería ensayarse los antivirales en aerosoles protegiendo adecuadamente al personal.

El tratamiento estándar con corticosteroides se inicia con 30 mg de metilprednisolona iv cada 12 horas, durante 21 días, que luego se aumentó a 1 mg/kg cada 8 h intravenosamente durante cinco días y otros cinco cada 12 horas. También se ha usado a dosis de 500 mg dos veces al día intravenosamente durante dos días para continuar con el régimen estándar de la corticoterapia. Puede administrarse 100 mg cada 6 horas de hidrocortisona, que hacen bajar la fiebre y mejorar las radiografías en uno o dos días; caso de no mejorar se administró la metilprednisolona en bolos y luego prednisolona 0.5 mg/kg dos veces al día 5 días seguida de una dosis diaria de 0.5 mg/kg durante 3 días seguida de 0.25 mg/kg al día durante tres. So y cols. (2003) trataron a 11 varones y a 21 mujeres de 39,6 años de media (SD 13.3), el 13% fumador, uno diabético, otro hipertenso y otro tenía una coronariopatía con ribavirina, respondiendo bien, 17 enfermos al cabo de uno a dos días y 13 requirieron adicionar metilprednisolona que a los once más graves se les administro en bolos. 16 pacientes requirieron oxígeno y cuatro 2 a 5 días de ventilación no invasiva con una presión expiratoria de 8-10 cm de agua.

Los corticoides pueden disminuir la inflamación y la lesión tisular, pero tampoco se ha demostrado utilidad tal vez tal vez por haberse usado dosis bajas y no muy precozmente.

Si se considera necesario de deben drenar las secreciones bronquiales especialmente por fisioterapia. Cuando la pO_2 sea inferior a los 60 mmHg (7,9/kPa), o si la saturación de oxígeno es inferior al 96% o si hay disnea, está indicada la oxigenoterapia mediante mascarilla tipo Venturi o lentillas nasales. Si no se corrige la hipoxemia, debe administrarse oxígeno a mas de 6 litros por minuto con presión positiva continua en la vía aérea o ventilación mecánica incluso intubando a los enfermos. La mitad de los casos que requirieron ventilación asistida de

Hsu y cols. (2003) murieron. Los enfermos con ventilación asistida deben mantener en la UVI con aislamiento estricto. Si hay shock séptico, se deben profundir líquidos y simpaticomiméticos (dopamina y/o dobutamina) Habría que evaluar uso de Ig específica.

El personal asistencial debe estar protegido adecuadamente y de modo muy estricto si establece contacto con el paciente, sus secreciones y excretas y sobre todo si interviene en la ventilación y en la colocación y en el mantenimiento del sistema.

REPERCUSIÓN SOCIAL

El SARS ha tenido un importante impacto social; en primer lugar por los casi ocho mil enfermos, (al 22 de abril 7919, de ellos 5248 en China, 1.718 en Hong Kong y el resto en unos 19 países de 4 continentes) y 639 muertes en Asia y 23 en Canadá.

El SARS paralizó la vida política, social y económica de China; por ej en Pekín se cancelaron un torneo internacional de rugby y dos conciertos de los Rolling Stones. La cifra de negocios vinculada al turismo y al transporte aéreo, disminuyó hasta un ochenta por cien. En Canadá se estimó en junio, que la enfermedad había ocasionado a la industria turística canadiense unas pérdidas de 350 millones de euros.

Las necesarias medidas de prevención y especialmente las del aislamiento, vigilancia y cuarentena suponen como mínimo molestias. El prestigio internacional de China se derrumbó y se considero a sus dirigentes incapaces para controlar la epidemia; numerosos países han suspendido sus vuelos a la capital china y contemplan medidas restrictivas a la entrada de personas, animales y mercancías de procedencia china.

La demora en atender la situación se trató de compensar con medidas drásticas, amenizando las autoridades incluso con años de cárcel, e incluso con la pena de muerte, a quién propagara deliberadamente la enfermedad. Estas sanciones representan para algunas organizaciones de derechos humanos, criminalizar a los enfermos y desatar más pánico.

co. Se tuvo que someter a cuarentena a miles de personas y fueron millones los emigrantes a los que se les prohibió regresar a sus pueblos. Se han cerrado embalses y adoptado normas de desinfección y esterilización de escuelas, mercados, taxis, trenes, centros de ocio, etcétera. Las tradicionales vacaciones del 1 de mayo se suspendieron; los viajes organizados entre provincias se han prohibido; los estudiantes de primaria han disfrutado de varias semanas de vacaciones forzadas; se ha suspendido la entrega de niños en adopción.

Algunos países del golfo Pérsico, con muchos inmigrantes asiáticos, prohibieron la entrada a los naturales de las áreas afectadas. Rusia cerraba su frontera con China en Extremo Oriente. En Europa se adoptaban medidas preventivas y la Unión Europea aceleró la creación de la Agencia Europea de Control de Enfermedades para hacer frente a estas patologías.

Los restaurantes de comida cantonesa de Pekín soltaron a finales de mayo de 2003 a miles de serpientes algunas venenosas, ante el rechazo de los clientes a consumir animales silvestres, que pensaban podrían transmitir el SARS.

Enorme impacto en viajes y turismo. La IATA que agrupa a 277 aerolíneas calculó el 15 de mayo que las compañías aéreas habían perdido 4.000 millones de dólares en vuelos internacionales por el SARS el doble de la que causó la guerra de Irak, estimando la pérdida global en unos 10.000 millones de dólares en el 2003. Se cancelaron numerosos viajes internacionales. El 15 de mayo de 2003 el Consejo Mundial de Viajes y de Turismo calculó en Lisboa que el sector puede perder hasta siete millones de puestos de trabajo por el SARS. El Director General de Turismo de China, anunció el 23 de abril la prohibición de viajes turísticos en grupo a las zonas mas afectadas y la mayoría de las Convenciones internacionales y los eventos deportivos. Se estimó el 14 de mayo de 2003 la pérdida de 2,9 millones de puestos de trabajo en el sector turístico según el “World Travel and Tourism Council” con disminución del 1 al 2,5% del gasto de los turistas. El impacto en el turismo ha sido cinco veces superior al que provocó el atentado a las Torres Gemelas. El SARS impidió que el comer-

cio internacional aumentara el 3 % en 2003 según el informe de la OMC del 23 de abril de 2003. El conjunto de las pérdidas económicas provocadas en el Mundo por la epidemia ascendían el 30 de abril 2003 a 28.000 millones de euros.

Lógicamente las consecuencias han sido mayores en los países afectados. China, ha tenido que dar ayudas, préstamos y rebajas del 30 al 50% en los alquileres para paliar los efectos de la epidemia. Sin embargo según el Renmin Ribao, el comercio de China con Japón, Corea, USA, y la Unión Europea, en el primer cuatrimestre de 2003 aumentó un 35% por cien. La neumonía, en opinión de World Travel Tourism Council puede costar al turismo mundial 2,9 millones de puestos de trabajo. En China se estima una caída del sector del veinticinco por cien, cuando se esperaba crecer el seis por cien.

En algunos momentos se desató el pánico en la población como sucedió a finales de marzo de 2003 en Hong Kong y en otras ciudades afectadas: en mayo y aún en junio miles de personas huyeron de Pekín y se produjeron migraciones poblacionales; el pánico también afectó a los dirigentes y se produjeron huidas de sanitarios de los hospitales. Hacia el 27 de abril 25 trabajadores del hospital municipal de Taipei, (Formosa) escaparon del centro dedicado a la cuarentena de sospechosos y de contactos, a los que la Policía intentó localizar. En varias ciudades chinas, se llegaron a sacrificar a más de diez millones de mascotas por considerar que pudieran vehiculizar al virus.

El miedo era universal; una madrileña alérgica a numerosos alérgenos para cuya prevención portaba mascarilla, al pasar por una acera de Tirso de Molina de Madrid, el día 4 de junio de 2003, atestada de gente, recibió insultos mientras le fueron abriendo paso temerosos de que tuviera SARS. Los habitantes de zonas afectadas especialmente los de Hong Kong encontraban dificultades para encontrar alojamiento en sus viajes; algunos lograban plaza hotelera diciendo que procedían del RU.

Una respuesta a la presencia de la enfermedad fue la negación de su existencia o la de su importancia. La naturaleza humana utiliza mecanismos para evitar la repercusión de las tensiones, de las frustraciones,

de los miedos etc. sobre nuestro yo; uno de ellos, desde luego irracional, que supone una regresión a la infancia, para evitar frustraciones, el pánico etc. es la negación o la minimización del problema, pero esta actitud puede suponer riesgos superiores al problema presente incluso se convierte en un grave peligro para la Humanidad. Esa actitud es más atractiva y fácil a las dictaduras; por ello inicialmente China ocultó el problema y declaraba menos casos de los reales, con las graves consecuencias mencionadas. La ocultación de casos y de la situación, ocultando el problema en lugar de resolverlo llevó a que el ministro de Salud chino, Zhang Wenkang, y el alcalde de Pekín, Meng Xuenong, fueron expulsados del Partido Comunista a la que seguiría su destitución: posteriormente se sancionó y se despidió o se suspendió de empleo a mas de cien funcionarios.

También fueron irracionales, las amenazas de graves castigos; en China se recordó el 15 de mayo, que el Código Penal, castiga con la pena de muerte a quien propague deliberadamente una enfermedad y el Tribunal Supremo del Pueblo declaró que “la difusión intencionada de la enfermedad que ponga en peligro la seguridad pública o provoque graves daños personales, la muerte o grandes pérdidas a la propiedad pública o privada será castigada con penas desde diez años de cárcel hasta la cadena perpetua e incluso la muerte” basándose en la Ley de Enfermedades Infecciosas. Para el Tribunal todo infectado o sospechoso de estarlo que se niegue a ser tratado y transmita el virus no intencionadamente puede ser sentenciado a entre tres y siete años de cárcel. Los funcionarios sanitarios que hayan descuidado su labor y permitan la propagación, se enfrentan hasta tres años de prisión; también se impondrán 15 años de cárcel a quién difundan falsas noticias o alarmas sobre la neumonía o que venda remedios fraudulentos. Singapur procesó a un hombre que violó la cuarentena a la que estaba sometido.

La “Human Rights in China” con sede en Nueva York consideró que esas normas criminalizaban a los enfermos y aumentarían el pánico y a su vez la OMS las consideró contraproducentes y brutales. Tailandia y EEUU, amenazaron con la cárcel a quien violara el aislamiento o la cuarentena.

PREVENCIÓN. MEDIDAS GENERALES.

Saneamiento del ambiente, disminuir la densidad de población en el territorio y en locales, vigilancia de animales salvajes y restringir el consumo de su carne.

VIGILANCIA

La prevención a nivel de naciones alejadas de los sitios en donde existan enfermos debe hacerse básicamente con los viajeros de avión, aplicando el Reglamento Sanitario Internacional, cuya actualización pendiente deberá incluir enfermedades graves de transmisión fundamentalmente aérea como el SARS. Los pasajeros deberían presentar una declaración sobre su estado de salud actual, lugares de procedencia en los anteriores diez días, direcciones de residencia previsible, dándoles una dirección telefónica a la que deben acudir si tienen algún síntoma de los que de les se indiquen en la documentación facilitada. Una buena medida es la toma digital de la temperatura para dedicar mas atención a los que presenten fiebre. (En Hong Kong se empezó a tomar la temperatura a la entrada de todos los pasajeros el 17 de abril de 2003). Sanidad Exterior, competencia del Ministerio de Sanidad y Consumo controla en puertos y aeropuertos a los pasajeros procedentes de las zonas afectadas. El 29 de abril se habían controlado 46 vuelos y a 5.846 pasajeros de aviones y a 37 buques y el 10 de junio se habían inspeccionado 109 vuelos con 16.400 pasajeros y 135 buques. El Ministerio ha presentado además un Protocolo de Actuación en aeropuertos que establece los mecanismos de respuesta ante cualquier contingencia relacionada con la enfermedad.

La vigilancia debe establecerse a las personas que procedan de áreas (no de países) afectadas, para lo que es necesario conocerlas día a día. La vigilancia supone obtener información mediante un sencillo cuestionario a rellenar por los viajeros que procedan de dichas áreas respecto a la presencia de síntomas y proseguirla durante la incubación del proceso. Los pasajeros de aviones procedentes de China, Hong Kong, Vietnam, Singapur, Taiwán y Canadá reciben folletos en varias lenguas con los síntomas del SARS con consejos útiles para resolver

dudas. En Singapur y a partir del 24 de abril en Hong Kong y en Taiwán se comenzó a tomar la temperatura a las personas que intenten entrar o salir mediante sensibles sensores térmicos, sometiendo a vigilancia y a cuarentena a los que presenten fiebre.

Los principales aeropuertos europeos y las compañías aéreas, han establecido la vigilancia para detectar casos entre los pasajeros procedentes de las regiones afectadas. Aunque es posible el contagio por fómites, la viabilidad de los virus es baja por lo que apenas suponen riesgo las mercancías procedentes de países afectados. En cuanto a las mercancías es muy difícil conocer su origen. El Servicio de Correos español adoptó el 28 de abril una serie de medidas para prevenir cualquier contagio derivado de la manipulación de paquetes y envíos procedentes de las zonas afectadas por el SARS, para lo cual pone a disposición de las autoridades aduaneras todos los envíos procedentes de estos países con la correspondiente documentación, los cuales autorizan en su caso la entrada. Correos también ha puesto a disposición de los trabajadores de los centros de intercambio internacional de Barajas (Madrid) y Barcelona, mascarillas y guantes, aunque su uso es voluntario. Tailandia ha impuesto a todos los viajeros procedentes de países de alto riesgo que lleven mascarilla.

Igualmente se debe establecer la vigilancia de los contactos y de los sospechosos de haberlo sido, sin coartar sus movimientos pero observándolos directamente o por medio de teléfono para, si aparecen anomalías, explorarlos detenidamente.

MEDIDAS DE HIGIENE PERSONAL

Se trata de actos y que deben formar parte de los hábitos personales pero que en caso de epidemia de infección respiratoria deben ser mas estrictas. Estas son: Mantener una buena higiene personal, comiendo una dieta correcta, realizar ejercicio, descansar adecuadamente, reducir el estrés y no fumar. Lavarse las manos con agua y jabón, sin que sea necesario usar desinfectantes después de estornudar, toser o limpiarse la nariz Si se suenan, tosen o estornudan deben recoger las posibles gotitas y aerosoles mediante pañuelos de papel que se reco-

gerán en una bolsita de plástico y a seguido se lavaran las manos. Cubrirse la nariz y la boca al estornudar o toser. Ventilar bien los espacios cerrados, evitar la estancia y el paso por lugares con hacinamiento o mal ventilados. No compartir utensilios, ropas, sábanas, toallas etc. Limpiar y desinfectar las tablas de los retretes. Caso necesario utilizar mascarillas, gafa con cierre periocular y en su caso guantes. Si aparecen síntomas respiratorios, acudir a la asistencia médica rápidamente.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIRUS Y DE SUS RESERVORIOS.

En los países sin zonas afectadas se deben restringir los viajes a zonas afectadas que son aquellas claramente delimitadas, en las que se ha producido transmisión local. Aconsejable que se suspendan o aplacen los viajes prescindibles, teniendo en cuenta que las consecuencias económicas y sociales de esta medida pueden ser enormes. La OMS aconsejó el 2 de abril, evitar, salvo que sea estrictamente necesario, viajar a Hong Kong y a la provincia china de Guangdong. El Gobierno americano recomendó el 31 de marzo de 2003 a los estadounidenses postergar sus viajes a toda China, Hong Kong, Singapur y Vietnam. El Ministerio de Sanidad español recomendó el 28 de abril no viajar a las provincias chinas de Guangdong, Shanxi, al territorio de Hong Kong, a Taiwán, Hanoi (Vietnam), Singapur y a Toronto (Canadá). Malasia ha suspendido la emisión de visados a turistas de China. A finales de marzo se impidió entrar en Bamako (Malí) a 27 ciudadanos chinos. La restricción puede hacerse estableciendo requisitos para autorizar el viaje y especialmente el de regreso. La restricción debe establecerse dentro de las áreas afectadas, disminuyendo o suprimiendo los desplazamientos de la periferia de las ciudades al interior de las mismas. Se van a instalar en los aeropuertos arcos detectores de temperatura entre ellos en España sensores que detectan radiaciones infrarrojas que pasan junto con imagen del pasajero a un ordenador. Debe informarse a las personas (incluido el personal del vehículo que los transporta) que tengan que desplazarse a un área afectada antes de salir. Las Autoridades sanitarias españolas remitieron a AENA, a los aeropuertos y a las compañías aéreas una guía sobre las medidas de vigilancia y control

a adoptar. Incluso la Dirección General de Asuntos Sociales del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales preparó un documento para los que preveían viajar a alguna zona afectada para adoptar niños extranjeros.

DESINFECCIÓN DE SITIOS PÚBLICOS.

Medida menos efectiva que práctica pero puede contribuir a tranquilizar a la población incluso a los políticos. El 29 de abril se desinfectaron en Singapur los 80 mercados y 13 centros de alimentos. En la pandemia de gripe de 1918 se roció con un “desinfectante” los tranvías de Madrid con conciencia de los sanitarios de su escasa utilidad. Indonesia prohibió el 2 de abril escupir en lugares públicos, conducta que debe formar parte de las normas sociales habituales. La policía Indonesia impuso fuertes multas a quienes escupían en público. La fábrica japonesa Bandai que produce en Hong Kong, el 90% de su producción de juguetes los desinfecta antes de exportarlos a Japón.

INFORMACIÓN A LA POBLACIÓN.

La población no debe ser sujeto pasivo de las medidas a adoptar; para ello se le debe informar verazmente de la situación, de las características de la enfermedad especialmente el mecanismo de transmisión y debe conocer los síntomas iniciales y de su difusión, así como las medidas que debe adoptar entre ellas la de acudir, sin alarma a los centros sanitarios. Esta obligación ética debe ser mas estricta en el caso del personal sanitario. La rápida diseminación inicial del SARS se debió a la irresponsabilidad de la Dictadura comunista china que ocultó primero y luego maquilló las cifras tanto a la población como a la OMS. El titular de la revista “Far Eastern Economic Review” titulaba así un artículo el 6 de abril “El virus de China: como el silencio de Beijing puede matarte”. La información debe contener los síntomas y medidas de prevención personal. Heymann, experto de la OMS, cree que si China hubiera informado adecuadamente el brote de noviembre de 2002, se hubiera controlado fácilmente y la enfermedad sin que hubiera pasado a otros países.

MEDIDAS A TOMAR CON LOS ENFERMOS, CON LOS SOSPECHOSOS Y CON LOS CONTACTOS.

Al atender en cualquier eslabón asistencial a los pacientes cuyos síntomas sugieran un SRAS y especialmente si tienen antecedentes como viajes a lugares con la enfermedad, deben ser evacuados inmediatamente al hospital señalado a este fin. Las personas que se relacionen con enfermos deben protegerse con bata, mascarilla y guantes que reducen la transmisión. En el hospital se completará la historia y se realizará radiografía de tórax y hemograma y si la sospecha se mantiene se tomarán muestras de secreciones respiratorias por personal entrenado y protegido enviándolas al laboratorio de referencia (En España el Instituto Carlos III que dispone de las técnicas diagnósticas para identificar el agente causal de la enfermedad).

INFORMACIÓN A LA POBLACIÓN EN LAS AREAS AFECTADAS

De modo semejante a la que hemos dicho se debe dar a ciudadanos de países no afectados, debe hacerse mas intensa y extensamente a los de los países afectados dándoles veraz, información de la situación y las actividades que deben efectuar para su protección y la de los demás. En Hong Kong se avisó y se reiteró el 15 de abril urgiendo a las personas con síntomas para que acudieran a la asistencia médica.

AISLAMIENTO.

La medida clásica para la protección contra las enfermedades contagiosas es aislar a los enfermos. A la Escuela de Salerno pertenece esta máxima: "Hoec tria tubificam tollum adverbium pestem: mox, longé, yardé, cede, recede, veni". Del periodo de contagiosidad, depende la duración del aislamiento. La posibilidad de recaídas alarga el aislamiento. En muchas enfermedades el aislamiento debe ser inmediato a la sospecha y el diagnóstico debe ser precoz. Como el aislamiento se hace una vez diagnosticado el enfermo, es importante conocer el lapso entre la aparición de los primeros síntomas y el ingreso en un Hospital, pues cuanto más largo sea, mayor es el riesgo de que se disemine la enfermedad y de que se retrase el tratamiento. El Dr. Jianliu de Cantón,

estuvo seis días con síntomas, antes de ingresar. Los 20 pacientes de Hsu y cols (2003), previamente sanos, salvo uno que tenía diabetes mellitus e insuficiencia renal, otro que tuvo asma infantil, y un tercero era fumador ingresaron a los 3 a 5 días de haber aparecido los síntomas, siendo lógicamente este tiempo algo mayor al comienzo de la epidemia. El aislamiento debidamente aplicado evita o en todo caso minimiza la diseminación de la enfermedad, especialmente en el personal asistencial y en sus familiares. So y cols (2003) aislaron a sus pacientes con SARS sospechoso o probable y a los convalecientes en habitaciones para 6 personas sin permitir visitas, haciendo funcionar el aire acondicionado a un ritmo de 10 a 12 cambios a la hora, mas dos extractores para que existiera una presión negativa dotado de filtros de alta eficiencia.

En la epidemia asiática Pekín había habilitado dos hoteles céntricos en Pekín para el aislamiento de los enfermos, y tenía previsto el 3 de mayo requisar hoteles, albergues y manicomios para convertirlos en hospitales para tratar a pacientes con SARS. China ya dispone de 24 hospitales dedicados exclusivamente a combatir la epidemia, entre los que se encuentra el centro especial para aislamiento de enfermos, construido en sólo una semana a 30 kilómetros de la ciudad. El alcalde en funciones de Pekín, Wang Qishan, reconoció que no había suficientes médicos para combatir la epidemia. Siguiendo los consejos de la organización Mundial de la Salud (OMS), las autoridades también han solicitado partidas de mascarillas y desinfectantes al resto de los gobiernos provinciales, debido a problemas en la cadena de suministros. En un intento de evitar un éxodo masivo de universitarios, el Departamento de Educación de la capital ha aconsejado a los estudiantes que permanezcan en los campus «por su propia seguridad». «Los universitarios deberían permanecer en los dormitorios y estudiar».

Las medidas de aislamiento, como las de cuarentena, perturban son enormemente a los afectados si no están profundamente enfermos, por lo que se les debe informar claramente por su responsabilidad moral; los castigos con los que amenazó el Gobierno chino pueden hacer que los sospechosos no vayan a los hospitales.

La adopción de medidas estrictas de control entre ellas el uso de mascarillas N95, gorro guantes y lavado de manos antes y después de establecer contacto con el paciente, aunque no se ha determinado cual de estas medidas es la más efectiva para evitar la transmisión.

La CDC publicó en abril de 2003 una Guía temporal de precauciones para el control de la infección en pacientes que pueden tener el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y personas con las que tienen un contacto cercano en el hogar:

1. Los pacientes de SRAS deben limitar el contacto con otras personas fuera del hogar y no deben ir a trabajar ni asistir a la escuela ni a guarderías o ir a sitios públicos hasta 10 días después de que haya pasado la fiebre, con tal que no haya síntomas respiratorios o estén mejorando. Durante este tiempo, se deben utilizar las precauciones para el control de la infección, descritas abajo, a fin de minimizar el potencial de transmisión de la enfermedad.
2. Todos los miembros de un hogar donde haya un paciente con SRAS deben seguir cuidadosamente las recomendaciones para la higiene de las manos (p. ej. lavarse las manos frecuentemente o utilizar lociones para las manos a base de alcohol), en particular, después de haber estado en contacto con fluidos del cuerpo (p. ej. secreciones respiratorias, orina o excrementos).
3. Se debe considerar el uso de guantes desechables para cualquier contacto directo con los fluidos del cuerpo de un paciente con SRAS. Sin embargo, los guantes no rempazan una higiene adecuada de las manos. Inmediatamente después de las actividades que involucren contacto con los fluidos del cuerpo, los guantes deben ser retirados y desechados y deben limpiarse las manos. Los guantes nunca deben ser lavados o reutilizados.
4. Se debe recomendar a todos los pacientes con SRAS que se cubran boca y nariz con toallitas de papel cuando tosan o estornuden. Si es posible, un paciente con SRAS debe utilizar una máscara quirúrgica durante el contacto cercano con personas que no estén infectadas para

prevenir la propagación de las gotitas infectadas. Si el paciente no puede utilizar una mascarilla quirúrgica, los miembros del hogar deben utilizarla cuando estén en contacto cercano con el paciente.

5. Debe evitarse el compartir utensilios para comer, toallas y ropa de cama entre el paciente con SRAS y otras personas, aunque esos artículos pueden ser utilizados una vez que hayan sido lavados (por ejemplo, lavándolos con jabón y agua caliente). Las superficies en el ambiente infectadas con fluidos corporales deben limpiarse con un desinfectante casero siguiendo las recomendaciones del fabricante; deben utilizarse guantes al realizar esta actividad.

6. Los desechos de la casa infectados con fluidos corporales de pacientes con SRAS, entre ellos las toallitas de papel y las máscaras quirúrgicas, pueden echarse a la basura como cualquier otro tipo de desecho.

7. Los miembros de la casa u otras personas que hayan estado en contacto cercano con pacientes con SRAS deben ser monitoreados activamente por el departamento de salud local para detectar la enfermedad.

8. Los miembros del hogar u otras personas que hayan estado en contacto cercano con los pacientes de SRAS deben estar atentos a fin de detectar la presencia de síntomas respiratorios o de fiebre y, si se llegan a presentar, deben buscar una evaluación médica. Antes de la evaluación se debe informar a los proveedores de atención médica que la persona ha estado en contacto cercano con un paciente con SRAS para que se puedan tomar las precauciones necesarias para evitar el contagio a otras personas.

Los miembros de la casa u otras personas en contacto cercano que tengan síntomas de SRAS deben seguir las mismas precauciones recomendadas para los pacientes con esta enfermedad.

9. En este momento, si no hay fiebre o síntomas respiratorios, los miembros de la casa u otras personas que hayan estado en contacto cercano con pacientes con SRAS no necesitan limitar sus actividades fuera de la casa.

Para más información, visite www.cdc.gov/ncidod/sars o llame a la línea de ayuda de los CDC para información al público al (888) 246-2857 (español), (888) 246-2675 (inglés), ó (866) 874-2646 (TTY).

CUARENTENA.

Tradicionalmente la cuarentena se aplicaba a personas sanas procedentes de áreas “sucias”. La cuarentena se establece para los contactos con enfermos manteniéndolos separados durante la duración máxima de la incubación de la enfermedad que en el caso del SARS son diez días, del resto de las personas. La cuarentena puede ser domiciliaria, cuando la probabilidad de estar contagiado es baja o son muchos los sospechosos. Las personas que ocupen un mismo lugar, dormitorio, sala etc, deben ser considerados como una unidad, sin introducir nuevos sospechosos, hasta que no quede vacía el área de la cuarentena, pues las personas que entraran en ellos pueden contagiar a los que estaban en cuarentena. Esto se debe tener en cuenta y establecer dentro de los lazaretos distintos locales con diverso tamaño, para regular las cuarentenas. Cuando los contactos de alto riesgo, son escasos se pueden mantener en cuarentena en áreas específicas de los Hospitales o en Lazaretos adecuados. En ellos la observación por parte de personal protegido permite hacer el diagnóstico precoz de los casos que pasarán en caso positivo a las unidades de aislamiento.

Vietnam sometió a 2.400 estudiantes, que regresaban de Pekín, durante la epidemia de SARS.

Hay que tener en cuenta que el volumen de viajeros internacionales es enorme y en aumento. España por ej recibe al año 45 millones de turistas y viajan al extranjero 13 millones de españoles al año. A finales de abril se habían habilitado barracones militares cerca de Paipeu para la cuarentena y se mantuvo a 10.094 personas en cuarentena domiciliaria en las que se colocaron 2.000 cámaras de video para comprobar el cumplimiento de las medidas. Beijing mantenía el 30 de abril a 18.068 personas en cuarentena. Singapur comprobó que muchas personas a las que se había ordenado cuarentena domiciliaria no la cumplían y para evitarlo a partir del 22 de abril los singapurenses que no cum-

plieran la cuarentena deberán llevar pulseras electrónicas para su localización permanente. El 11 de junio de 2003 las autoridades sanitarias canadienses ordenaron la cuarentena doméstica de más de mil personas que habían visitado entre el 22 de mayo y el 9 de junio, a pacientes de dos clínicas de diálisis de las ciudades de Wihthby y Oshawa, en las que habían aparecido doce casos probables. La cuarentena puede establecerse para los habitantes de inmuebles, incluso de complejos en los que haya habido más de diez casos, a los que hay que atender en todas sus necesidades. En Hong Kong se estableció la cuarentena al complejo de apartamentos Amoy Gardens, en el que se habían producido un brote en grupo de unas 300 personas, pero cuando el 30 de marzo se decidió hacerlo, llevándolos a un campamento en el campo, ya se habían escapado 113 familias. El 31 de marzo se sometió a cuarentena durante 10 días a los residentes de un edificio del complejo "Amoy Gardens" de Hong-Kong en donde se habían producido 300 casos, en campamentos situados en el campo.

Epidemia de Hong Kong en el complejo de "Amoy Gardens" en donde se produjeron 300 casos, el virus se propago por heces diarreicas de un inquilino que llegaron a aguas estancadas, pasando a tuberías y esparcidas por un viejo ventilador (En Hong Kong hubo 1755 casos muriendo 299).

La cuarentena conlleva una suspensión de la libertad por lo que debe estar muy motivada por la necesidad sanitaria y aplicarla con el mínimo de molestias de los cuarentenados. La aplicación de la cuarentena requiere disponer de los medios de aplicarla y de mantenerla; Estados Unidos autorizó el 7 de mayo el uso de la fuerza para detener a los viajeros que presenten síntomas sospechosos del SARS en los aeropuertos.

El 11 de junio, las autoridades sanitarias canadienses ordenaron la cuarentena domiciliaria de más de mil personas que habían visitado en los días anteriores a dos centros de diálisis de la provincia de Ontario por precaución ante un contacto con el virus del SARS. A primeros de mayo se detuvo a un médico chino por haber roto una cuarentena ocasionando más de cien casos en la ciudad nortea de Linhe.

RESTRICCIÓN DE ACTIVIDADES PARA REDUCIR LA PROBABILIDAD DE CONTAGIOS.

Cierre de centros docentes. Pekín con 698 casos, cerró (ABC 23 IV 03) los colegios en los que estudiaban 1,7 millones de estudiantes durante dos semanas. En Hong Kong, las autoridades ordenaron el cierre de los dos mil colegios junto con una serie de precauciones en medio de una verdadera psicosis colectiva.

PROTECCIÓN DEL PERSONAL ASISTENCIAL.

El personal asistencial debe protegerse mediante sistemas barrera como la T4 o la "Air-Mate HEPA Powered Air Purifying Respirator System (3M, MN o los N95, N99, N100 o en su defecto mascarillas quirúrgicas, gafas ajustadas, que impidan la entrada de aerosoles en el ojo, aunque estas mascarillas no protegen de la transmisión por aerosoles. Las mascarillas no deben dejar pasar líquidos y proteger la boca y la nariz de acuerdo con las normas de la OSHA. También se deben llevar gorras, gorras, guantes quirúrgicos y cubrecalzado. La protección respiratoria es imprescindible cuando se aplican respiradores. Los respiradores, mascarillas etc. usados deben considerarse siempre contaminados y por ello manejarlos con sumo cuidado con guantes y con protección total, esterilizándolos antes de su destrucción o reutilización.

Al salir de la habitación de cada enfermo se debe retirar cuidadosamente la mascarilla, evitando producir gotitas y aerosoles, procediendo al lavado de manos.

Si se usan respiradores de goma o los que retienen polvo (PAPR) se deben limpiar y desinfectar las partes reutilizables. Caso de tenerse que usar por varias personas se deben cambiar los filtros destruyendo los usados.

Probablemente la medida más importante que hará el personal sanitario sea la del lavado de manos con agua y jabón o en su defecto con alcohol o con un detergente catiónico después de cada contacto con el enfermo o con sus secreciones directa e indirectamente. Para efec-

tuar autopsias el personal estará protegido totalmente y se aprovechara al máximo el uso de cámaras de televisión.

VACUNAS

Una vez aislado el virus se pensó obtener una vacuna; el que la inmunidad es específica del coronavirus sars, por lo que serían inútiles las vacunas frente a coronavirus animales pero además dada su gran mutabilidad hay que añadir varios antígenos, y como para la gripe, vigilar si aparecen tipos nuevos.

Hay una vacuna contra la bronquitis aviar que tiene una aceptable eficacia. Si se tuvieran vacunas, estas podrían seleccionar las variantes que no fueran eliminadas por la vacuna.

Científicos de la Universidad de Pittsburgh y de los CDC publicaron una posible vacuna obtenida en un adenovirus, al que se le incorporara una secuencia del ARN del SARS, que produjo Anticuerpos en monos estando pendiente de evaluar la presentación de efectos adversos y de excluir la posibilidad de mutar en el vector.

Aunque la incidencia del SARS haya sido relativamente baja, es importante actuar rápida y enérgicamente dada su contagiosidad, relativa letalidad, y la exigencia de tratamiento hospitalario. Las medidas de aislamiento y cuarentena son difíciles, costosas y provocan quebrantos y molestias personales y colectivos, sin olvidar los efectos colaterales derivados del miedo como en su caso, reacciones xenófobas. Las decisiones sanitarias, que tienen obvias repercusiones políticas, deberían ser objeto de ponderación y debate político sereno sin demagogia ni electoralismo.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 78:81-3; 2003.

Anónimo. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome -worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52: 241-6; 2003.

Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 31:347-82; 2000.

Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 287:2391-405; 2002.

Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 186:1330-4; 2002.

CDC. Severe acute respiratory syndrome (SRAS). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, IV, 2003.

CDC. Outbreak of severe Acute respiratory Syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:226-8; 2003.

Cheung CY, Poon LL, Lau AS, y cols. Inducción of postinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 360: 1831-37; 2002.

Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM y cols. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003.

Editorial. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 163:1730-54; 2001.

Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 161:158-64; 2001.

Editorial. The surgeon as a risk factor. Determinants of outcome include technical skill, volume of work, and case mix. *British Med J*. 326:831:2003.

Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al. The common cold in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 45:706-11; 1997.

Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 94:954-63; 2000.

Gestal Otero J. Conferencia en el Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas. Santiago de Compostela Junio 2003.

Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syn. cyrial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 9:372-5; 2003.

Heymann DL, Rodier GR. Hotspots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis* :345.53; 2001 an den Hoogen BG, de Jong JC. Groen J, y cols. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7:719-24; 2001.

Hsu LY, Lee CC, Green JA y cols. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Singapore: Clinical CDC 9:nº 6; 2003.

Jackwood y cols. Origin and Evolution of Georgia 98 (GA98), A New Serotype Infectious Bronchitis Virus. *Virus Res.* 80:33-9; 2001.

Lee N, Hui D, Wu A, y cols. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England J of Med* 7-IV-2003.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:241-8; 2003.

Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 154:983-7; 1990.

OMS. Acute respiratory syndrome in China update 3: disease outbreak reported. Geneva: World Health Organization, 2003.

OMS. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SRAS). Geneva: World Health Organization, 2003.

Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, y cols. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361; 2003.

Peiris JSM, Lai ST, Poon UM, y cols. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361: 1319-25; 2003.

Peret TC, Boivin G, Li Y y cols. Caracterización of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 185:1660-3; 2002.

Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 11 IV 2003.

So LK, Lau A, Yam LC, Cheun T. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361:1615-17; 2003.

Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 8:897;2002.

Tsang KW, Pak L, Ho MD, Gaik C. y cols. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England J Med* 25.IV; 2003.

Wentworth DE, Holmes K. Molecular Determinants of Species Specificity in the Coronavirus Receptor Aminopeptidase N (CD13): Influence of N-Linked Glycosylation *J Virol*.75:9741- 9752;2001.

Wenzel RP , Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM Jr. Coronavirus infections in military recruits: three-year study: with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Respir Dis* 109:621-4;1974.

World Health Organization. Summary on major findings in relation to coronavirus by members of the WHO multi-centre collaborative network on SRAS aetiology and diagnosis. Geneva:WHO, 4 April 2003.

Zambon MC. Severe acute respiratory syndrome revisited *BMJ*. 326:831;2003.

Zambon MC, Nicholson KG. Sudden acute respiratory syndrome. *BMJ*. 326:669-70; 2003.

ANEXO

En España el REAL DECRETO 350/2003, de 21 de marzo, (BOE num. 70 de 22 de marzo de 2003) del Ministerio de Sanidad y Consumo, creó una Comisión Interministerial para el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo “La Organización Mundial de la Salud ha emitido recientemente una declaración de alerta sanitaria mundial motivada por la aparición de un brote de síndrome respiratorio agudo severo, inicialmente originado en algunos países asiáticos, como medida de precaución para evitar su propagación. Esta situación hace necesaria la adopción de medidas de carácter nacional con objeto, en primer lugar, de evitar la introducción del brote en el territorio nacional y, eventualmente, establecer los mecanismos precisos ante la aparición de algún caso sospechoso, así como realizar las recomendaciones oportunas a las personas que se dirijan a las zonas afectadas. La diversidad y el carácter multisectorial de las medidas que pueden resultar necesarias, así como la importancia de una actuación coordinada de los ministerios implicados, hacen aconsejable la creación de un órgano colegiado interministerial al que se encomiende el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo. En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, previa aprobación del Ministro de Administraciones Públicas y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 21 de marzo de 2003,

DISPONGO:

Artículo 1. Naturaleza y fines.

Se crea, al amparo de lo dispuesto en el artículo 40 de la Ley 6/1997, de 14 de abril, de Organización y Funcionamiento de la Administración General del Estado, la Comisión Interministerial para el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo, adscrita al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 2. Composición.

1. La comisión estará presidida por la Ministra de Sanidad y Consumo o persona en quien delegue.

2. Serán vocales de la comisión:
 - a - El Delegado del Gobierno para la Extranjería y la Inmigración.
 - b - El Subsecretario de Sanidad y Consumo.
 - c - El Secretario General de Sanidad.
 - d - El Director General de Salud Pública.
 - e - La Directora General de Alta Inspección y Coordinación del Sistema Nacional de Salud.
 - f - Un representante, con rango de Director General, de cada uno de los Ministerios de Asuntos Exteriores, del Interior, de Fomento, de Administraciones Públicas y de Economía.
3. Actuará como secretario, con voz pero sin voto, un funcionario del Ministerio de Sanidad y Consumo designado por la Presidenta de la comisión.
4. Cuando así lo aconseje la naturaleza de los asuntos a tratar, podrán asistir a las reuniones los titulares de otros órganos de la Administración General del Estado, así como aquellas personas cuya presencia pueda considerarse ocasionalmente de interés para el desarrollo de la labor de la comisión.

Artículo 3. Funciones y competencias.

Corresponde a la comisión el seguimiento, la coordinación y, en su caso, la propuesta de las actuaciones oportunas, en el ámbito de competencias de la Administración General del Estado.

En particular, la comisión tendrá las siguientes funciones:

- A - La adopción de los criterios para la vigilancia y control sanitario en frontera, con objeto de evitar la introducción en el territorio nacional del brote del síndrome respiratorio agudo severo.
- B - La coordinación de las actuaciones de vigilancia y control sanitario en frontera.
- C - La adopción de los criterios de actuación ante la eventual aparición de un caso sospechoso en el territorio nacional, así como la coordinación de las actuaciones en este ámbito.

- D - El seguimiento de los casos relacionados con el brote del síndrome respiratorio agudo severo.
- E - La coordinación de la información que deba suministrarse tanto a organismos internacionales como en el nivel nacional.
- F - La coordinación de las actuaciones de la Administración General del Estado con otras Administraciones públicas con competencias en esta materia y la cooperación con ellas.
- G - La evaluación y el seguimiento de las medidas adoptadas.
- H - Cualquier otra actuación relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo que requiera una coordinación de las actuaciones de la Administración General del Estado y, en su caso, de las demás Administraciones públicas competentes.

Artículo 4. Funcionamiento.

La comisión será convocada por su Presidenta, con la frecuencia necesaria para el cumplimiento de sus fines, ajustando su funcionamiento a lo dispuesto en materia de órganos colegiados por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 5. Extinción.

La comisión se extinguirá una vez cumplidos los objetivos que justifiquen su creación.

Disposición adicional única. No incremento del gasto público.

La creación y el funcionamiento de la comisión no generará incremento del gasto público.

Disposición final única. Entrada en vigor el presente real decreto entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, a 21 de marzo de 2003.

JUAN CARLOS REY DE ESPAÑA***La Ministra de Sanidad y Consumo,*
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN**

6937 RESOLUCIÓN de 4 de abril de 2003 (BOE núm.82 de 5 abril de 2003) de la Dirección General de Salud Pública, por la que se adoptan medidas especiales de protección sanitaria en relación con la importación de ciertas mercancías procedentes de las zonas de países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo. El pasado día 15 de marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud notificó una Alerta Sanitaria Mundial ante la aparición de una enfermedad contagiosa de origen vírico, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS). El desarrollo epidemiológico de esta enfermedad, así como su difusión debido al tráfico internacional de viajeros originarios o procedentes de las zonas de los países afectados, ha dado lugar a una serie de medidas preventivas que las autoridades españolas competentes han tomado, en especial en los aeropuertos y puertos españoles.

La evolución de esta enfermedad y las incertidumbres científicas en cuanto a los mecanismos de transmisión son el motivo para tomar medidas especiales de protección sanitaria en la importación de ciertas mercancías procedentes de las zonas afectadas y cuyo control recae en los Servicios de Sanidad Exterior ubicados en las fronteras, atendiendo al principio de cautela sanitaria.

Por tanto, en virtud de lo dispuesto en los artículos 26 y 38 apartados 1 y 2, de la Ley 14/1986, General de Sanidad; en los artículos 142 y 145 del Decreto de 7 de septiembre de 1934 por el que se aprueba el Reglamento Orgánico de Sanidad Exterior; en el artículo 9 del Decreto de 14 de julio de 1950 que aprueba el Reglamento de Sanidad Exterior de Aeronavegación; en el artículo 10 del Real Decreto 1418/1986, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Sanidad Exterior, y en la disposición séptima de la Orden Ministerial de 20 de enero de 1994 así como lo dispuesto en el Reglamento Sanitario Internacional de la Organización Mundial de la Salud de 1969 en sus artículos 46, 47, 48 y 49, resuelve:

Primero.- Cuando se presenten para su importación en el territorio nacional partidas de materias contumaces (trapos, cordeles, ropa o cualquier material textil usados o sus desperdicios) correspondientes a los códigos NC 63.09 y 63.10 de la nomenclatura arancelaria, originarios o procedentes de las zonas de los países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y que se referencian en el apartado cuarto de esta Resolución, los operadores económicos interesados deberán presentar a los Servicios de Sanidad Exterior un Certificado Oficial de Desinfección y Desinsectación emitido por la Autoridad Sanitaria Competente de los países afectados.

Comprobado el certificado anterior, como medida preventiva de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 de la Ley 14/1986 General de Sanidad, los Servicios de Sanidad Exterior inmovilizarán la partida y ordenarán una segunda desinfección por parte de empresas homologadas y utilizando los productos autorizados a tal efecto, con carácter previo a su despacho aduanero.

Segundo.- En el supuesto de que en la importación de las mercancías citadas en el apartado primero no se presente a los Servicios de Sanidad Exterior el Certificado Oficial de Desinfección y Desinsectación emitido por la Autoridad Sanitaria Competente, no se efectuará el despacho aduanero, prohibiéndose la entrada de las mismas en el territorio nacional y se adoptarán las medidas procedentes, llegándose incluso a su destrucción ante un riesgo grave para la salud pública.

Tercero.- Los equipajes personales de los viajeros internacionales sospechosos de padecer el citado Síndrome no podrán introducirse en el territorio nacional sin que previamente sean sometidos a una desinfección por parte de las empresas homologadas y utilizando los productos autorizados a tal efecto.

Cuarto.- Las zonas y países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo son: China, Hong Kong, Taiwan, Vietnam, Singapur y Canadá (Toronto). La evolución de la enfermedad puede dar origen a un cambio en la relación de zonas y países afectados.

Para la actualización de la misma se dispondrá de dicha información en la Oficina de Atención al Ciudadano de este Departamento o en las Delegaciones y Subdelegaciones de Gobierno.

Quinto.- Dar traslado de esta medida adoptada con carácter urgente a los servicios periféricos de Sanidad Exterior, dependientes orgánicamente de las Áreas de Sanidad de las Delegaciones y Subdelegaciones de Gobierno.

Madrid, 4 de abril de 2003.-

El Director General, José María Martín Moreno.

Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real
Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera
gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

————— ○ —————

Farmaindustria

————— ○ —————

Laboratorios Rovi

————— ○ —————

Alcaliber S. A.

Almirall Prodesfarma

Bristol-Myers Squibb, S.L.

Fundación Aventis

Grupo Ferrer Internacional

Industrial Farmacéutica Cantabria

Laboratorios Esteve

Laboratorios Lilly

Laboratorios Menarini

Novartis Farmacéutica

Tedec-Meiji Farma S.A.

————— ○ —————

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

————— ○ —————

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz,
Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona,
Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona,
Toledo y Zaragoza.



CORONAVIRUS, MORFOLOGÍA, CICLO ENDOCELULAR, VIRUS DEL SARS, EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Dña. Pilar Pérez Breña

Instituto de Salud Carlos III

EL VIRUS DEL “SARS”, UN NUEVO RETO PARA LA SALUD

1. Sucesión de acontecimientos

En noviembre de 2002, estaban empezando a emerger en Guandong, provincia de China, los primeros casos de una nueva enfermedad, aunque nadie era consciente de ello. Las siglas “SARS”, que en español se han transformado en “SRAS” (Síndrome Respiratorio Agudo y Severo), se han popularizado hasta un extremo que entonces no se podía imaginar. No fue hasta el mes de febrero de 2003, cuando algunos médicos y el propio Ministerio de Sanidad de China fueron conscientes del brote de enfermedad respiratoria aguda, que en esa fecha había producido numerosos casos y varias muertes. Algunos de los pacientes habían viajado ya a otras regiones de China e incluso al extranjero, extendiendo inadvertidamente la enfermedad.

El 12 de Marzo, la OMS declara la alerta mundial del SRAS y toma la dirección de la investigación. Sus primeras medidas son:

- Poner en marcha un sistema de declaración de casos basándose en una definición de “caso sospechoso” y de “caso probable”.
- Seleccionar un grupo de laboratorios de alto nivel para tratar de identificar el agente causal del síndrome.
- Formar un equipo de expertos en clínica y epidemiología que comenzaron a estudiar estos dos aspectos del brote y lanzaron una serie de recomendaciones para hacerle frente.
- Organizar un flujo de información constante a las autoridades sanitarias y a la población general, a través de una página web (WHO, 2003.a) en la que se recogían las actualizaciones diarias del número de casos declarados por los distintos países y de los hallazgos que se iban consiguiendo acerca del agente etiológico y las posibilidades de controlar su expansión.

En pocos días el número de casos se multiplica en Hong Kong y, a causa de los viajes internacionales, aparecen casos también en Vietnam, Singapur y hasta en Canadá (Fig. 1).

El 22 de marzo, a partir de una biopsia pulmonar de un paciente con SRAS, se consigue aislar en cultivos celulares un virus que se identi-

ca casi inmediatamente como un nuevo Coronavirus, **el CoV SARS**. Desde ese momento los hallazgos virológicos se suceden vertiginosamente.

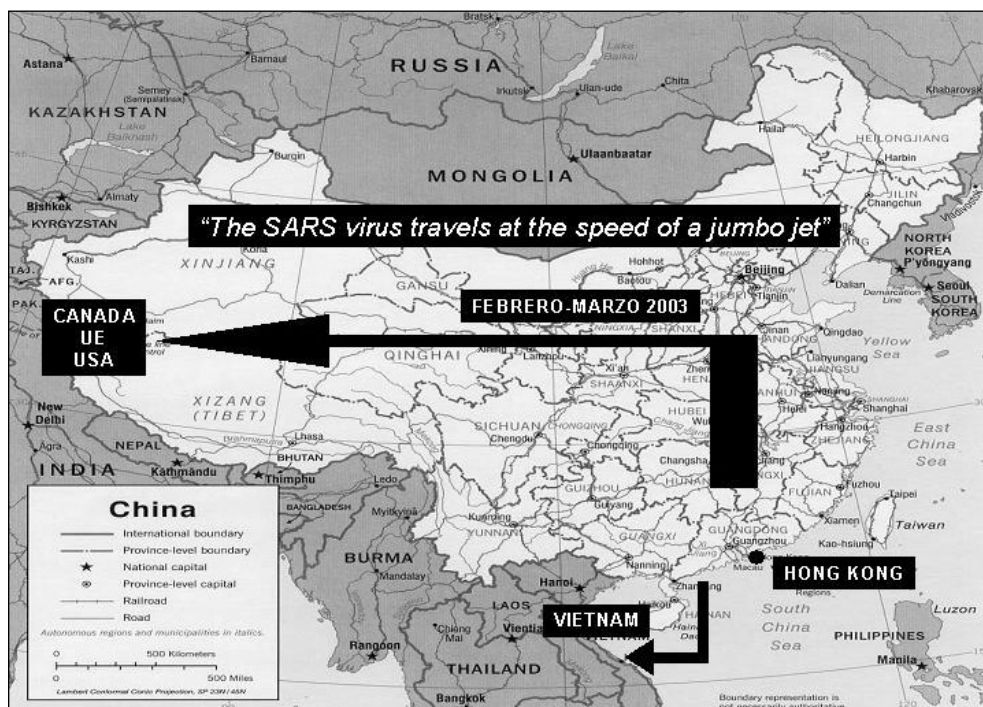


Fig. 1: Mapa mostrando la diseminación del SRAS desde su origen en Guangdong (China)

En los últimos diez días de marzo, China declara 792 casos y 31 muertes ocurridos en Guangdong desde noviembre de 2002 hasta el 28 de febrero de 2003, a la vez que en Hong Kong se contabiliza un gran número de casos entre los residentes de un bloque de viviendas (Amoy Gardens), apuntando a una posible transmisión ambiental. Para esas fechas, el SARS se había convertido ya en un tema de máxima actualidad en todos los medios de comunicación y el clima de ansiedad que se vivía en China se iba extendiendo a todo el mundo.

2. Interrogantes planteados

En todos los foros sanitarios y científicos empezaron a surgir preguntas acerca del agente causante del síndrome, de su forma de transmi-

tirse y de la extensión y características del brote que estaba empezando a emerger. Hacia mediados de marzo podían concretarse en unos pocos interrogantes principales, que han constituido los ejes de la investigación posterior:

- Clínica y epidemiología
 - Identificación de casos: criterios para su definición
 - Transmisibilidad y vías de diseminación
 - Período de incubación y contagio. Letalidad
 - Desarrollo y extensión de la epidemia
- Control y Prevención
 - Medidas de aislamiento y protección. Contactos
 - Otros criterios y recomendaciones. Viajes
 - Posibles tratamientos y vacunas
- Diagnóstico
 - Investigación del agente etiológico
 - Métodos para la identificación del agente y determinación de anticuerpos
 - Muestras clínicas más adecuadas y momento de la toma
 - Plan de actuación en España ante la amenaza del SRAS
- Agente vírico
 - Características del virus y su relación con otros CoV
 - Características fisicoquímicas
 - Origen y estudios en animales

El estudio de los acontecimientos que fueron produciéndose en los meses siguientes permitió ir perfilando respuestas para cada uno de los apartados anteriores.

3. Clínica y epidemiología

Las definiciones de la OMS para determinar cuales de los pacientes que presentaban un cuadro de neumonía atípica debían considerarse como *casos probables*, o al menos como *sospechosos*, de padecer una infección por coronavirus del SRAS, se han mostrado muy útiles. Gracias a ellas, desde mediados de marzo de 2003, se pudieron identificar los casos (Fig. 2), acotar la extensión de los brotes que se iban produ-

ciendo, manejar a los pacientes, y deducir la forma en que la infección se transmitía.

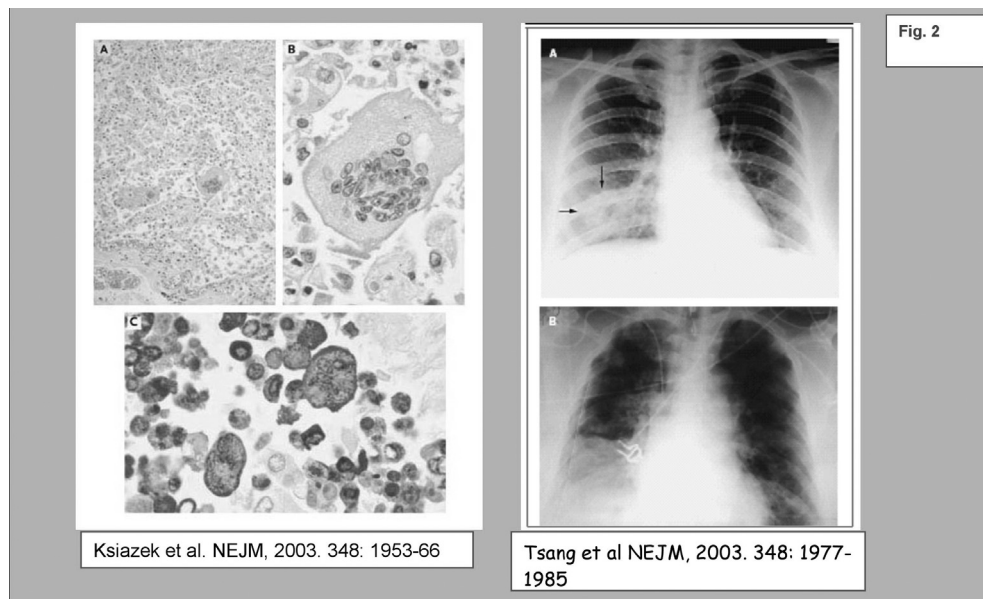


Fig. 2: Anomalías encontradas en pulmones de pacientes con SARS. Panel 1: Histopatología de tejido pulmonar en que se observa daño alveolar difuso, con células sincitiales y abundantes macrófagos de citoplasma vacuolizado. Panel 2: Radiografías mostrando: a) consolidación focal en la parte inferior derecha (indicado por flechas); b) imagen difusa de ambos pulmones en su totalidad.

3.1. Identificación de casos. Criterios para su definición

En la siguiente pág. web se han publicado las sucesivas definiciones:
<http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>

Caso sospechoso

• una persona que presenta los siguientes síntomas

- Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$

y además

- uno o más síntomas respiratorios, incluyendo tos, respiración entrecortada o disnea y una o más de los siguientes circunstancias:

- contacto cercano con una persona con SRAS (en los 10 días antes del comienzo de los síntomas)
- historia reciente de viaje a las zonas afectadas (10 días antes del comienzo de los síntomas)
- residente en un área de transmisión local reciente de SRAS
- O bien: una persona fallecida por: enfermedad respiratoria aguda (neumonía o “distress” respiratorio) confirmada por estudio radiológico
- y además, una o más de las tres circunstancias anteriormente expuestas

Caso probable

- un caso sospechoso de SRAS, que presente además:
- evidencia radiológica de infiltrado consistente con neumonía o “distress” respiratorio
- O bien: un caso sospechoso de SRAS con hallazgos en la autopsia de patología de “distress” respiratorio sin causa identificable para justificarlo.
- O bien: un caso sospechoso de SRAS, que resulte positivo al **coronavirus del SRAS (CoV SARS)** en uno o más ensayos virológicos *

Como se ve, los criterios que se tuvieron en cuenta en las primeras definiciones fueron de tipo clínico y epidemiológico, conjuntamente. Las definiciones de caso sospechoso y de caso probable, se mantuvieron sin apenas modificaciones hasta que el diagnóstico de laboratorio alcanzó unos niveles aceptables de sensibilidad y especificidad. Entonces se añadió la tercera variable recogida más arriba, en la definición de caso probable (*).

3.2. Transmisibilidad y vías de diseminación

A medida que se disponía de datos sobre el avance del brote, se pudo comprobar que más de la tercera parte de los primeros casos habían ocurrido en manipuladores de alimentos (**Breiman y cols,**

2003), es decir personas que mataban, preparaban y vendían animales en los mercados para su consumo y los que cocinaban y servían los alimentos elaborados a partir de ellos. Mas tarde, los casos se concentraron en el personal sanitario que cuidaba a los enfermos **(Seto 2003)**, o en los familiares cercanos. Se ha comprobado que la transmisión a contactos casuales ha ocurrido en pocas ocasiones y siempre como resultado de una exposición intensa en el trabajo, reuniones, aviones o taxis. La concentración de los casos en hoteles y salas de conferencia y especialmente en el personal sanitario que atendía a los enfermos, indicaba que el contagio necesitaba la proximidad de los pacientes. En resumen, se pudo estimar que se trataba de un agente de transmisibilidad moderada, en que un caso podía producir alrededor de tres casos secundarios cuando se propagaba en el seno de una población en la que todavía no se habían implantado las medidas de control **(Riley y cols. 2003; Lipsitch y cols, 2003)**.

La declaración y análisis diario de los casos que iban apareciendo y de las cadenas de transmisión identificadas, permitieron determinar que el contagio se producía mayoritariamente por contacto directo y sostenido con secreciones respiratorias del enfermo o con otros fluidos corporales, bien por medio de gotas, que viajan sólo unos pocos metros, o por fómites. El contagio de la infección se establecía a través de las membranas mucosas de la nariz, boca u ojos.

El papel de la transmisión fecal-oral es desconocido todavía, aunque no parece que juegue un papel importante. Sin embargo no debe dejarse de lado, considerando que algunos coronavirus se transmiten por esta vía y que en el brote de Amoy Garden hubo un 73% de casos con diarrea. Teniendo en cuenta que el virus está presente en grandes cantidades en las heces, la diarrea podría resultar un modo de transmisión muy eficaz. Por el contrario, en otra serie de brotes, la diarrea ha sido un síntoma mucho menos frecuente, encontrándose en un 50% de los casos de Vietnam, en el 28% de los de Canadá y sólo en el 16% en una serie de Hong Kong. En el brote de Amoy Gardens también se considera la posibilidad de la existencia de un vector animal **(Ng, 2003)**.

Al estudiar las cadenas de transmisión se identificaron agrupamientos de casos muy especiales, como la del Hospital Príncipe de Gales de Hong Kong con 125 infecciones registradas en un corto espacio de tiempo, o la del edificio Amoy Gardens, donde se produjeron gran número de casos entre los habitantes de los apartamentos, o bien la del Hotel Metropol, en que parece que se originaron muchos de los casos de Hong Kong e incluso el caso inicial de Canadá. Así se fueron definiendo un tipo de pacientes o de situaciones que se denominaron “acontecimientos supertransmisores” (Riley y cols, 2003; **Tsang, 2003; Leo y cols, 2003**), por ser el origen de un gran número de casos secundarios (Fig.3). En la provincia de Guandong ocurrieron también otra serie de acontecimientos de supertransmisión. El primero de ellos se describió en Guanzhou, donde un paciente dio origen a 82 casos en dos hospitales en los que fue sucesivamente atendido. De forma semejante, una mujer que había viajado a Guandong y que produjo 11 casos (3 sanitarios y 8 en familiares) en la provincia de Shanxi, posteriormente fue el inicio de otro brote en Pekín, entre el personal de un hospital donde fue ingresada.

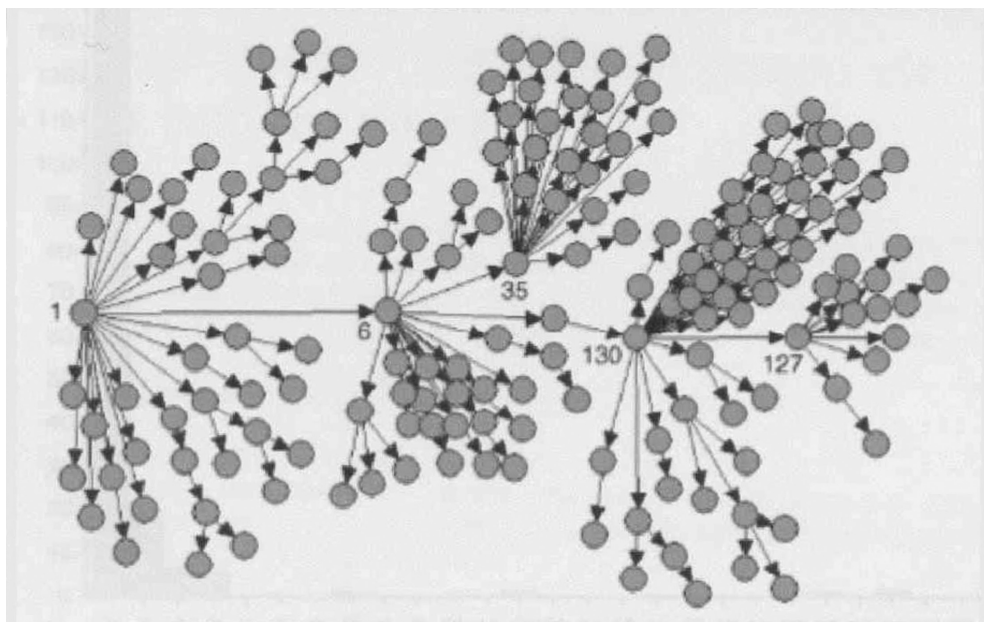


Fig. 3 Esquema de generación de nuevos casos de SRAS en un acontecimiento “supertransmisor”. (Tomado de Leo YS y cols. MMWR, 2003, 52;405-411).

3.3. Período de incubación y contagio. Letalidad

El estudio cuidadoso de los datos de los pacientes permitió establecer un **periodo de incubación** no superior a 10 días (**WHO, 2003-b**), que se ha concretado en 4-6 días de media (aunque con variaciones considerables) y un máximo de 10 días, sólo superado en un pequeño porcentaje de casos. Se asumió también que no se producía contagio hasta el comienzo de los síntomas, aspecto que se iba comprobado por la experiencia adquirida a medida avanzaba el brote.

La existencia de **infecciones asintomáticas** se ha podido demostrar en distintas ocasiones, como por ejemplo en el caso de personal sanitario al cuidado de pacientes graves, que permaneció asintomático aunque con evidencia de adquisición de anticuerpos.

El aspecto de la **letalidad del SRAS** fue un tema bastante controvertido (**WHO, 2003-b**) hasta que se pudo establecer que estaba muy ligada a la edad de los pacientes, de manera que era muy baja en los niños y llegaba al 50% en los mayores de 65 años. La estimación de la letalidad global es de aproximadamente 15%, encontrándose diferencias según los distintos países o respecto a otra serie de variables (además de la edad), como pueden ser el sexo o la existencia de otras morbilidades asociadas.

3.4. Desarrollo y extensión del brote

El día 5 de julio de 2003, la OMS pudo notificar que la última cadena de transmisión del Síndrome había sido interrumpida, dándose por resuelta la epidemia. El número total de casos declarados y su distribución en el tiempo se muestran en el siguiente gráfico (Fig. 4).

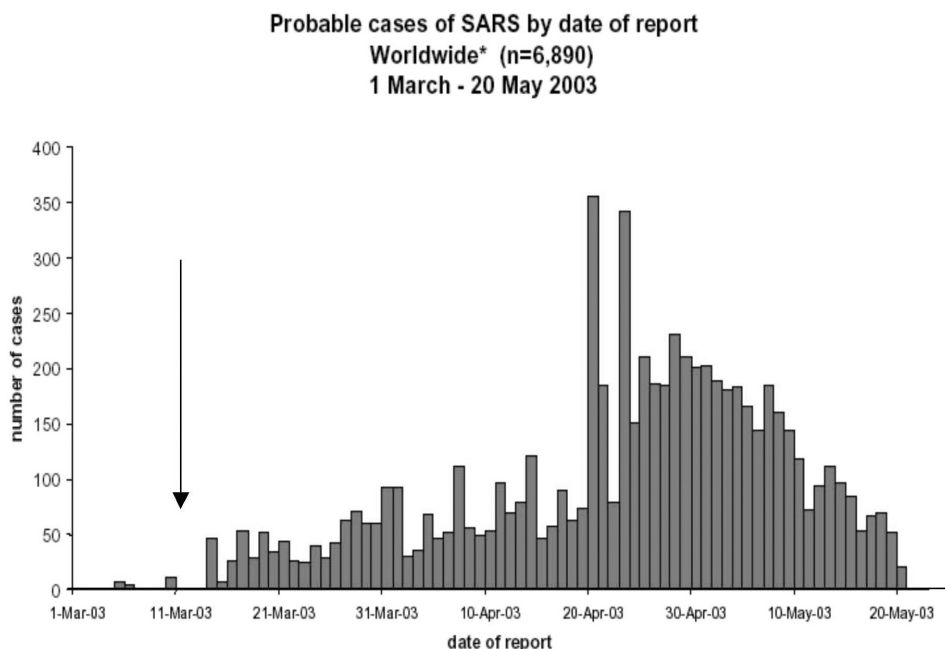


Fig. 4: Curva epidémica del brote mundial de SRAS desde el 1 de marzo al 20 de mayo de 2003. Representación de los casos probables acumulados de SRAS por fecha de declaración. La flecha representa el día en que la OMS lanzó la alerta (12 /03/03). (Adaptado de:

<http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html>)

El brote había afectado a 32 países, la mayoría pertenecientes al este asiático y especialmente a China (Fig. 5). El total de casos acumulado a lo largo del brote, según datos del 7 de agosto de 2003, fue de 8.422 casos probables con 916 muertes. De ellos, 5.327 casos y 349 muertes se produjeron en China central. Todos estos datos han sufrido modificaciones tras el proceso de análisis y confirmación que se está llevando a cabo por la OMS y los centros y equipos colaboradores (**WHO, 2003-c**). A continuación se describen los hechos más significativos de los brotes ocurridos en los países más afectados por la epidemia.

En Canadá se produjeron dos brotes claramente diferenciados, ambos ligados al ámbito hospitalario (**Varia y cols. 2003; SARS update 2003**). Gracias al estudio de la evolución de los mismos se ha conse-

guido una valiosa información, que ha servido para establecer criterios sobre epidemiología, contactos, agente etiológico o tratamiento. Por otra parte, las autoridades sanitarias canadienses han extraído una serie de “lecciones” que podrán aplicarse en otros países que, como Canadá, posean un alto nivel de desarrollo sanitario.

En **China continental (China CDCP, 2003)**, los comienzos del brote se produjeron en la provincia de Guandong y continúan siendo confusos. A partir de mediados de enero los casos se concentraron en el personal sanitario y contactos cercanos de los casos. En un estudio retrospectivo se han llegado a identificar los casos índices correspondientes a 7 ciudades, sin que se haya podido establecer la relación epidemiológica entre ellas. Para el 12 de junio, 26 de las 31 provincias de China continental habían declarado la existencia de casos de SRAS hasta un total de 5.327 (el 18,2% de los cuales se había producido en personal sanitario), con 349 muertes.

En la ciudad de **Hong Kong SAR** se produjo una altísima proporción de casos (1.755 casos probables con 300 fallecimientos). La profunda investigación del brote realizada en esta ciudad (**Riley y cols, 2003; Tsang y cols, 2003**), ha permitido trazar la interrelación de más del 90% de los casos y la identificación de varios acontecimientos supertransmisores. Como se ha comentado antes, el producido en el edificio Amoy Gardens, permitió profundizar en distintas vías de transmisión, mientras el del hotel Metropol constituyó un ejemplo de transmisión internacional, al dar origen a los casos índices de Toronto, Singapur y Vietnam y el del propio brote de Hong Kong. La elevada tasa de transmisión en el Hospital “Prince of Wales” proporcionó la ocasión para aprender sobre las vías de contagio en los hospitales y para evaluar las medidas de protección (Seto y cols, 2003).

Taiwán presentó un brote en dos fases. En la primera, entre el 7 de marzo y el 19 de abril, la mayoría de los casos estaban relacionados con viajes. A partir de ese momento y hasta mediados de mayo, predominó casi exclusivamente la transmisión intrahospitalaria.

Vietnam sufrió un brote explosivo a causa de la hospitalización en

Hanoi del caso índice que se había originado en el Hotel Metropol de Hong Kong. Al cabo de 9 semanas, Vietnam se convirtió en el primer país que consiguió vencer al SRAS. También en Vietnam trabajó el Dr. Carlos Urbani, un médico de la OMS que estuvo profundamente implicado en la alerta del SRAS y en el cuidado de los enfermos en Vietnam. Murió el 29 de marzo en Bangkok a causa del SRAS.

En **Singapur** el caso índice se produjo antes de la alerta de la OMS y fue ingresado, por tanto, sin las barreras de protección adecuadas, dando origen directamente a más de 21 infecciones. En este país ocurrieron otros acontecimientos supertransmisores, que se han ido trazando retrospectivamente hasta alcanzar los 120 casos, correspondientes a diversas generaciones de casos considerados a partir de sus pacientes orígenes (**Leo y cols, 2003**).

Número de casos probables acumulados y de defunciones de SRAS, desde el 1 de noviembre de 2002 al 7 de agosto de 2003

PAISES	Casos probables	Defunciones
Alemania	9	0
Australia	6	0
Brasil	1	0
Canadá	251	41
Colombia	1	0
China	5327	349
España	1	0
Estados Unidos	33	0
Filipinas	14	2
Finlandia	1	0
Francia	7	1
Hong Kong	1755	300
India	3	0
Indonesia	2	0
Italia	4	0
Irlanda	1	0
Kuwait	1	0
Reino Unido	4	0
República de Corea	3	0
Rumania	1	0
Rusia	1	0
Macao, China	1	0

PAISES	Casos probables	Defunciones
Malasia	5	2
Mongolia	9	0
Nueva Zelanda	1	0
Singapur	238	33
Sudáfrica	1	1
Suecia	3	0
Suiza	1	0
Tailandia	9	2
Taiwan, China	665	180
Vietnam	63	5
TOTAL	8422	916

Fig. 5: Tabla: Distribución de casos probables y de defunciones de SRAS, declarados por todos los países entre el 1 de noviembre de 2003 y el 7 de agosto de 2004 (Adaptada de WHO, 2003-c.

http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/).

4. Control y Prevención

4.1. Medidas de aislamiento y prevención. Contactos

Al comienzo del brote las medidas de prevención se dirigieron a proteger a las personas expuestas al contagio directo de los enfermos, especialmente personal sanitario y familiares, mediante el uso de mascarillas, guantes y ropa apropiada. Para los ambientes hospitalarios se recomendaron además otras barreras protectoras y se establecieron normas para el manejo de los pacientes y para su cuidado. También para el trabajo de laboratorio se fueron definiendo niveles de peligrosidad y el uso de distintos sistemas de protección personal. Incluso en la vida normal se extendió el uso de mascarillas, especialmente en los ambientes cerrados, produciéndose casos realmente curiosos en la utilización de las mismas.

Una de las principales medidas de control consistió en mantener al paciente en el mayor aislamiento posible, recomendándose que se utilizaran habitaciones con presión negativa si se disponía de ellas, o el uso de máscaras para el enfermo. Se implantaron medidas muy estrictas de higiene y de máximo control en la eliminación de residuos. Ya

que una proporción importante de los casos requería atenciones especiales e incluso hospitalización en cuidados intensivos, el problema de organización de los hospitales, y de los sistemas de salud en general, se hizo extremadamente difícil.

Por último se establecieron medidas de "cuarentena" de los contactos de los casos, a fin de evitar extender el contagio de forma incontrolada. En este punto, en algunos países se llegaron a producir situaciones extremas. También se tomaron medidas para evitar el paso de enfermos de unos países a otros a través de los viajes internacionales, estableciéndose controles en aeropuertos y puertos.

4.2. Otros criterios y recomendaciones. Viajes

A partir de las definiciones de casos probables y sospechosos, la contabilidad de los mismos se realizó de forma homogénea en todos los países afectados y pudieron valorarse diversas variables o circunstancias que incidían en la facilidad del contagio. Sobre esta base, la OMS comenzó pronto a producir guías y recomendaciones para el manejo de los pacientes (**WHO, 2003-d**); concesión de altas hospitalarias (**WHO, 2003-e**); uso de los métodos de diagnóstico virológico (**WHO, 2003-f**); manejo de concentraciones o movimientos de personas (**WHO, 2003-g**), etc.

Desde el primer momento la OMS consideró la posibilidad de que los viajes (especialmente en avión) pudieran facilitar el contagio entre los viajeros, confinados en un espacio reducido durante un largo período de tiempo, siendo a la vez el origen de la diseminación del síndrome a lugares remotos. Hacia finales de marzo la OMS recomendó medidas para reducir el riesgo de diseminación mundial del SRAS, incluyendo la identificación de los posibles enfermos en el inicio de los síntomas, mediante la toma de temperatura a los pasajeros que salieran de las áreas en que existía transmisión local (**WHO, 2003-h**), que posteriormente se actualizaron.

Los datos generales indican, en efecto, que algunos viajeros con síntomas respiratorios transmitieron la infección a otros pasajeros, dando lugar a casos secundarios. Sin embargo, actualmente, tras analizar

exhaustivamente una serie de vuelos, en pocos de ellos se ha podido comprobar la transmisión durante el mismo, e incluso en los casos en que ocurrió la transmisión, las rutas de contagio dentro del avión permanecen indeterminadas. Sólo un vuelo entre todos los analizados resultó en un “acontecimiento supertransmisor”, en el que no se puede excluir una cierta participación de la transmisión aérea, aunque los otros modos de transmisión enumerados (contacto cercano, las gotitas, la transmisión fecal-oral) también estaban presentes.

Desde el punto de vista económico y comercial, como resultado del SRAS, la IATA documentó que se produjo una reducción del 10,6% en el número de pasajeros, a o desde las ciudades incluidas en la lista de áreas de transmisión local, que la OMS publicaba.

4.3. Tratamiento y vacunas

Ya que el SRAS es desde el punto de vista clínico una neumonía atípica, su tratamiento se afrontó utilizando antimicrobianos de amplio espectro, como beta lactamasas, macrólidos o fluoroquinolonas. A la vez fueron ensayándose también otras drogas y diferentes pautas de tratamiento, aunque tal como se temía, tratándose de una virosis, no se consiguió encontrar una terapia adecuada. Por ello se mantuvo un tratamiento sintomático y de soporte, centrado en el cuadro de base o neumonía atípica, por mantenimiento de balance de fluidos e intercambio de gases o mediante ayuda respiratoria.

Antivirales: se probaron los antivirales disponibles en aquel momento, aunque aparentemente sin éxito, por lo que actualmente se están haciendo varios grandes “screenings”, en colaboraciones entre científicos de diversos países y la industria farmacéutica, sobre un gran número de compuestos que pudieran teóricamente presentar propiedades antivirales (**Cinatl y cols, 2003**). En el desarrollo de nuevos antivirales se investigan diversas vías de inhibición de la replicación viral y se ensayan moléculas que pueden interferir con los pasos clave de la misma. En esta aproximación se encuadran los estudios que han permitido resolver la estructura de la proteinasa del SRAS (**Anand K, y cols, 2003**). Otras dianas lógicas para plantear la interferencia, aunque probablemente difíciles de alcanzar en este paso, serían las prote-

inas responsables de la entrada del virus, tanto las correspondientes al virus como al receptor celular.

Vacunas: es el punto donde se centran las mayores esperanzas para el control futuro del SRAS. Aunque se trata de un virus desconocido, se cuenta con la ventaja de que ya existen vacunas en desarrollo frente a otros coronavirus. La posibilidad más inmediata sería la utilización de vacunas inactivadas. Una opción mejor serían las vacunas atenuadas con modificaciones genéticas para evitar el peligro de reversión al “virus salvaje”. O bien la utilización de virus conseguidos por ingeniería genética que permiten la preparación de vacunas con la máxima seguridad. Todo esto puede suponer un largo período de tiempo, pero pueden irse encontrando soluciones parciales a más corto plazo. Existen varios grupos trabajando en estas líneas (**Castillo-Olivares y cols, 2003; Cavanagh, 2003; Sola y cols, 2003**).

5. Diagnóstico

5.1. Investigación del agente etiológico

Desde antes de haberse producido el primer aislamiento del virus, las características del proceso y la forma de transmisión apuntaban a un episodio de probable origen vírico. Sin embargo, no se excluyó del estudio ninguno de los patógenos que pudieran estar relacionados con este tipo de problemas respiratorios. En el cuadro de la (Fig. 6) se recoge una lista de los patógenos que, ellos mismos o alguno de sus variantes, podría haberse considerado potencial causante de un síndrome respiratorio agudo del tipo del SRAS.

Entre los primeros casos diagnosticados en China se encontraron algunas infecciones por *Mycoplasma Pneumoniae* y *Chlamydia* sp, que inicialmente se sugirieron como posibles causas. Después se pensó en gripe del subtipo AH5N1, que produjo dos casos en febrero de 2003. Pero finalmente se llegó a la conclusión de que la epidemia de SRAS no estaba producida por ninguno de estos agentes. Los esfuerzos de los distintos países e instituciones internacionales para conseguir determinar su agente etiológico, se intensificaron y pronto dieron fruto.

Virus	Otros Microorganismos
• Influenza A y B • Adenovirus 3, 4 y 7 • Parainfluenza • VRS • Rinovirus • Enterovirus • Coronavirus • Herpesvirus • Hantavirus	• <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydia psittaci</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i>

Fig. 6: Principales microorganismos patógenos investigados como posibles causas de los cuadros de SRAS.

Las primeras partículas de virus se encontraron por microscopia electrónica en muestras de tejidos respiratorios, coincidiendo en algunos de ellos con ensayos positivos en PCR, que pusieron en evidencia que se trataba de un coronavirus desconocido hasta ese momento, (**Pieris y cols, 2003; Ksiazek y cols, 2003; Nicholls y cols, 2003 y Drosten y cols, 2003**). En bastantes pacientes, especialmente en el brote de Canadá, se identificó también un metapneumovirus, lo que originó cierta controversia acerca de si pudiese ser también el agente causal. Sin embargo, hacia mediados de mayo, un grupo holandés anunció que había conseguido probar los postulados de Koch (modificados por Rivers para infecciones víricas), en chimpancés. Los monos se habían inoculado con virus procedente de un paciente con SRAS, que volvió a aislarse de los animales, a los que había producido una enfermedad con características idénticas a las encontradas en los pacientes que habían muerto (**Fouchier y cols, 2003**).

5.2. Métodos para la identificación del agente y la determinación de anticuerpos

Los criterios que en los primeros tiempos guiaron la selección de la metodología a utilizar para la identificación del agente etiológico fueron: I.- Facilitar el crecimiento del espectro más amplio posible de microorganismos, inoculando las muestras clínicas en un extenso rango de medios

de cultivo diferentes, incluyendo los de aislamiento de virus, ya que las características del brote hacían pensar en un probable origen viral.

II.- Utilización de técnicas moleculares, especialmente PCRs genéricas, que pueden aplicarse a la detección de muy distintos grupos de microorganismos, para poder amplificar algún gen del agente causal de la infección, cualquiera que fuese, presente en las muestras clínicas.

III.- El estudio de las muestras por microscopía electrónica, ya que permitiría visualizar cualquier tipo de agente, siempre que estuviera presente en la suficiente cantidad.

IV.- Determinación de anticuerpos: se basó fundamentalmente en ensayos de inmunofluorescencia y de ELISA, aunque se utilizaron también otras técnicas tratando de elucidar cual era la curva de desarrollo de anticuerpos y otros aspectos de la inmunidad sérica.

5.3. Muestras clínicas más adecuadas y momento de la toma

Se estudiaron todo tipo de muestras clínicas de los pacientes, aunque se dio preferencia a las de tipo respiratorio y a las necropsias de los fallecidos, pero también se investigaron heces, orina, sangre y suero, para tratar de comprobar los niveles de anticuerpos. La OMS recomendó que se tomaran muestras de forma secuencial a los pacientes, a medida que avanzaba su proceso, ya que se ignoraba en qué momentos del mismo o por qué vías se excretaba el virus y cual era la curva de desarrollo de anticuerpos. De vez en cuando la OMS, el CDC y los propios países afectados, fueron emitiendo recomendaciones sobre cómo afrontar el manejo de los enfermos y llevar a cabo su diagnóstico (toma de muestras, desarrollo de ensayos, etc.). Distintos laboratorios del grupo de laboratorios de apoyo a la OMS, publicaron protocolos de ensayos de PCR, de determinación de anticuerpos y otros. También se ofrecieron a suministrar controles para ayudar a otros países a implantar la metodología esencial, con la mayor brevedad posible.

Hacia finales de abril se había alcanzado un cuerpo de conocimiento suficiente acerca de los métodos de diagnóstico, de las vías de excreción del virus y de los órganos y tejidos más útiles para demostrar su presencia, como para poder publicar unos criterios básicos y revisar las

recomendaciones e incluso las definiciones de casos que se habían puesto en marcha en el mes de marzo (WHO, 2003-i).

5.4. Plan de actuación español ante la amenaza del SRAS

El esquema de actuación puesto en marcha en España, que se muestra en la (Fig. 7), puede servir como ejemplo de la organización que se llevó a cabo en numerosos países europeos y de la manera de abordar el diagnóstico de los primeros casos sospechosos o probables aparecidos en los países occidentales. En España los casos sospechosos se ingresaron en hospitales determinados por sus CC.AA. correspondientes, donde se les tomaron muestras para el diagnóstico virológico. El estudio se llevó a cabo en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISC III. La información se centralizó en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del ISC III, desde donde se enviaba al Ministerio de Sanidad y Consumo y a la OMS, como muestra el esquema.

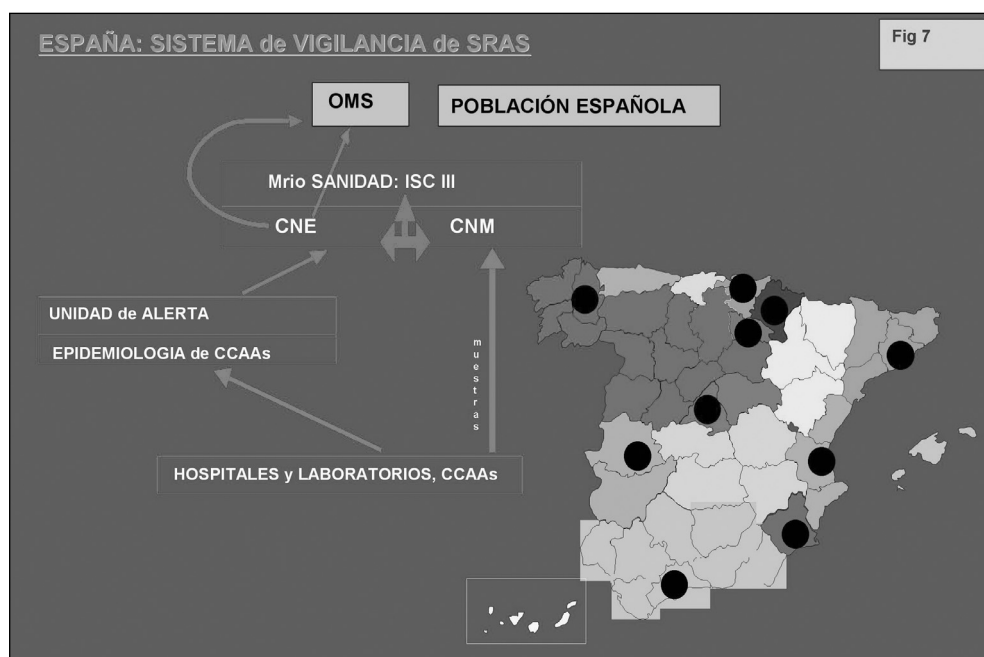


Fig. 7: Esquema de actuación planteado en España para vigilar la posible aparición de casos de SRAS. La organización se basó en: implantación de un sistema de alerta; centralización y coordinación del análisis microbiológico de los casos; elaboración y diseminación rápida de información de calidad.

A su vez el Ministerio de Sanidad y Consumo creó un Comité Científico como órgano asesor en la toma de decisiones. Por su parte, mantuvo en todo momento informada a la población, emitiendo comunicados y actualizando una página Web específicamente diseñada para el SRAS. En ella se recogían, entre otros, los datos que los países afectados declaraban diariamente a la OMS.

En el CNM se desarrolló un protocolo sistemático de diagnóstico integral que abarcaba todos los microorganismos mostrados en la (Fig. 6). En este Centro se dispone de un laboratorio equipado con instalación de Bioseguridad de Nivel 3, que se considera imprescindible para el manejo de este agente. A lo largo de toda la epidemia se mantuvo una estrecha relación con los laboratorios de microbiología o de virología de los hospitales donde se estaba tratando el caso.

En España se produjeron un total de 27 casos que cumplían algunas de las características de la definición de la OMS, aunque no todas. Sin embargo, por prudencia fueron manejados como “sospechosos”. En la (Fig. 8) se resume el resultado de su diagnóstico microbiológico final. Todos los casos evolucionaron favorablemente en un tiempo muy corto, pero a pesar de ello el diagnóstico microbiológico se realizó siguiendo el protocolo completo en 17 de los pacientes, aún cuando el caso se hubiera resuelto desde el punto de vista clínico. En 7 de los pacientes se encontró un microorganismo que podía explicar el cuadro clínico del enfermo.

CNM: CASOS ESTUDIADOS

Nº total de casos: “Casos sospechosos” = 17 estudiados

“Casos descartados” = 10 no estudiados

SARS	Fecha	Antecedentes	Resultado CNM
1	16 Marzo	Viaje a China	Negativo
2	18 Marzo	Viaje a Tailnadia	Negativo
3	22 Marzo	Viaje y muerte súbita	Negativo
8	23 Marzo	Viaje	FLUA (H3N2)
9	31 Marzo	Viaje a HK y Sanghai	Negativo
10	2 Abril	Viaje Guandong	FLUA (H3N2)

11	10 Abril	Viaje a Guandong	Negativo
12	11 Abril	Hija de Traductra	RINOVIRUS
13	14 Abril	Procede de Toronto	FLUA (H3N2)
14	16 Abril	Viaje ¿?	Haemophylus influenza
15	21 Abril	Viaje a Filipinas y Singapur	Salmonella typhi
16	21 Abril	Viaje a Wenzhou	Negativo
17	25 Abril	¿?	Negativo
18	29 Abril	Viaje a Sajan	Negativo
21	28 Abril	Viaje a China	Negativo
23	23 Mayo	Viaje a China	Negativo
24	26 Mayo	Viaje a Guandong	RINOVIRUS

Fig. 8: Casos sospechosos de SRAS ocurridos en España. La tabla recoge sólo los 17 casos con estudio microbiológico, ya que en los otros 10 casos se descartó el diagnóstico de SRAS en pocas horas, una vez que se pudo disponer de los datos clínicos y epidemiológicos necesarios.

6. Agente vírico

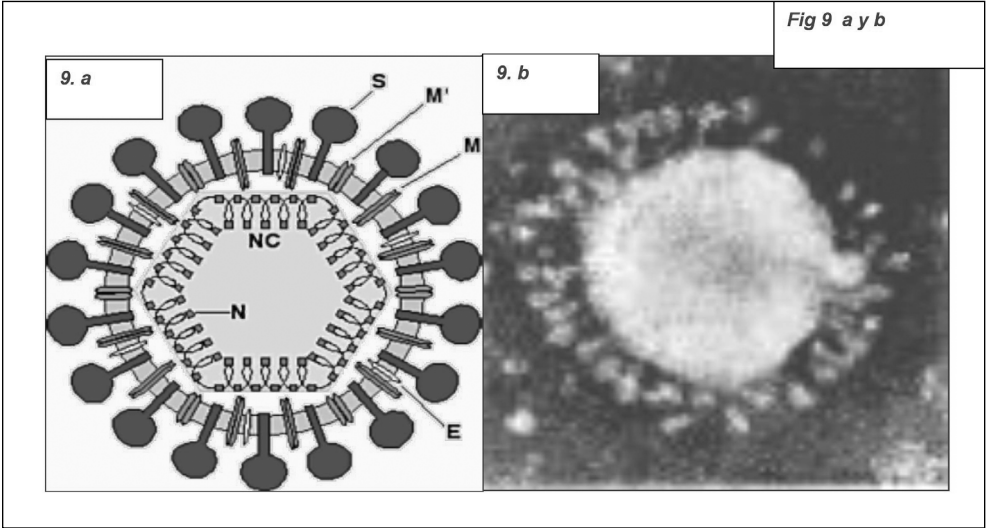


Fig 9: Panel a). Esquema de virión de Coronavirus, según el Dr. L. Enjuanes, Se muestran las estructuras principales: la envuelta con las proteínas de la espícula (S), membrana (M) y envuelta (E), y la nucleocápsida helicoidal formada por el RNA genómico y la proteína N. Panel b). Micrografía electrónica de un CoV SARS, (Tomado de Ksiazek et al. NEJM 348: 1953-66).

6.1. Características del virus y relación con otros coronavirus

Los Coronavirus constituyen una familia de virus con envuelta y genoma RNA, de gran tamaño (29-32 Kb) y polaridad positiva. La partícula viral es esférica, de unos 100-120 nm y madura por gemación a través de las membranas celulares, proceso en el que adquiere la envuelta. En ella se insertan unas espículas formadas por la proteína espicular S (spike protein), que al microscopio electrónico recuerdan una corona, de donde viene el nombre de “coronavirus”. La proteína S permite al virus fijarse a los receptores de las células que infecta, y es por tanto el principal determinante del tropismo viral y el antígeno al que principalmente van dirigidos los anticuerpos neutralizantes. Junto con ella existen otras proteínas de superficie, como la hemaglutinin-esterasa (HE), la de membrana (M) y la de la envuelta (E). En el interior se encuentra la fosfoproteína N, que se asocia con el RNA formando las largas y flexibles estructuras denominadas nucleocápsidas.

Los Coronavirus conocidos hasta hace poco se dividían en 3 grupos antigénicos, dentro de los cuales se abren otras clasificaciones, dependiendo de cuales sean sus huéspedes naturales, secuencias de aminoácidos o reacciones serológicas. La mayoría infectan una sola especie animal de forma natural o bien una estrecha gama de especies relacionadas. Aunque producen muy distintos tipos de infecciones, desde sistémicas a localizadas a unos pocos tipos de células, las más frecuentes entre todos los Coronavirus son las infecciones respiratorias y entéricas, seguidas por las hepáticas y neurológicas y en menor medida por otros tipos de infecciones.

El día 22 de marzo se aisló por primera vez el Coronavirus del SRAS (CoV SARS) y hacia el día 25 de abril se publicaron las primeras secuencias de los genes de la polimerasa, glicoproteína E2 y nucleoproteína. Los primeros estudios realizados mostraron ya que posee un genoma de 29729 nucleótidos y presenta 11 marcos de lectura y una organización semejante a la de otros Coronavirus (**Rota y cols, 2003**). En la comparación de secuencias pudieron establecerse las relaciones con otros coronavirus ya conocidos. En la (Fig 10) se observa que la rama correspondiente al coronavirus del SARS se separa de las otras tres en que se agrupan los virus de aves, felinos, bovinos, humanos y otros.

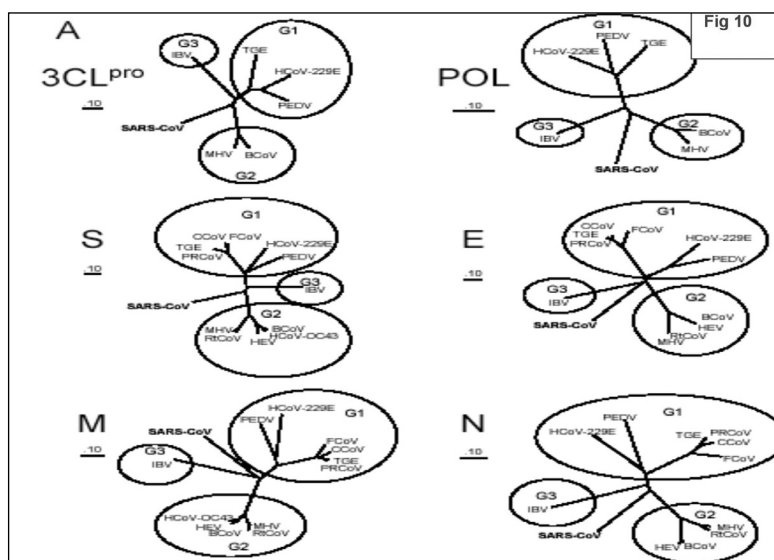


Fig. 10: Representación esquemática de las relaciones filogenéticas trazadas mediante la comparación de las secuencias de distintas proteínas virales. El análisis se realizó con los primeros CoV –SARS aislados y otros coronavirus animales anteriormente secuenciados. La rama correspondiente al CoV SARS se separa claramente de los otros tres grupos definidos para el resto de coronavirus. (Tomado de Rota y cols, 2003).

Los Coronavirus muestran una gran capacidad para la recombinación, pero hasta el momento no hay evidencia de que esta característica haya jugado un papel en la emergencia del virus del SRAS. El resumen de los hallazgos y deducciones realizadas a partir de la comparación de las secuencias de los CoV SARS con los de otros Coronavirus humanos y animales se plasma en el recuadro de la (Fig 11).

Como todos los virus de tipo RNA, cuya RNA polimerasa dependiente de RNA no tiene capacidad correctora de las mutaciones que se van generando, los Coronavirus sufren una alta tasa de mutación, por lo que no sorprende que en el estudio de los genomas de virus del SRAS se hayan encontrado numerosas diferencias puntuales. Gracias a ellas se identificaron “señas de identidad” o “firmas” por las que los virus analizados hasta el momento podían agruparse según su origen geográfico, de forma que pronto pudieron trazarse las vías de transmisión de los primeros 14 virus aislados. De entre las mutaciones encontra-

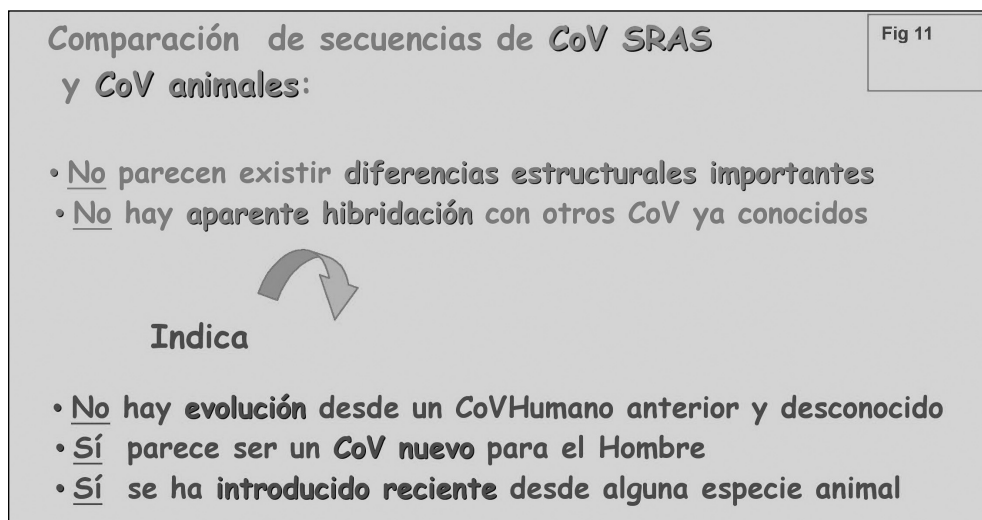


Fig. 11: Resultados y deducciones extraídas del estudio comparativo de los genomas de CoV SARS y otros Coronavirus animales.

das se destacaban las localizadas en 4 zonas del genoma y en función de ellas se definieron dos genotipos, uno ligado a las infecciones del hotel Metropol de Hong Kong y otro a los virus aislados en Guandong, Pekín y en algunos otros casos de Hong Kong (**Ruan y cols, 2003**). A pesar de todo el genoma del CoV SARS parece estable a través de su paso en la especie humana (Holmes y Enjuanes, 2003).

En la (Fig. 12) pueden compararse los tipos de relaciones encontradas entre los casos al estudiarlos en función de los datos epidemiológicos y mediante el análisis de las secuencias genómicas. El uso conjunto de estas dos aproximaciones ha sido muy útil para estudiar la dinámica del brote.

6.2 Características fisicoquímicas

Desde el reconocimiento de la epidemia a primeros de marzo, una de las principales preocupaciones fue la persistencia del virus en fluidos y su resistencia a la inactivación, especialmente en relación con el uso del agua y los alimentos en las condiciones habituales, así como con los procesos de limpieza y asepsia y con los de tratamiento de aguas sucias y residuales. El 11 de abril de 2003 la OMS indicó que ni los bie-

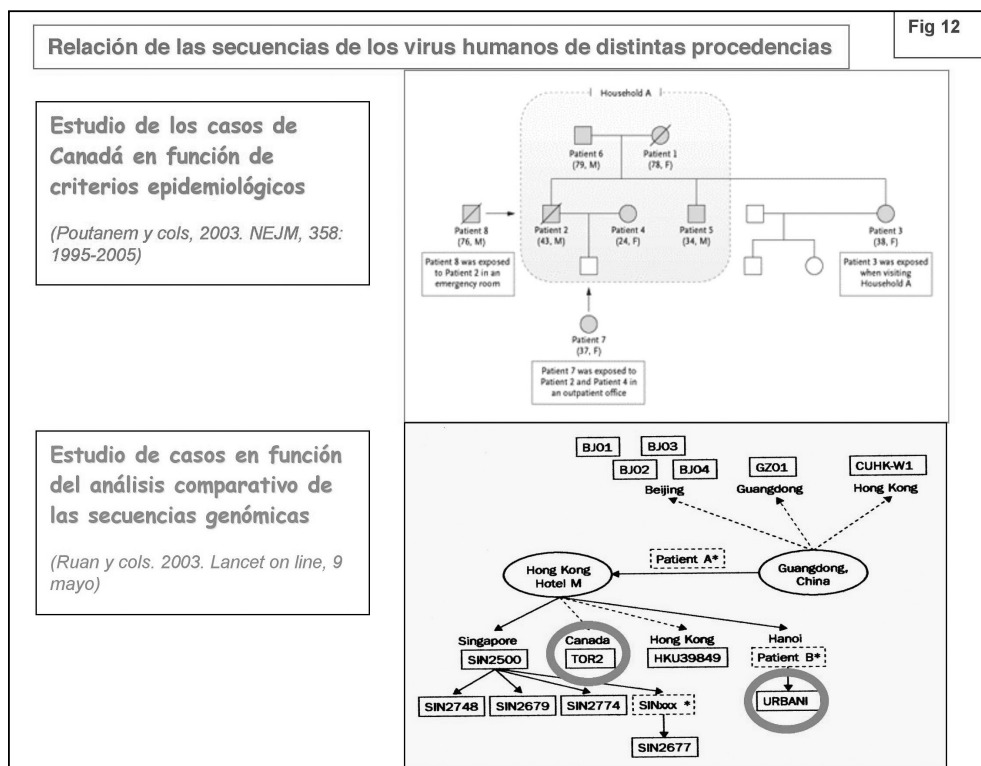


Fig. 12: Relación entre casos, establecidas según datos epidemiológicos o a partir del análisis comparativo de las secuencias de los virus aislados. Las flechas de línea continua indican transmisión directa. Las de línea de puntos indican que no existe información directa. Panel a). “Pedigree” de los casos epidemiológicamente ligados, en el brote de Toronto (Tomado de Putanem y cols, 2003). b) Rutas de transmisión deducidas de los análisis de las secuencias de los primeros 14 coronavirus aislados de los casos de SRAS, (Tomado de Ruan y cols, 2003).

nes, ni los productos o animales procedentes de las áreas afectadas suponían un riesgo para la salud pública.

Durante los días 8 y 9 de mayo se celebró en Madrid una reunión internacional de expertos y gracias a la colaboración de los laboratorios de apoyo a la OMS, se pudo concluir que el CoV SRAS es más estable que otros CoV humanos a temperatura ambiente, ya que su infectividad sólo sufre una reducción de 1 log en 48 horas. El calentamiento a 56°

C, en cambio, inactiva al virus rápidamente, a razón de una pérdida de 10.000 unidades infecciosas en 15 min. La estabilidad en orina se cifró en 1-2 días y en heces en 3-4 días y se determinó que el virus se degrada por los desinfectantes y fijadores de uso común en los laboratorios (WHO, 2003-j).

6.3. Origen y estudios en animales

El 23.05.03 se descubrieron 6 animales (4 civetas, un mapache y un tejón) infectados en Senzhen (provincia de Guandong), por un equipo de la Universidad de Hong Kong que, como otros muchos laboratorios de los países del este, estaban estudiando numerosas especies de animales salvajes del sur de China, especialmente las que se utilizaban como alimento y se vendían en vivo en los mercados (Guan y cols. 2003). La presencia de virus de SRAS o de anticuerpos frente al mismo se ha demostrado ya en especies tan dispares como civetas, mapaches, tejones chinos, macacos, murciélagos de las frutas, cerdos salvajes y serpientes (Cyranoski y Abbott, 2003). En el análisis comparativo de su genoma con los de los virus humanos, se descubrió que eran muy semejantes a los aislados de los pacientes de SRAS y diferentes, por tanto, a los otros CoV conocidos hasta entonces. Sin embargo los virus de las civetas presentaban una secuencia extra de 29 nucleótidos que no se encontraba en los humanos. Esto podía tomarse como una indicación de que la infección se había originado con un paso de animal

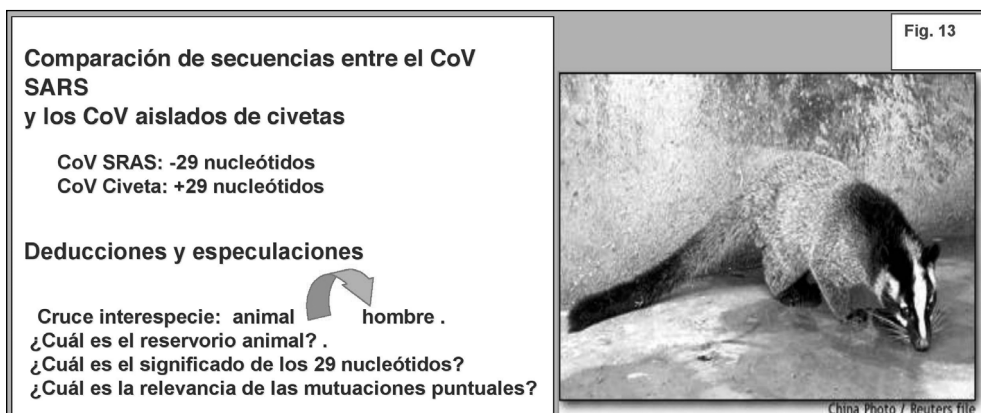


Fig. 13: Resumen de las hipótesis y preguntas generadas al comparar los virus aislados en pacientes con SRAS y los encontrados en animales salvajes del sur de China.

al hombre en el que posiblemente se había perdido esta secuencia, pero no indicaba necesariamente que las civetas, o los otros pequeños mamíferos, fueran el reservorio del virus (**Ng, 2003; Cyranoski Abbott, 2003**). Epidemiólogos y veterinarios salieron al paso de estas especulaciones que comenzaron a originar matanzas indiscriminadas de estos animales.

La transmisión del SRAS del hombre a los animales es eficaz, como lo demuestra la detección de virus y anticuerpos en animales domésticos y peridomésticos en contacto directo con los enfermos. La inoculación experimental ha sido posible, mostrando distinta eficacia dependiendo de las especies utilizadas (**Martina y cols, 2003**). Casi simultáneamente los estudios de anticuerpos en vendedores de animales y vegetales en los mercados de Guandong que se resumen en el cuadro de la (Fig. 14) han mostrado tasas de anticuerpos entre 5 y 40% (**Guan y cols. 2003; Cyranoski y Abbott, 2003**). La comparación con estudios realizados en sueros de donantes de Hong Kong, tomados antes del brote de SRAS, o en otros grupos de población igualmente considerados

GRUPOS DE POBLACIÓN		ANTICUERPOS: (+) (%)
Población general	Bajo	
Enfermos	Más del 70%	
Manipuladores animales mercado ...	30%	
Verduleros	5 %	
Animales cercanos	SI	
Animales infectados mercado.....	SI	
Sugiere:		
* CoV SARS es virus nuevo en la especie humana		
* Procede, posiblemente, de animales salvajes vía mercado		

Fig. 14: Estudios de los niveles de anticuerpos frente al CoV-SARS existentes en diversos grupos de población humana y en animales y su contribución a la búsqueda de los orígenes de este Coronavirus.

libres de la infección, en los que no se encontraron anticuerpos específicos de SRAS, sugieren que este virus es un patógeno nuevo para el hombre.

Por tanto, el virus del SARS existe fuera de la especie humana, aunque no hay evidencia de que las especies estudiadas jueguen un papel significativo en la epidemiología de la epidemia. Pero tampoco puede descartarse que algunas de ellas sean las fuentes de la infección humana. Se necesitan estudios más amplios para poder establecer el origen del virus, su ecología y los factores que hayan llevado a su emergencia (como cambios del agente, factores del huésped, prácticas agropecuarias o utilización de especies salvajes). Hay que aceptar que si se trata de una zoonosis, la erradicación del SRAS no es posible, por lo que los esfuerzos deben enfocarse en conseguir su control. Basándonos en los conocimientos adquiridos, la estrategia a seguir en un futuro inmediato debe ser la identificación o diagnóstico temprano de los casos y el tratamiento y manejo adecuado de los enfermos. A medio y largo plazo puede esperarse que se consigan vacunas y antivirales eficaces para la prevención o incluso la curación de la enfermedad. En cualquier caso, es preciso poner en marcha normas de higiene estrictas para la manipulación de alimentos y, de forma más amplia, para la gestión de explotaciones de especies animales salvajes destinadas a la producción de alimentos exóticos o de otros productos de los mismos. Finalmente es necesario tomar conciencia de la necesidad de mantener un comportamiento respetuoso hacia los animales salvajes evitando la irrupción irresponsable en sus ecosistemas.

BIBLIOGRAFÍA

1- World Health Organization, 2003-a. Pág. Web acerca de SRAS.

<http://www.who.int/csr/sars/en/>

2- Ksiazek T.G. et al. A Novel Coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Síndrome. 2003. New England J. Med, 348:1953- 1966. ((FIG.2))

3- Tsang K.W. et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. 2003. New England J. Med, 348:1977-85. (online: 30 Marzo 2003). ((FIG 2))

Breiman RF, et al. Role of China in the quest to define and control severe acute respiratory syndrome.

Emerging Infectious Diseases, 2003, 9:1037-1041.

Seto WH. SARS: Nosocomial infection and infection control. SARS Clinical management Workshop, 13-14 June 2003, China, Hong Kong SAR.

Riley S, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of public health interventions. Science, 2003, 300:1961-1966.

Lipsitch M, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science, 2003, 300:1966-1970.

Ng SKC. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens. Lancet, 2003, 362:570-572.

Leo YS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome – Singapore, 2003. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2003, 52:405-411.

Tsang T. Environmental issues. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Kuala Lumpur, Malaysia, 17 - 18 June 2003.

http://www.who.int/csr/sars/conference/june_2003/materials/presentations/en/environmental.pdf

World Health Organization, 2003-b. Update 49 - SARS case-fatality ratio, incubation period.

http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/

World Health Organization, 2003-c. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003.

http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/

Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer A, Gournis E, Galanis E, Henry B, for the Hospital Outbreak Investigation Team. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. Canadian Medical Association Journal, 2003,169:285-292.

SARS Investigation Team, CDC; Wallington T, Berger L, Henry B, Shahin R, Yaffe B, Toronto Public Health; Mederski B, Berall G, North York General Hospital; Christian M, McGeer A, Low D, University of Toronto; Wong T, Tam T, Ofner M, Hansen L, Gravel D, King A, Health Canada. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome – Toronto, 2003. Canada Communicable Disease Report, 2003, 29:113-117.

Chinese Center for Disease Control and Prevention. Overview of epidemics and responses to the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in the People's Republic of China. 16 June, 2003.

World Health Organization, 2003-d. Management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Revised 11 April 2003. <http://www.who.int/csr/sars/management/en/>

World Health Organization, 2003-e. WHO hospital discharge and follow-up policy for patients who have been diagnosed with severe acute respiratory syndrome (SARS). Revised 28 March 2003. <http://www.who.int/csr/sars/discharge/en/>

World Health Organization, 2003-f. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>

World Health Organization, 2003-g. Delivered on 15 May. Guidance for Mass Gatherings: hosting persons arriving from an area with recent local transmission of SARS

World Health Organization, 2003-h. World Health Organization issues emergency travel advisory, 15 March. http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_03_15/en/

Cinatl J, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. Lancet. 2003, 361:2045-46.

Anand K et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science. 2003, 300:1763-67.

Castillo-Olivares J, et al. Generation of a candidate live marker vaccine for equine arteritis virus by deletion of the major virus neutralization domain. J Virol. 2003, 77(15):8470-80.

Cavanagh D. Severe acute respiratory syndrome vaccine development: experiences of vaccination against avian infectious bronchitis coronavirus. Avian Pathol. 2003, 32(6):567-82.

Sola I, et al. Engineering the transmissible gastroenteritis virus genome as an expression vector inducing lactogenic immunity. J Virol. 2003 Apr;77(7):4357-69.

Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, W Lim W et al and SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet, 2003, 361:1319-1325.

Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003. 361: 1773-78

Drosten C, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348:1967-1976.

Fouchier RA, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003, 423(6937):240.

World Health Organization, 2003-i. Laboratory diagnostic testing for SARS Coronavirus (Sampling; Laboratory diagnostic tests; Recommendations). 29 April 2003. <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/>

Rota P.A. et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. (Published online 1 May 2003). *Science*.1085952

Ruan YJ, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003 (published online 9 May).

Holmes K V, and Enjuanes L. The SARS Coronavirus: A Postgenomic Era. *Science*, vol 300, 30 May, 2003.

Poutanen SM, et al. Identification of acute severe respiratory syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*, 2003 , 358:1995-2005.

World Health Organization, 2003-j. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html

Guan, Y, et al. Isolation and Characterization of Viruses related to the SARS CoV from animals in Southern China. *Science* **302**, 276-278

Cyranoski D, Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature*, 2003, 423:467.

Martina B E E, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. There is now a choice of animal models for testing therapies against the human virus. *Nature* 425, 915 (Published online, 30 October 2003).

SARS, CLÍNICA, PATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN

Prof. D. Manuel Domínguez Carmona

Académico de Número de la Real Academia
Nacional de Farmacia

D. Manuel Domínguez de la Calle

Farmacéutico. Clinical Research Investigator

RESUMEN

Los autores reconstruyen los sucesos epidemiológicos relacionados con la epidemia de “SARS”, acrónimo de “Severe acute respiratory Syndrome”, o SRD. Se trata de una neumonía atípica, grave, causada por un coronavirus específico que desde el sur de China, se extendió a Hong Kong, Singapur, Taiwán y a otras naciones especialmente a Canadá, que afectó especialmente a médicos, a otros sanitarios y a sus familiares. El estudio descriptivo de esta epidemia proporciona muchas claves epidemiológicas y refuerza las medidas tradicionales de la lucha contra las enfermedades transmisibles, es decir el aislamiento y la cuarentena.

HISTORIA EPIDEMIOLÓGICA DEL SARS

En septiembre de 2002, surgió en la sureña provincia china de Cantón (en chino Guangdong), al parecer procedente de la contigua, provincia de Fujian, un brote de una neumonía atípica, muy contagiosa y grave, que requirió, en la mayoría de los casos, la hospitalización y que causó numerosos fallecimientos.

El 20 de enero de 2003, Zhong Nanshan, director del Centro de Investigación de Enfermedades Respiratorias de Cantón, a quién le correspondía dirigir la actuación sanitaria, remitió a todos los centros de salud de la provincia un informe en el que documenta 28 casos comprobados, trece de ellos en personal sanitario. Las autoridades no querían aguar la fiesta del Año Nuevo chino (entre finales de enero y primeros de febrero). El 13 de febrero las autoridades sanitarias chinas, informaron por vez primera, que un brote de neumonía había afectado a 305 personas en Guangdong causando cinco fallecimientos, pero que estaba ya controlado. Ante la convocatoria, para comienzos de marzo, de la Conferencia Consultiva Política del Pueblo Chino y la de la Asamblea Nacional Popular, que nombraría el 19 de marzo Presidente de China a Hu Jintao, se ordenó no informar de la epidemia bajo importantes castigos de modo que no hubo ninguna respuesta del Gobierno ni del Comité Permanente del Partido Comunista. Hay que recordar que el régimen chino tiene la norma de resolver los

problemas en el ámbito del partido, lo que llaman el “nei jin wi song”; se llegó a trasladar en ambulancia urgente al cadáver del Sr. Salisbury profesor de inglés de 51 años como si fuera un enfermo al magnífico Hospital de Hong Kong para que su muerte fuera contabilizada en esa ciudad, cuyo puesto fronterizo es atravesado diariamente por unas 250.000 personas; el Prof. Zhang Shanguang, por haber comunicado por la radio en 1998, la existencia de disturbios rurales fue torturada, encarcelado, atado con grilletes y castigado con trabajo físico, hasta que murió por tuberculosis.

Mientras tanto en China se ocultaba el proceso. El 18 de marzo el Ministerio de Salud sostuvo que en Pekín, no llegaron a 40 los infectados. Ante la ausencia de medidas, la epidemia se extendió por China; el 27 de marzo, la televisión controlada por el gobierno, informó que “gracias a la rápida y eficiente actuación de las autoridades, la epidemia había sido completamente controlada”, pero la enfermedad se extendía. El médico militar, Dr. Jiang Yanyong, de 71 años, del Hospital General del Ejército, muy popular por haber denunciado que habían ingresado en los hospitales, cientos de muchachos desarmados, ejecutados o aplastados por los tanques que reprimieron las manifestaciones de Tiananmen en 1989, acusó nuevamente al gobierno de ocultar la situación declaró el 3 de abril de 2003 que en un solo Hospital Militar de Pekín habían sido atendidos 60 enfermos y ocurrido 6 muertes (los declarados eran 19 y 4). Otros médicos, también hicieron declaraciones semejantes. Por entonces en China se habían producido al menos 1.300 casos con casi 30 defunciones, cifras cinco veces mayor que la declarada. La conmemoración de la matanza de la plaza de Tienanmen el 4 de abril, se vio empañada por el escaso número de asistentes muchos de los cuales portaban mascarillas.

La llegada a China de expertos de la OMS el 23 de marzo, impuso la transparencia informativa y así el día 26 las autoridades reconocieron ocho casos en Pekín y la muerte de una funcionaria finlandesa de la OIT destinada en Beijing. Aunque Zhang Wenkang insistía en que la enfermedad estaba controlada, el Presidente Hu Jintao temeroso de que la epidemia empañara el inicio de su mandato, promovió en unión de su primer ministro Wen Jiabao, una infor-

mación veraz y real, de modo que un viceministro informó, que en Pekín había habido 339 enfermos, y adoptaron un plan para combatir la epidemia al que el ejército debía colaborar previa la autorización de Jiang Zenun, Jefe de la Comisión Central Militar. Se destituyó a Zang Wenkang y a Meng Xuenong, alcalde de Pekín. El vicepresidente del Instituto de Investigación Económica, David Hong, llegó a proponer el cierre del país durante diez días para contener la progresión de la enfermedad asegurando que las pérdidas, por esa medida, serían menores que las ocasionadas por tres meses de guerra larvada contra el virus. El presidente de la Cámara General de Comercio, Gary Wang, sugirió suspender todas las transacciones financieras.

Como consecuencia de la migración de una gran parte de los 800 millones de campesinos chinos a las ciudades, y a la desbandada de los habitantes de las ciudades, hacia el campo, se fue extendiendo la enfermedad como mancha de aceite lentamente por el país, afectando a Pekín en donde se constituyó un importante foco, que llevó a mantener en cuarentena a 18.000 personas en tres complejos residenciales que sumaban cien edificios y 126 centros médicos; el 14 de abril, se constituyó un sistema de emergencia. El 17 de abril, las universidades de Pekín cancelaron algunas actividades y clases, rompiendo la consigna de no modificar las actividades públicas; no se permitió ir a Pekín a 80.000 estudiantes que debían efectuar sus exámenes de ingreso en la Universidad. El 19 de abril se reconoció que fueron más de 800 casos los 305 que se dijo a mediados de febrero, y que los cinco muertos habían sido 34.

La enfermedad pasó a Shanghai y a las provincias norteañas de Xanxi y Mongolia Interior. En Shijiazhuang, capital de la provincia de Hebei se habían producido hasta el nueve de mayo 147 casos y seis muertes. El 4 de mayo, habían enfermado en Pekín, 1.772 personas y muerto 96. El último comunicado del Ministerio de Salud situó en 190 los muertos y en 4.004 los enfermos de neumonía atípica en China.

El 12 de mayo ya se permitió la entrada en Pekín de los estudiantes y se suspendió la cuarentena a la que estaban sometidos otros

900 estudiantes. Los trabajadores de empresas extranjeras entre ellas las españolas, establecieron planes para repatriar a sus trabajadores y familias caso de que la enfermedad se extendiese. Aún entonces el Gobierno seguía negando la existencia del SARS rechazando, por ello, medidas de prevención. Pese al silencio y a la ocultación de la epidemia, la información por Internet, teléfonos móviles, y boca a boca permitió que la población fuera conociendo la existencia de esta enfermedad, y que se produjera alarma que llevó a agotar las existencias de mascarillas quirúrgicas, de ciertos medicamentos y de algunas plantas medicinales consideradas curativas, hasta el punto de que se servían en las cenas de los 500 comensales del Hotel Internacional de Guangzhou, la capital de la provincia. Se produjeron incidentes de pánico de los que dieron cuenta los medios de comunicación. Se produjeron motines y protestas, especialmente en el campo e incluso asaltos a hospitales cercanos a la ciudad con pacientes afectados. Se destituyó a altos funcionarios entre ellos al Director de la oficina central, a directores de hospitales; se bajaron los impuestos a las empresas para que no despidieran a sus empleados y se prometieron subvenciones para atender a los costes médicos de los enfermos pobres y a los del medio rural y se aseguró que los hospitales y clínicas aceptarían inmediatamente a los enfermos.

Las medidas adoptadas pese a haber sido tardías, hicieron que el SARS remitiera en las grandes ciudades, como Pekín y Cantón, además de Hong Kong y Singapur. El 2 de junio, por primera vez, no apareció ningún caso nuevo ni hubo ninguna defunción en Pekín, quedando por primera vez menos de 2.000 hospitalizados en China.

LA ENFERMEDAD EN HONG KONG

Un empresario de Foshan, provincia de Guangdong, presentó fiebre y náuseas; se le diagnosticó neumonía y fue hospitalizado en la unidad de aislamiento del hospital Suri Yat-sen de Cantón, en la que luego ingresaron otros enfermos con neumonía; la enfermedad afectó a los cuatro médicos de la unidad, salvo al Dr. Liu Jianlun. Este

médico el 15 de febrero notó algunos síntomas y viajó el 21 de febrero, en autobús a la Región Administrativa Especial de Hong Kong, enclave de 6,6 millones de habitantes, 6.000 por km², para asistir, había dicho, a la boda de un familiar, aunque se pensó que el viaje fue debido a que confiaba más en la Medicina de Hong Kong. En la ciudad, Jianlun, se alojó en el 9º piso del Hotel Internacional Metropole, en la avenida Waterloo del populoso barrio de Mongkok; mientras esperaba al ascensor, y una vez en este, Jianlun estornudó y tosió dos veces. En el vestíbulo esperó a Liu, un cuñado, con quien paseó y fue de compras, estando juntos unas 10 horas, lo que indica que su estado físico no era demasiado malo. Al siguiente día Liu se agravó, y sintiéndose sin fuerzas para ir a la boda, ingresó en la UVI del Hospital Kwong Wah, con insuficiencia respiratoria. Cuando los médicos iban a examinarlo, les advirtió “Soy médico, especialista en enfermedades respiratorias, y he estado tratando pacientes en un hospital de Cantón. Temo haber contraído una infección grave que ha afectado a muchos compañeros, por lo que no me deben tocar. Fue aislado, pero pese a los tratamientos Jianlun, murió el 4 de marzo. El siguiente caso fue su cuñado y el tercero una enfermera de urgencias. Había compartido el ascensor con Jianlun un empleado del aeropuerto de la ciudad de 26 años, que había visitado a unos amigos hospedados en la novena planta del Metropole; a los pocos días se sintió mal y aunque procuró quitarle importancia, al persistir los síntomas ingresó el 5 de marzo en el Hospital Príncipe de Gales; unos días después su hermana presentó los mismos síntomas e ingresó en el hospital, Princesa Margarita en donde muere el 13 de marzo; la enfermedad apareció en tres compañeros de trabajo de esta.

Mientras tanto la enfermedad progresaba, los hongkonenses vivían sin conocer lo que se estaba incubando, pero el 10 de marzo la Autoridad Hospitalaria de la ciudad informó de un brote de una neumonía atípica. Cada día aparecían 20 a 30 casos nuevos, la mayoría médicos y personal sanitario, en contacto directo con los enfermos y familiares de aquellos. El goteo de muertes era continuo. A diferencia de lo ocurrido en el Hospital Kwong Wah, donde la advertencia del Dr. Jianliu sirvió para tomar precauciones, y que solo se contagiaran cuatro trabajadores, los sanitarios de los demás centros empiezan a enfermar.

Sólo entre los trabajadores del Príncipe de Gales se registraron 70 contagios. Se organiza el “Dirty Team” es decir el equipo sucio, encargado de enfrentarse al brote de neumonitis. En el diario “South China Morning Post”, el cirujano Sydney Chung Sheung, declaró que mantienen “una guerra contra un enemigo desconocido. Durante dos noches no me han dejado de temblar las manos. Es el peor desastre médico que he visto en mi vida: he dejado de ver a mi esposa y a mis dos hijas”.

A partir de este momento el pánico se adueña de Hong Kong, los viandantes llevan mascarillas quirúrgicas mientras que los precios se multiplican por diez. En los alrededores del Príncipe de Gales llegan portadores de flores y tarjetas de gratitud de los escolares a los médicos del Hospital, pero también merodean mercaderes que ofrecen depuradores de aire y todo tipo de remedios. El director de la Autoridad Hospitalaria ingresó con síntomas de neumonía y había rumores de que el presidente, Tung Chee-hwa, había sido explorado médicamente. El proceso se extiende a edificios contiguos afectando entre otros a cuatro residentes en un geriátrico situado a 500 metros del hospital. El 30 de marzo ya habían ocurrido en Hong Kong 425, después de que en las horas anteriores se declararan 58 nuevos contagios. La mayoría de los hongkonenses portaban una mascarilla quirúrgica. Llegan a contabilizarse 1.297 enfermos y al menos 65 muertes. Se van cerrando paulatinamente los centros docentes, y el Ministerio de Educación ordenó el cierre de los 2.100 colegios y escuelas infantiles de la ciudad hasta el 6 de abril. Los hongkoneses desconfían, se sienten en peligro, muchos han huido y disminuyó la producción industrial. Se cancelan numerosos vuelos a Hong Kong, ciudad receptora de turismo internacional. Se denuncia favoritismo hacia los hijos de algunos médicos. Llegaron a estar sometidos a cuarentena más de 1.080 contactos y sospechosos pero se producen 40 nuevos casos al día; los Rolling Stones suspenden sus dos proyectados recitales. El pánico se acrecentó después de que un responsable sanitario de Hong Kong señalara que el virus podía transmitirse por el aire.

Un interesante episodio epidemiológico fue el brote ocurrido en el complejo de apartamentos llamado “Los Jardines de Amoy”. Un infec-

tado de SARS, con diarrea, que había visitado a su hermano entre el 14 y el 19 de marzo contagió el virus a los residentes del bloque E en el que se dieron casi el 40% de los enfermos de SARS, en los que se diseminó por contacto personal en los ascensores, escaleras, pasillos etc. y se propagó por agua estancada que esparció un viejo ventilador. El brote alcanzó su máxima extensión el 24 de marzo. El virus vehiculado por las heces diarreicas llegó a los sifones de los cuartos de baño y a las cañerías de aguas residuales que rezumaban su contenido, que debió ser aerosolizado por las tomas de aire acondicionado. A los tres días la infección se había extendido a los demás bloques. En total se produjeron, casi simultáneamente, no menos de 324 enfermos, de los que el 66 % tuvieron diarrea, síntoma que solo se daba en el 2 al 7% de los afectados de otros brotes. Los casos de los apartamentos Amoy fueron mas graves, muriendo incluso pacientes jóvenes; el 20% requirió ingreso en UCI, mientras que en los afectados en otras circunstancias solo lo necesito el 10%. El bloque E, fue evacuado y se sometió a sus moradores a cuarentena en campamentos de vacaciones.

El 18 de abril de 2003, se confirmaron 31 nuevos casos entre ellos dos trabajadores sanitarios de un mismo hospital, contabilizándose 1.358 casos acumulados; ese día murieron en Hong Kong, siete varones de 71 y 86 años, con enfermedades crónicas y tres hombres y dos mujeres de 37 a 74 años lo que elevó a 81 los fallecidos en Hong Kong. El 19 de abril ingresaron 31 enfermos con SARS, de ellos dos trabajadores asistenciales, del "Alice Ho Miu Ling Nethersole". En esa fecha ya se habían dado de alta a 363 pacientes quedando 109 en UVI y habiendo fallecido 81 personas en diversos hospitales. Desde que comenzó el brote, se habían dado de alta a 363 pacientes recuperados, quedando en las UVI 109 pacientes. El ministro de Sanidad, Yeoh Eng-kiong, aconsejó a los ciudadanos que tuvieran fiebre y dolores musculares que acudieran a un médico rápidamente. Se montó una operación de limpieza de la ciudad con la ayuda de 10.000 voluntarios. El 28 de abril aparecieron 22 nuevos casos y siete fallecimientos, con lo que llegaron a 138 los muertos por el SARS. Después de la fase inicial de crecimiento exponencial, la tasa de casos confirmados en Hong Kong cayó a menos de 20 diarios a partir del 28 de abril de 2003. En

Hong Kong, se presentó una moción de censura contra Tung Chee-hwa, que aun cuando no fue aprobada, supuso un varapalo al gobierno de la ciudad, evidenciando las dificultades del régimen comunista para actuar.

LA NEUMONIA EN TAIWÁN

En Taiwán el 20 de abril había tenido al menos a 29 enfermos y el 22 de mayo 393, de los que el 90% eran trabajadores de hospitales (en la semana anterior se habían dado de baja 140 sanitarios por temor al contagio); los casos aumentaron exponencialmente, causando pánico e incluso algún suicidio; algunos hospitales cerraron varios servicios entre ellos las urgencias); el 13 de mayo, se detectó la enfermedad en viajeros procedentes del continente, pese a lo cual la OMS, sólo pudo enviar dos expertos al cabo de siete semanas, cuando China lo autorizó. Taipei movilizó sus recursos, incluido el ejército que aportó cinco hospitales. Una fábrica situada en Taiwán, que habitualmente confeccionaba uniformes pasó a hacer mascarillas; otra produjo elementos de protección para el personal sanitario. Los soldados desinfectaron las calles con vinagre y una unidad de guerra antibacteriológica, con el premio Nóbel de Química de 1986 al frente, Yuan T. Lee, se movilizó para responder a la situación sin lograr detener a la epidemia. El rápido incremento en Taiwán se debió a fallos en el control; el Gobierno publicó el 29 de abril que declararía el estado de emergencia si la cifra de contagiados superara los 500, pero la epidemia de Taiwán fue remitiendo y el 4 de junio los casos acumulados fueron 678 sin que ese día hubiera ningún caso nuevo. Shiingjer, ministro de Sanidad de Taiwán, dimitió el 16 de mayo, por no haber podido controlar a la epidemia. Al coincidir la epidemia con los debates de la LVI Asamblea Mundial de la Salud, reunida en Ginebra entre el 19 y el 28 de mayo, el presidente Chen Shui-bian consideró que había llegado el momento de que la OMS aceptara a Taiwán en su seno, como observador, pero China impidió la inclusión de la propuesta en el orden del día. Chen Shui-bian, que en 2004 se debía presentar a la reelección en una reunión con dirigentes de su partido, propuso convocar un referéndum sobre la adhesión a la OMS.

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD DESDE HONG KONG.

El virus paso el 15 de marzo de 2003, de Hong Kong a la capital china Pekín, rebautizada como Beijing por el gobierno comunista; el virus lo transmitió un pasajero chino del vuelo CA112 de la Air China quién se encontraba enfermo antes de salir de viaje. Este enfermo contagió a una azafata de Mongolia interior, a unos residentes en Taiwán y Singapur, al menos a uno de los funcionarios que volaban a Bangkok (Tailandia) más a una finesa que viajó a su lado y que murió en Pekín. El caso índice de Pekín, fue hospitalizado en tres centros de esta ciudad contagiando, entre otras personas a dos de los médicos que lo atendieron.

Tres estudiantes que habían bajado con Juanliu en el mismo ascensor, o bien una joven de 23 años que durante sus vacaciones se había alojado en el 9º piso del Metropol desde el día 20 al 25 de febrero, transportaron el virus a Singapur. La joven al llegar tuvo fiebre y cefalea y el 28 tos seca ingresando el día 1 de marzo en el Hospital Tan Tock Seng. Un interesante brote comenzó con un varón de 37 años que ingresó el día 2 en el Hospital General seguido de un ama de casa de 52 años. Un taxista de 54 años llevó el día 5 al matrimonio formado por el hermano del caso índice y su esposa que trabajaban en el comercio “Pasir Panjang Wholesale”; El día 8, el taxista tuvo que ingresar en el NUH donde se diagnosticó como probable SARS; el día 9 se evacuó al TTSH en donde falleció el 12. La cuñada del caso índice enfermó el día 8, ingresando en el mismo hospital el 14 con el diagnóstico de probable SARS. En el “Pasir Panjang Wholesale Center” se contagiaron un empleado de 45 años que se sintió mal el día 8 y otro de 72 años, que enfermó el día 18 ingresando en el TTSH el 19 como sospechoso de SARS. En la tienda habían estado 20 personas que tuvieron síntomas que fueron ingresadas, cerrándose la tienda durante tres días. El 26 de marzo Singapur ya sumaba 69 casos y una muerte y mantenía a 861 personas en cuarentena en sus casas a las que se administraba 75 mg dos veces al día de oseltamivir, para los que se estableció un sistema de abastecimiento para que los contactos no tuvieran que salir de su casa. El 30 de marzo, el uso de mascarillas era generalizado. A partir del 1 de abril, la Iglesia católica de Singapur sus-

pendió las confesiones individuales, dando absoluciones colectivas. El día 17 de abril se aplicó a los pasajeros de líneas aéreas procedentes de algunas áreas afectadas, aparatos del ejército provistos de una cámara fotográfica de infrarrojos que detectaban los cuerpos con temperatura superior a los 37,5°C, proyectando sus imágenes en una pantalla, confirmando una enfermera los casos positivos. El 18 de abril ya había habido 172 infectados, con 16 fallecimientos, manteniendo a más de 1.500 personas en cuarentena. El primer ministro singapurés, Goh Chok Tong, declaró que la ciudad-estado podría estar afrontando la peor crisis de su historia, pues aunque parecía controlada la propagación de la enfermedad, "los costes económicos iban a ser enormes". La alarma cundió también en la población generalizándose el uso de mascarillas y el toser en público suscitaba temor en los presentes. El 29 de abril se desinfectaron los 80 mercados y 13 centros de alimentos de Singapur.

Un empresario chino-norteamericano de 48 años, que había estado en el vestíbulo del Metropól, viajó a Hanoi (Vietnam), a fines de febrero de 2003, en donde al llegar, tuvo que ingresar en el Hospital Francés, con tos, fiebre y fatiga. Cuando su situación empeoró se le trasladó al Hospital Princesa Margarita de Hong Kong pero ya había contagiado a 46 médicos y enfermeras, antes de morir el 13 de mayo. El Dr. Carlo Urbani de 46 años experto en medicina tropical, presidente de "Médicos sin fronteras" de Italia, se encontraba en Hanoi, como experto de la OMS para controlar la elevada prevalencia de bilharziosis, parasitosis grave que padecen las personas que viven cerca de los bancos rocosos del río Mekong en Vietnam, Camboya y Laos, que afecta al hígado, causando graves hemorragias gastrointestinales. El 2 de marzo a las pocas semanas de haber llegado a Hanoi tuvo que atender a un empresario chino-norteamericano aquejado desde finales de febrero de un cuadro agudo con fiebre, dolores musculares e insuficiencia respiratoria progresiva de la que falleció días después en el hospital de Hong Kong al que fue trasladado por un grave distrés respiratorio agudo. Su gran formación, le hizo pensar que estaba ante un proceso nuevo, alertando de ello a las autoridades, gracias a las cuales se estableció un oportuno control. Pascale Brudon, representante de la OMS en Vietnam, declaró. "Carlo era un tipo extraordinario, y todos

estamos profundamente apenados. Cuando la gente comenzó a preocuparse en el hospital, acudió allí diariamente, recogió pruebas y reforzó los procedimientos de control de la infección e identificó la enfermedad como un nuevo proceso. En una carta a unos amigos, Urbani había escrito desde Camboya a sus amigos italianos. «Nosotros los voluntarios somos observadores privilegiados que pueden ver el horror de sucesos que convierten a la dignidad humana en un fardo sangrante. Podemos después narrar, gritar las privaciones de los desheredados, la lejanía de los excluidos e indicar los abusos y la violencia de los verdaderos terremotos contra los cuales es difícil, sino imposible, construir refugios o diques de contención». El doctor Carlo Urbani, nacido en Italia, en 1957, estaba casado, tenía tres hijos y murió el 29 de marzo de 2003 en la UCI de un hospital de Bangkok, en Tailandia, debido al SARS. Por ello se propuso que el agente del SARS fuera llamado Coronavirus urbani. En Hanoi se produjeron 63 casos, el último apareció el 21 de abril, y cinco defunciones pero gracias a las medidas adoptadas en el Hospital francés la enfermedad y al propuesto cierre de los 1.130 km de la frontera con China con la que el comercio transfronterizo supone unos 200 millones de dólares anuales para Vietnam, la enfermedad dejó de transmitirse durante veinte días motivando que el 28 de abril dejará de figurar en la lista de zonas afectadas por la neumonía atípica, quedando solo 10 hospitalizados en vías de recuperación.

La enfermedad pasó a Canadá desde Hong Kong. Una de las seis personas con las que el Dr. Jianlun había coincidido en el ascensor del Hotel Metropole de Hong Kong, la Sra. Kwan Siu-chu, de 78 años, con diabetes de tipo 2 y cardiopatía coronaria, de nacionalidad canadiense quien había ido a Hong Kong los días 13 al 23 de febrero con el fin de visitar a unos familiares, y allí se alojó en el 9º piso del Metropole, los días 18 al 21, aunque solo pasó una noche en el Hotel. A los dos días de regresar a Toronto presentó fiebre, anorexia, mialgias, dolor de garganta y a los dos días de su regreso, tos seca moderada; a los tres días su médico solo observó eritema faríngeo, para el que le prescribió un antibiótico oral. Al cabo de dos días, la tos había aumentado y tenía disnea, muriendo en su casa el 5 de marzo a los tres días, es decir a los nueve días de haber aparecido la enfermedad. El siguiente caso

fue el hijo de esta señora, de 43 años, también con diabetes 2 e hipertensión; el día 27 de febrero dos días después de que su madre enfermara, presentó fiebre y sudoración; a los cinco días parecía que la fiebre había desaparecido, pero tenía tos seca, dolor de tórax y disnea. La radiografía mostró una moderada ocupación de los lóbulos medio e inferior derechos; hospitalizado se vio que tenía 39,8°C y una saturación de oxígeno del 82% con ocupación bilateral de pulmón siendo diagnosticado de tuberculosis; se le aplicó ventilación no invasiva y antibióticos de amplio espectro, pero a los dos días se deterioró su hematosi, por lo que hubo que intubarle y aplicarle ventilación mecánica. Pese a ello se produjo un síndrome de disfunción multiorgánica que causó su muerte el 13 de marzo de 2003, a los seis días de haber ingresado, y 15 después de haberse sentido enfermo. En la autopsia se encontraron alteraciones intraalveolares e intersticiales difusas, e infiltrados de mononucleares, que explicaban el distrés respiratorio, sugería una viriasis aunque no había lesiones citopáticas. El hígado mostró engrasamiento microvesicular, hemorragias focales y necrosis con cuerpos acidófilos dispersos, pero sin inclusiones virales. En el bazo se encontraron amplias áreas de probable necrosis isquémica y algunos linfocitos atípicos en las vainas periarteriolas. Dado el diagnóstico de posible tuberculosis los días 8 y 9 de marzo, se hicieron radiografías a los miembros de la familia siendo normales, las de los tres niños de 17, de 9 años y de 5 meses, así como la del marido de la paciente índice, que seguía sintomático, pese a haber estado expuestos al caso índice: los cinco adultos restantes tenían fiebre o síntomas respiratorios o ambos; uno de ellos, reunía los criterios de SARS sospechoso, y tres de probable, ya que las radiografías mostraban, anomalías pulmonares. Los cuatro ingresaron en un hospital, uno de ellos en la UVI, ya que necesitaba ventilación mecánica; se les administró oseltamivir, y ribavirina intravenosa recuperándose totalmente, aunque dos quedaron con cierta disnea durante tres semanas. El SARS fue la causa de esos enfermos y la de la muerte de la Sra. Kwan Siu-chu y de su hijo, ya que retrospectivamente reunían los criterios de probable SARS. El hijo de la Sra. Kwan Siu-chu debió contagiar a su mujer y a la médico de familia, de 37 años, de origen asiático, que lo había atendido el 6 de marzo. La médico presentó cefalea intensa el 9 de marzo seguida de fiebre superior a los 40°C, mialgias, y malestar. A los 4 días tuvo tos

seca, fiebre de 38,5°C y taquipnea con una saturación de oxígeno del 100%. La radiografía mostró ligera infiltración basilar izquierda. Ingresó con el diagnóstico de sospecha de SARS y fue tratada con oseltamivir, ribavirina iv y antibióticos de amplio espectro recuperándose del proceso. El octavo caso de Toronto fue un varón de 76 años, no asiático con diabetes tipo 2, coronariopatía e hipertensión, que había ingresado en Urgencias el 7 de marzo por fibrilación auricular, en donde permaneció en observación toda la noche en un cubículo separado por una cortina de algodón a 1,5 m de donde estaba el hijo de la Sra. Kwan Siu-chu, que estaba esperando que hubiera cama disponible; se le dio de alta el 8 de marzo, pero a los dos días tuvo fiebre superior a los 40°C, sudoración y fatiga con infiltrados intersticiales de los lóbulos superior y de la base, apareciendo pese a los antibióticos tos no productiva y disnea, cayendo su temperatura a 36.6°C y la saturación de oxígeno al 70%. Pasó a UCI con el diagnóstico de probable SARS falleciendo a los cinco días de haber ingresado y a los 12 de haber comenzado la enfermedad.

El noveno caso de Toronto no estaba relacionado con el anterior racimo epidemiológico. Se trataba de un varón de 62 años, no asiático con historia de fibrilación auricular, quién mientras hacia un viaje por el sudeste asiático a primeros de marzo, tuvo dolor torácico y de garganta y ligera cefalea, seguida de tos, disnea y fiebre. A su regreso a Toronto el día 14 ingresó con el diagnóstico de probable SARS; fue tratado con antibióticos de amplio espectro, oseltamivir y ribavirina iv pero a los dos días su estado respiratorio empeoró, hubo que intubarlo y ventilarlo para estabilizarlo, aunque requirió ventilación asistida durante otros 16 días. Toronto fue el área del mundo occidental, más afectada: la repercusión socio-económica que el SARS ocasionó en la ciudad fue enorme; basta decir que recibe anualmente más de veinte millones de visitantes, que el SARS hizo disminuir grandemente. El Banco Central canadiense rebajó el 21 de abril, la previsión del crecimiento económico para el 2003 que estaba en el 3 % al 2,5%. En Toronto se pusieron en cuarentena domiciliaria a unas 10.000 personas. El 21 de abril se habían declarado en las provincias de Ontario, cuya capital es Toronto, y la Columbia Británica en la costa del Pacífico, 316 casos con 14 defunciones (letalidad de 4,43) que afectó

especialmente a la colonia china sobre todo a los oriundos de Hong Kong. También desde Hong Kong pasó el SARS a Vancouver en donde se produjo el décimo caso canadiense; se trataba de un varón de 55 años, quién había visitado con su mujer la ciudad desde el 20 al 24 de febrero alojándose en el Metropol pero no en el 9º piso, sin que comieran en el Hotel ni visitaran a otros huéspedes. El día 25 al 6 de marzo de 2003 fueron a Bal, pero a los dos días de haber salido de Hong Kong, el marido tuvo malestar, fiebre de 39,4°C, escalofríos y cefalea seguidos de disnea progresiva y de tos seca. A su regreso a Vancouver el 7 de marzo, tenía 38,5°C y una saturación de oxígeno del 45 % con opacidades reticulares y difusas en el tórax. Ingresó en la UVI y a las 24 horas requirió intubación y ventilación para mantener la oxigenación. Se le diagnosticó de probable SARS y se le trató con antibióticos de amplio espectro continuando con ventilación asistida durante 30 días. En julio de 2003 enfermaron 143 asilados de las que murieron 7 personas que pese a ser más leve que la neumonía asiática, se pensó que sería una recrudescencia del SARS ya que el 34% de 29 sueros analizados tenía anticuerpos contra el coronavirus del SARS, pero el análisis genético reveló que el coronavirus aislado tenía largas secuencias del virus que no coinciden con las del SARS, sino con la familia de coronavirus humanos llamada OC43, que causa un resfriado, como muchos coronavirus. Desde Toronto la enfermedad pasó, llevada fundamentalmente por personal sanitario, a Australia, Filipinas y tal vez a Bulgaria. También enfermó de SAR una enfermera del Surrey Memorial Hospital de Hong Kong de 44 años que había atendido, protegida con mascarilla, gafas protectoras y gorro, a una anciana con probable SARS. En el Hospital Pamela Youde Nethersole Eastern de Hong Kong, se trataron 31 casos de los que 16 podrían haberse contagiado de un caso índice que había ingresado el día 2 de marzo y que falleció el día 16.

Ante la propagación de la enfermedad fuera de China, la OMS ya había declarado el 12 de marzo de 2003 la alerta global, "ante una amenaza sanitaria mundial", estableció la vigilancia sobre la enfermedad, criticando a las autoridades chinas por no haber revelado a tiempo la situación real del SRAS en su territorio. Esto forzó a las renuentes autoridades comunistas chinas a reconocer el 26 de marzo de 2003 que se

habían producido en el país 1.153 casos con 40 defunciones, pese a lo cual, prohibieron ese mismo día que expertos de la OMS fueran a Guangdong. La OMS denunció nuevamente el 28 de abril la falta de cooperación de Pekín. Su representante en China, Henk Bakedam comunicó ese día su frustración, por la "insuficiente información facilitada por las autoridades, pese a la obligación del gobierno de compartir información con la OMS y con los demás países" El ocultamiento incluso a sus ciudadanos, a los medios de comunicación y la posterior minimización de la epidemia en Cantón, fueron la causa de la expansión pandémica del proceso, por lo que el Gobierno chino ha sido muy criticado ya que conocía la existencia de la enfermedad desde noviembre de 2002. A partir de ese momento el Ministerio chino informó diariamente de la evolución de la epidemia, señala que un total de 1.487 contagiados han sido dados de alta.

El 20 de abril Tailandia había tenido 7 casos, de los que dos habían muerto; Malasia, 5 afectados y un fallecido, e Indonesia y Manila (Filipinas), con 1 caso confirmado cada uno. En total, el SRAS se ha cobrado la vida de 182 personas y ha infectado a cerca de 3.500 en todo el mundo. La enfermedad, se fue extendiendo por numerosos países. Las autoridades sanitarias de Nueva York informaron el 28 de febrero de un nuevo caso de neumonía atípica, lo que elevó a cinco, el total de enfermos registrados en la ciudad, contraídos en viajes realizados al sureste asiático. Un médico que había atendido a pacientes en Hong Kong, viajó a Nueva York a mediados de marzo para asistir a un Congreso. A su regreso, en el avión él, su esposa, embarazada de 13 semanas, y su suegra empezaron a encontrarse mal siendo atendidos por médicos de Francfort en donde al avión tenía una escala. Estados Unidos, el 21 de abril había tenido 39 casos, mas 20 sospechosos, ninguno autóctono y el 1 de mayo de 2003 se habían declarado (CDC y OMS) 289 casos sospechosos de SARS en los 38 Estados siguientes (Alabama 1, Arizona 1, Arkansas 1, California 58, Carolina del Norte 8, Carolina del Sur 2 Colorado 11, Connecticut 8, Florida 16, Georgia 4, Hawai 6, Illinois 13, Indiana 1 Kansas 3, Kentucky 4, Maine 2, Maryland 3, Massachussets 17, Michigan 3, Minnesota 9, Mississippi 2, Missouri 2, Nevada 2, Nuevo Hampshire 1, Nueva Jersey 4, Nuevo México 1. Nueva York 33, Ohio 12, Oregon 1, Pennsivania 11, Rhode

Island 1, Dakota del Sur 1, Texas 7, Utah 5, Vermont 2, Virginia 8, Washington 22, Wisconsin 3) más 56 casos probables, sin ningún fallecimiento. El 11 de julio de 2003 se sometieron en Texas a nueve empleados de la base de la Fuerza Aérea de Dyess, en Abilene por sospechas de haberse contagiado de SRAS a su paso por el aeropuerto de Toronto, de los que sólo uno presenta síntomas que podrían corresponder a esta enfermedad.

El 11 de abril de 2003 se declaró el sexto caso londinense de SARS en un asistente a una reunión en un Hotel de Londres que había contactado con una persona procedente de Hong Kong, que había pasado por diversos países europeos. Este caso ha sido el primer caso contagiado en Europa lo que a mi juicio no justifica que la OMS considerara a Londres área afectada ya que la fuente fue exterior.

El primer caso de la India apareció en abril de 2003 en un varón de 32 años de Goa después de haber viajado a Hong Kong y Singapur. El 20 de abril se habían confirmado 10 casos. También tuvieron casos Alemania, Suiza, Tailandia, Vietnam e Italia; el 29 de abril se declararon dos nuevos casos sospechosos en Italia, uno fue una niña china llegada de Pekín y el otro una mujer canadiense de 38 años. Otras tres personas siguen ingresadas.

El 19 de abril Arabia Saudí informó de su primer caso sospechoso en un filipino que regresó a la ciudad de Jeddah en un avión de la Singapore Airlines quien durante el vuelo tosía exageradamente y aunque la exploración torácica fue normal fue aislado durante diez días sin que aparecieran síntomas de SARS.

En España el 1 de abril ingresó en Basurto (Bilbao), un joven, que unos días antes había regresado de un viaje al sudeste asiático, con diagnóstico de probable SARS que presentaba fiebre, tos, afectación respiratoria y radiología compatible con neumonía atípica; evolucionó bien y fue alta sin que se hubiera encontrado ningún agente etiológico. El 7 de abril ingresó en el Hospital General Yagüe de Burgos un paciente de 36 años, llegado de Pekín, con síntomas probables de SARS sin insuficiencia respiratoria en donde fue aislado y atendido por

personal sanitario protegido; se estableció cuarentena domiciliaria voluntaria a una persona que tuvo estrecho contacto con el paciente, que al final fue descartado que tuviera SARS. Una niña china de siete años, que había llegado el 19 de abril a Jerez procedente de Cantón ingresó el 28 de abril en un hospital de Jerez de la Frontera con fiebre alta. Un inmigrante de origen asiático que formaba parte de un grupo de inmigrantes que ilegalmente habían llegado a Tarifa fue sometido a vigilancia. Casos similares se fueron dando en distintas ciudades españolas. En el hospital de Badajoz ingresó un hombre de 38 años con síntomas de neumonía asiática aunque no se confirmó el diagnóstico y lo mismo ocurrió con otros 26 sospechosos.

CASOS ACUMULADOS

Casi toda la información sobre el SARS se ha dado como casos acumulados, lo que da la impresión errónea de que la incidencia aumentaba, ocasionando alarma. Si se presenta la incidencia se ve que la difusión de la epidemia pasó de un fase inicial en la que iba aumentando la incidencia seguida de un rápido descenso de la misma. En junio se habían producido en el mundo 8.435 casos confirmados, de los que 5.329 lo fueron en China, pero ya la incidencia de la enfermedad iba descendiendo. El asesor regional de la OMS, que había criticado a China reconoció el 12 de junio que la epidemia estaba amainando y ese mismo día la OMS confirmó que el brote estaba en vías de extinción aunque hubo rebrotes en Taiwán, Toronto y Singapur. El 4 de julio la OMS consideró extinto el brote, ya que habían transcurrido veinte días del último contagio en Taiwán. La enfermedad había causado 8.500 enfermos de ellos 5.327 en China y 812 defunciones de ellas 349 en China (en Pekín 2500, el ultimo en junio de 2003 con 1.191 muertes). Aunque se considera este brote extinguido, al menos provisionalmente se debe vigilar la reaparición de la enfermedad, que habrá que intensificar a partir de octubre, e igualmente vigilar estrechamente los posibles reservorios del coronavirus SARS. Efectivamente en diciembre de 2003 y en enero de 2004 se produjeron cuatro casos de SARS en la provincia de Guangdong y el Ministerio de Sanidad chino anunció el 22 de agosto de 2004, un caso sospechoso de SARS en una enfermera de 20 años que había comenzado con fiebre y tem-

blores el día 5. El 7 ingresó en su Hospital, el Jiangong y desde esta evacuada al Ditan de infecciosas. Interesante que fuera enfermera haciendo pensar posible contagio intrahospitalario. Se pusieron en cuarentena hospitalaria a cinco contactos directos, y a otros 171 contactos lejanos se sometieron a vigilancia.

Nº de países que tienen o han tenido caso	Fecha	Casos nuevos	Defunciones acumuladas (letalidad aparente)
15	29-III-2003	1.550	54
26	20-IV-2003	3.650 (el 88,5% en China)	333 (139 en China además de los 138 en Hong Kong 23 en Singapur 21 en Canadá 5 en Vietnam 2 en Tailandia 2 en Malasia 2 en Filipinas 1 en Taiwan)
26	1-V-2003	463	372
26	10-V-2003	633	526
26	27-V-2003	925	

Los casos probables acumulados hasta el 19 de Abril han sido:

País	Casos probables acumulados (salvo los referentes a USA que se refiere a los sospechosos desde el 1 de noviembre de 2002 al 19 de abril de 2003)	Nº Casos nuevos desde el último informe de la OMS	Nº Muertes	Nº Recuperados (incluye las altas hospitalarias)	Áreas en las que hay transmisión local	Fecha Abril 2003 del último informe
Alemania:	6	0	0	4	Ninguna	18
Australia:	3	0	0	3	Ninguna	17
Brasil:	2	0	0	0	Ninguna	16
Canadá:	132	6	12	54	Si	19
China:	1512	30	65	1140	Si	19
China, Hong Kong*	1358	31	81	363	Si	19
China, Taiwan:	29	0	0	17	Si	18
España:	1	0	0	0	Ninguna	18
Estados Unidos:	220	12	0	No disponible	Si	18
Filipinas:	1	0	0	1	Ninguna	14
Francia:	5	0	0	1	Ninguna	18
India:	1	0	0	1	Ninguna	18
Indonesia:	1	0	0	0	Ninguna	18
Irlanda:	1	0	0	1	Ninguna	18
Italia:	3	0	0	2	Ninguna	18
Japón:	4	2	0	0	Ninguna	18
Kuwait:	1	0	0	0	Ninguna	9
Malasia:	5	0	1	0	Ninguna	16
Mongolia:	3	0	0	3	Ninguna	17
Reino Unido:	6	0	0	5	Si	19
Rumania:	1	0	0	1	Ninguna	18
Singapur:	177	5	16	100	Si	18
Sudáfrica:	1	0	0	0	Ninguna	9
Suecia:	3	2	0	0	Ninguna	19
Suiza:	1	0	0	1	Ninguna	18
Tailandia:	7	0	2	6	Ninguna	18
Vietnam:	63	0	5	46	Si	17
Total:	3547	86	182	1749		

* (Un fallecimiento se dio en un enfermo evacuado desde Vietnam)

Los datos al 27 de abril de 2003 fueron:

Número de Casos	Países
1 a 9	Australia, Brasil, Colombia, (España 1), Finlandia, Francia, Alemania, India, Italia, Kuwait, Malasia, Mongolia, Irlanda, Corea, Rumania, Nueva Zelanda.
10 a 99	Filipinas (12), USA (65), Vietnam (63)
100 a 199	Canadá (146)
200 y más	Singapore 206, Taiwan 596, Macao 2, Hong Kong 1728, China 5322

ETIOLOGÍA

Se sospechó enseguida, que el agente debía ser un virus ante su resistencia a los antibióticos, la negatividad de los cultivos y de la PCR para bacterias. Pronto se descartó la intervención de virus gripales ni el que causó el brote de la gripe de las aves (A[H5N1]) aparecido en Hong Kong el 19 de febrero del 2003 y la de un Paramyxovirus (familia de virus que causan desde enfermedades respiratorias leves, sarampión y alguna vez encefalitis muy grave).

La OMS movilizó a una red de 11 laboratorios de nueve países que enseguida se extendió a 13 laboratorios de 10 países, con amplia experiencia en la detección de patógenos, que formaron una red de cooperación altruista, cuyos méritos fueron considerados iguales con la OMS, los cuales mantenían diariamente reuniones virtuales por teleconferencias, compartiendo sus avances por medio de una página web.

El laboratorio de Hong Kong, uno de los 11 iniciales de la red informó el 24 de marzo que había cultivado, a partir del pulmón de un fallecido, contagiado por un médico del sur de China al menos dos virus ARN uno de ellos, un nuevo coronavirus cuyo estudio fue completado por el laboratorio de virología del Centro médico Erasmus de Rotterdam (Holanda), que completó definitivamente los trabajos de

identificación del virus del SARS que fue confirmado por la OMS como el agente causal el 16 de abril de 2003, ya que cumplía los postulados de Koch, en ocasiones acompañado de un metaneumovirus, cuya papel como copatógeno es posible. La identificación del agente permitió desarrollar pruebas diagnósticas como la PCR, cultivos de los virus y la de anticuerpos inmunofluorescentes. La OMS y la red de laboratorios dedicaron la detección y caracterización del virus del SARS al Dr. Carlo Urbani. En abril de 2003 se secuenció el Coronavirus urbani, su genoma es esencialmente nuevo (se excluye que este virus fuera “fabricado” por el hombre como se afirmó para el VIH). Ya se ha descifrado el genoma y se sabe que la proteína S1 es necesaria para que pueda infectar a las células. El virus tiene, como el VIH, una polimerasa que hace múltiples copias del ARN vírico, algunas de ellas erróneas, que la ausencia de sistemas de reparación del ARN permite su difusión, de modo que pueden aparecer variantes o subtipos diferentes. Hay dos coronavirus que afectan al hombre (2003) uno respiratorio y otro digestivo.

TRANSMISIÓN DEL CORONAVIRUS SARS.

Las diversas especies de coronavirus tradicionales se aíslan en todo el mundo, en el citoplasma maduro de una amplia gamma de vertebrados. El hombre se infecta por los coronavirus humanos, 229E y OC43, que causan catarros en invierno estación en la que el virus evitaría la inactivación térmica del calor estival, (el SARS cultivado a 56°C sobrevive menos de 30 minutos y si se mantiene a 37°C casi 4 días) pero a nuestro juicio porque en invierno es más fácil la transmisión interhumana.

En el área en la que apareció el SARS habían surgido las pandemias de gripe, algunas de procedencia animal, como la de 1918, la gripe asiática de 1957 y la de Hong Kong de 1968, y la cepa H5N1 aparecida en 1996, que provocó numerosos fallecimientos en Hong Kong. De las 26 nuevas enfermedades transmisibles surgidas en los últimos cincuenta años, quince lo hicieron en China, lo que se ha atribuido al frecuente y estrecho contacto del hombre con los animales y la gran densidad de población que favorece una vez surgido un nuevo virus, su propagación.

Se pensó que el Coronavirus SARS podría proceder de una mutación más virulenta del Coronavirus humano causante de catarros, (Jackwood y cols. 2003) pero es mas verosímil que procediera de un coronavirus animal como la civeta, animal carnizable en China, que habría mutado hace mucho tiempo, animal en el que se aisló el agente que se demostró que se podía transmitir a primates, por lo que la civeta debe ser considerada como reservorio del virus. Se sabe que al menos algunos coronavirus como algunos de los felinos incorporan genes de coronavirus canino y porcino cuando infectan simultáneamente una misma célula.

Solo cuando de la civeta pasó al hombre probablemente por manipular o por comer su carne se produjo la epidemia. Los primeros casos de China se dieron en zonas en donde se consume cerebro de mono, serpientes, sopa de gato, y ratas fritas; se sospecha que el manejo de ellos o su ingesta pudiera haber determinado el primer caso (en algunas áreas se vio asociación con cocineros y con vendedores de gambas). La secuenciación del genoma apoya la procedencia animal del virus del SARS.

A una mutación del SARS, se atribuyó el brote de los “Jardines de Amoy”. La globalización política favorece la diseminación de enfermedades especialmente las pandemias. La fuente de infección es el hombre enfermo sea cual fuere su clínica, incluso los escasos paucisintomáticos. Ya en la incubación el virus se está multiplicando, en las vías respiratorias y en el esputo, por lo que es posible, aunque rara la transmisión en este periodo, hecho que complica el aislamiento y la cuarentena. Un norteamericano visitó en un geriátrico de Toronto, limpio de SARS, a un paciente que no tenía el menor síntoma ni siquiera tos; en el visitante apareció la neumonía asiática a la semana de salir de la ciudad así como en el anciano al que había visitado; es decir el contagio se produjo durante la incubación. No parece que existan portadores sanos. La posibilidad de recaídas alargaría la contagiosidad.

El virus del SARS desde el hombre se transmite como los demás virus respiratorios La contagiosidad está en razón directa de la concentración del virus en las secreciones respiratorias, que oscila entre 10.000 a

1.000.000. desde donde se disemina por las gotas de Pflüge y por los núcleos goticulares de Wells cuya transmisión requiere cercanía física entre las personas. El predominio de afectación del lóbulo superior del pulmón derecho confirma la importancia del contagio por gotitas eliminadas por los enfermos cercanos. El virus es aún más contagioso, que el ébola, pero su escasa resistencia condiciona que la transmisión tenga que ser directa por estrecho contacto, aunque sea breve con la fuente o al menos estando muy próximos la fuente y los susceptibles, produciéndose pocos contagios a distancia. La transmisión a distancia puede ocurrir por virus vehiculado por la ventilación. La negatividad de la PCR no asegura la ausencia del virus pues es una técnica poco sensible cuando la carga vírica es muy baja (falsos negativos).

El virus desde las vías respiratorias, puede pasar a la sangre en la que puede permanecer al menos diez días por lo que no puede excluirse una transmisión por la sangre, por fómites contaminados con ella o por artrópodos hematófagos, pero en todo caso su importancia es mínima. El estudio de los casos evidencia a nuestro juicio que la transmisión se va agotando a medida que se van produciendo pases interpersonales, efecto lógico ya que fue muy reciente la adaptación al hombre.

El virus puede estar en el intestino llevado por la viremia o por desarrollo en el intestino del virus ingresado por vía oral causando heces diarreicas en los que pequeñas cantidades de virus pueden persistir varios días, hacia el final de la convalecencia, e incluso se ha hallado en pacientes dados como curados, similarmente a lo hallado en otros coronavirus, y por la tanto plantea su posible participación en la transmisión de la infección como ocurrió en los “jardines de Amoy”. Se ignora la persistencia del agente en las heces; el contagio se efectuaría por las manos sucias y desgraciadamente pocas personas se lavan las manos después de usar el retrete. La eliminación por las heces del virus y su resistencia a un pH 3, permite el tránsito gástrico, abriendo la posibilidad de transmisión feco-oral; en los Jardines de Amoy no se evidenció transmisión aérea. En ellos en cambio se demostró la presencia pasiva del virus en ratas y cucarachas. Recordemos que el Coronavirus 229E causa en los menores de 12 meses gastroenteritis y

los coronavirus han causado al menos tres brotes de enteritis necrotizante en neonatos, y se han encontrado por microscopía electrónica coronavirus en heces humanas diarreicas y hemorrágicas, designadas provisionalmente como "partículas simil virus" (PSCV), que es casi seguro que se trata de Coronaviridae.

Aunque el virus es estable en presencia de Mg^{++} , se destruye a los $50^{\circ}C$, por los solventes de los lípidos como los detergentes, por el formaldehído y por los oxidantes, y posiblemente por la desecación y por los ultravioleta de modo que el contagio indirecto por fómites es mínimo. No parecen peligrosos los animales ni sus productos, procedentes de áreas con brotes de SARS. La transmisión de los primeros diez casos de Toronto estudiados por Poutanen y cols. (2003) se produjo por contacto estrecho con un enfermo.

Un altísimo riesgo de infección, lo constituyen, las maniobras de intubación, los lavados bronquiales, las biopsias etc. La transmisión por aerosoles podría llevar al virus a distancia pero la escasa resistencia ambiental de estos hace esta posibilidad poco probable. También es posible la transmisión por fómites contaminados con secreciones.

Debido a la transmisión aérea próxima una gran proporción de enfermos, sobre todo al comienzo de la epidemia, se presenta en las personas que atienden o conviven con enfermos de SRAS, o han tenido una relación siquiera breve (ascensor) o tenido contacto directo con la piel o con material contaminado por secreciones respiratorias, como los respiradores, llevando luego la mano a los ojos, a la nariz o a la boca. Cuando un enfermo de SRAS tose o estornuda dispersa gotitas o partículas con virus al aire, cayendo sobre otras personas o en superficies cercanas. Algunos casos se han producido por el contacto cercano con familiares o sanitarios que han atendido a enfermos sin que ellos padecieran la enfermedad. La importancia de la relación estrecha con los enfermos lo confirma el que de 1.358 enfermos de Hong Kong, 311 fueron personal asistencial y 112 estudiantes de medicina. El 10 de marzo, 18 personal asistencial de una sección del Hospital "Prince of Wales" informaron a la dirección que se sentían mal; por medio del teléfono se encontró que al menos otros 50 tenían fiebre, debiendo

ingresar 23 en la sección de aislamiento. Hasta el 25 de marzo se hospitalizaron en ese hospital 156 pacientes, todos ellos de étnia china, con SRAS, de los que 112 fueron secundarios y 26 terciarios.⁴ pacientes tenían cardiopatías, 2 mielodisplasia, 3 hepatopatía crónica, 5 diabetes mellitus, 2 insuficiencia renal, 3 EPOC previas.

El caso índice de Singapur, estuvo hospitalizado seis días sin aislamiento en cuyo lapso, infectó a uno de los ocho médicos, a 9 de las 30 enfermeras que lo atendían y a 1 de los 11 enfermos cercanos y a 9 de los 31 familiares y amigos visitantes de ellos (Hsu y cols 2003). La tasa de ataque fue 20/80.

El virus del SARS, puede causar casos aislados, pero por sus características, la transmisión habitual se efectúa en grupos (clusters) de personas relacionadas directamente con un caso, considerado índice, apareciendo casos secundarios y aún terciarios, como ocurre en los Hospitales. En Canadá al 1 de mayo el 6,0 % de los casos se contagiaron en viajes, el 19,6 % por contacto con familiares enfermos pero el 74,4% lo fue en los hospitales. Un visitante de un enfermo que estaba en la UCI y que falleció por la neumonía llevó el SARS a un grupo religioso carismático, canadiense en el que aparecieron 31 casos entre sospechosos y probables, como consecuencia de dos importantes reuniones los días 28 y 29 de marzo de 2003; también enfermó el personal sanitario que los atendió, sus familiares cercanos y amigos. El establecimiento de una cuarentena domiciliaria evitó la diseminación. Otro caso índice provocó la enfermedad a primeros de abril en tres personas de un bloque de un condominio de 247 unidades en Toronto. En este bloque apareció un cuarto caso pero sin que hubiera relación personal con el caso índice el cual podría deberse a contaminación ambiental.

Entre el 25 de febrero y el 20 de abril de 2003 se produjo en Singapur una transmisión explosiva; el caso índice contagió a una persona, la cual contagió a 6, una de estas a 34 y una de estas contagió a 130 y otra a 127 (MMWR 52:405;2003).

El avión, medio de transporte cada vez más utilizado, que en breves horas, puede recorrer miles de kilómetros, tiene una enorme potencia

para la rápida diseminación del proceso por áreas alejadas físicamente. Dado que el periodo de incubación oscila entre 2 y 10 días, la infección puede viajar por medio de pasajeros enfermos, incluso en los aún asintomáticos. Este hecho debe tenerse en cuenta para prevenir esta y otras muchas enfermedades potenciando las normas del Reglamento Sanitario Internacional de 1951 y la Sanidad Exterior. Un ejemplo ha sido la de un hongkonense, quien viajó entre el 30 de marzo y el 5 de abril en siete aviones entrando en tres países europeos uno de ellos España (Barcelona), antes de enfermar. El 19 de mayo de 2003 se celebraría la Asamblea General de la OMS; desde hace 8 años se estudia una revisión, que necesariamente incluirá la obligación de notificar a la OMS de cualquier riesgo para terceros de una emergencia de salud y confirmar un brote infeccioso denunciado por alguna nación vecina. Los países en los que se han producido casos han sido los que reciben frecuentes viajeros procedentes de Hong Kong.

En cuanto al tercer eslabón de la cadena epidemiológica debe haber diferencias en la susceptibilidad. La gran mayoría de los pacientes hasta ahora tienen entre 25 y 70 años. Tal vez exista inmunidad natural frente al SARS, que explica que no desarrollen la enfermedad, personas con estrecho contacto con pacientes; así, la esposa de un enfermo de Tsang y cols (2003), estuvo alojada en la misma habitación del Hotel con su marido, la cual pese a su gran exposición, permaneció asintomática. De otro lado una elevada proporción de enfermos era mayor de 50 años y muchos padecían enfermedades crónicas especialmente patología coronaria y sobre todo diabetes tipo 2.

Tsang y cols. (2003), estudiaron el mecanismo de contagio de diez casos. El paciente 1 estuvo en la sala de resucitación del Hospital pero separado al menos 1 m del paciente 2, un varón de 64 años, que estaba siendo tratado por otro equipo de médicos y enfermeras y que al final falleció. El paciente 3º no tuvo contacto directo con el 2º, y llevaba mascarilla. El paciente 4 fue un hombre de negocios chino-canadiense de 72 años que asistió en Hong-Kong el 13 de febrero de 2003 a una reunión familiar coincidiendo en el Hotel Metropole, con el Dr. Jianlu, un día pero sin tener contacto con él, regresando el 2 de abril. Ingresó en un Hospital, con neumonía, en donde permaneció seis

días. El enfermo 5º era un sanitario sin patologías, que trabajaba en la UVI del Hospital y estuvo durante seis horas con el paciente 1, sin llevar mascarilla ni bata. Los casos 6, 7, y 8 fueron enfermeras de 38, 47 y 54 años respectivamente que atendieron en el Hospital B, al paciente 4 en turnos de 5-8 horas con el que mantuvieron estrecho contacto sin usar mascarillas ni guantes, pese a que el 3 de marzo el enfermo tenía incontinencia fecal con diarrea. El paciente 9 de 50 años, fue el sobrino del paciente 4 al que había visitado durante unos 10 minutos en cada visita, una vez en el Metropol, otra en un Hospital, y otra en la UCI de otro Hospital, en la que estuvo sometido a ventilación con presión positiva no invasiva. El paciente 10 de 56 años, que falleció, estaba en una cama en el mismo cubículo de seis camas, separado por una cama de la que ocupaba el paciente 4, durante cinco días recuperándose de una nefrectomía.

Los escasos meses que ha durado la epidemia de SARS no permite obtener datos relativos a su distribución estacional; cabe presumir que como los procesos respiratorios víricos tengan predilección por otoño e invierno, de modo que el verano ha debido influir disminuyendo la transmisión.

La evolución de la epidemia nos hace pensar que como ocurre en zoonosis no se haya producido una completa adaptación al hombre, agotándose infectividad con los países como ocurre por ej. con el ébola.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS

La neumonía es la inflamación, del parénquima pulmonar, causada en la mayoría de los casos por microorganismos, que originan fiebre y otros síntomas inflamatorios y sobre todo la ocupación por líquido del alveolo, revelable por la presencia de infiltrados pulmonares visibles radiográficamente, que dificultan la hematosis con la consiguiente insuficiencia respiratoria. Cuando el proceso no responde al patrón clásico ni al tratamiento quimioterápico se denomina neumonitis o neumonía atípica.

La respiración tiene como finalidad captar el oxígeno del aire llevándolo a la hemoglobina con el fin de que neutralice en las células al

hidrógeno producido en el ciclo de Krebs y de eliminar el anhídrido carbónico. Esta función necesita la difusión del oxígeno y del anhídrido carbónico a través de la membrana alveolocapilar, lo que requiere que llegue suficiente volumen de sangre a los capilares pulmonares y de oxígeno a los alvéolos a través del árbol traqueobronquial. La eficacia del intercambio de gases es máxima cuando la ventilación equivale a la perfusión capilar o de otro modo cuando la relación (V.A/Q) es igual a 1.

Los coronavirus entran en las células de las vías respiratorias aunque como ocurre con el virus gripal puede hacerlo por la digestiva. La proteína superficial del virus "S" forma una espícula cuyo extremo carboxiterminal está plegado. En el caso del coronavirus humano 229E (HCoV229E); la proteína "S" se une a una N-aminopeptidasa (APN), que es una metaloproteasa de 150 kDa también llamada CD13, que actúa como receptora. Los receptores suelen ser muy específicos de cada especie de coronavirus. Los coronavirus humanos pueden unirse al hAPN, pero no al APN porcino (pAPN) y los coronavirus porcinos pueden usar el pAPN pero no el hAPN, aunque hay unos pocos coronavirus de cerdos y bóvidos relacionados antígenicamente con el 229E que se unen al hAPN. Wentworth y cols. (2003) vieron que el paso de los aminoácidos 283 al 290 del pAPN a los lugares 288 al 295 del hAPN introduce una secuencia N-glicosilada en los aminoácidos 291 al 293 que bloquean la actividad del receptor hAPN para el HCoV-229E. La sustitución de dos aminoácidos que insertan una N-glicosilación en el aminoácido 291, es otra mutante de la hAPN que también pierde su actividad receptora para el HCoV-229E. Las revertientes de un solo aminoácido de la zona 291 a 293, con una o cinco sustituciones de aminoácidos en esta región recuperan la capacidad receptora para el HCoV-229E. Wentworth y Holmes (2003) para determinar si hay más diferencias en la glicosilación entre hAPN, el fAPN (felino) y el pAPN estudian una mutante hAPN, que como la fAPN y la pAPN, pierden una secuencia glicosilada en la secuencia 818 a 820 situada en la región que determina la actividad de receptor para los coronavirus felino y del cerdo. La hAPN mutante que ha perdido la secuencia de aminoácidos 818 a 820 mantiene actividad receptora para HCoV-229E receptor pero no para los coronavirus felino y porcino. Al

contactar el coronavirus con hematíes, se une a la membrana de estos, aglutinándolos. Es verosímil que la N aminopeptidasa u otra sustancia similar sean el receptor del HCoV SARS. Las hemaglutinín-esterasa (HE) son unas proteínas, que forman en algunas especies, cortas proyecciones superficiales capaces de fusionar las membranas celulares. Los coronavirus entrados en las células ponen en marcha sus enzimas y aprovechando la maquinaria de la célula infectada producen proteínas y ARN que adecuadamente ensamblados, van a formar nuevos virus. Las proteínas virales que no llegan a formar viriones y las procedentes de las células alveolares destruidas por citólisis por la multiplicación del virus. Esas proteínas estimulan diversas células como las epiteliales, los fibroblastos y sobre todo los macrófagos las cuales producen diversas citoquinas es decir originan una respuesta inflamatoria exudativa, que se puede extender centrífugamente a los alvéolos adyacentes a través de los poros de Kohn y de los canales de Lambert, como sucede en la neumonía lobular, o bien al árbol bronquial, originando múltiples focos inflamatorios ya en las primeras 48 horas, disminuyendo y hasta anulando la ventilación en las zonas afectadas sin que cambie la perfusión (shunt). En los focos neumónicos se pueden señalar una zona central de resolución, otra de consolidación en la que la inflamación es intensa y periféricamente una zona de edema.

La respuesta inmune del hombre infectado con el virus SARS, es semejante a la de los gatos infectados con el coronavirus de la peritonitis felina, en cuyas autopsias se evidencia una gran respuesta inmune incluso a una pequeña cantidad de virus pero la inflamación es mas extensa cuanto mas alta sea la carga viral, sin que el proceso inflamatorio llegue a eliminar al virus. No es la histólisis sino la intensa respuesta inmune, la que causa la inflamación.

La infección provoca la síntesis de anticuerpos, a partir del sexto día de enfermedad, que el ELISA detecta hacia las 3 semanas. Las Ig forman complejos inmunes que activan al complemento, disminuyendo la viremia. Un anticuerpo monoclonal humano bloquea al virus. Los macrófagos producen IL-1, la muy importante IL-6, la TGF β , EGF, e INF γ . Las citoquinas de tipo I como las IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, el TNF α y la linfotoxina X (LT-a) son proinflamatorias, mientras que son

inmunosupresoras, el “Transforming growth factor $\beta 1$ ”, (TGF $\beta 1$) la IL-10 y en cierta medida la IL-4 y la IL-5. Los receptores solubles de las citoquinas, inhiben a estas muy específicamente impidiendo que se unan a los R de las membranas aunque los complejos que con ellas pueden formar, puede transportar a las citoquinas correspondientes. La IL-1, esta citoquina sintetiza entre otras muchas células por los macrófagos activados. La IL-1 unida a su receptor, media muchas funciones inflamatorias, hematopoyéticas, metabólicas e inmunitarias, activa a los linfos T y B, aumenta la expresión de moléculas de adhesión de los endotelios, que fijan a los leucocitos, la actividad fagocítica frente a infecciones y tumores, la síntesis de factores del complemento, de muchas citoquinas entre ellas de las prostaglandinas. Al actuar sobre los centros hipotálamicos provoca fiebre, anorexia, somnolencia, balance nitrogenado negativo. La IL-1 causa neutrofilia (en el SARS no hay) pero a dosis altas granulopenia.

Las proteínas de la fase aguda activan a las células endoteliales que producen prekalicreína que pasa a kaliceína, dando quininas que fenestran las paredes de los capilares, facilitando la salida del plasma y de elementos celulares de la sangre, al alveolo y al espacio intersticial.

Las citoquinas estimulan a los hepatocitos a sintetizar una serie de proteínas, llamadas por ello, proteínas de la fase aguda, algunas de las cuales son proinflamatorias y constituyen la primera defensa contra la infección antes de que se active el sistema inmune. Para iniciar y mantener la inflamación se necesitan proteasas, siendo las mas importantes el C, las proteínas de la coagulación/fibrinólisis y la kaliceína. Los inhibidores de las proteasas de la fase aguda, la $\alpha 1$ -antitripsina y la $\alpha 1$ -antiquimiotripsina inhiben a las proteasas liberadas en la fagocitosis reduciendo el daño tisular colateral y la activación subsiguiente de sistemas mediadores. Los inactivadores del C y de las vías de la coagulación/fibrinólisis también modulan la activación proteolítica de estos sistemas. La proteína C reactiva se une a la fosfocolina y a otros ligantes, bacterias, hongos y membranas celulares alteradas para activar el C e inducir fagocitosis. Toda esa compleja actividad bioquímica determina un intenso edema alveolar incluso con focos hemorrágicos, des-

camación de neumocitos y formación de membrana hialina pero con poca infiltración de macrófagos y de PMN.

CLÍNICA

Los coronavirus HCoV-229E y el OC43 afectan al hombre; tras una incubación de 2 a 5 días; causan malestar general, febrícula y catarro con rinorrea, molestias faríngeas y, con frecuencia, tos seca, pero en algunas ocasiones afecta a las vías respiratorias bajas, determinando neumonías que pueden ser graves y afectación pleural y en los niños pequeños bronquiolitis. En los menores de un año ha causado gastroenteritis. Pero el coronavirus SARS tiene una clínica diferente. La incubación del SARS estimada por los días transcurridos entre la exposición probable y la aparición de los síntomas ha sido de 2 a 7 días. En los tres pacientes de Poutanen y cols. en los que se pudo fijar la incubación esta fue de 3 a 10 días, pudiendo un caso tener una duración de un día. Tsang y cols. la determinaron con precisión en cinco de diez pacientes que fueron tres de 2 días, uno de 4 y 1 de 6; los otros cinco pacientes tuvieron múltiples contactos con pacientes fuente, de modo que su incubación oscilaba de 1 a 6, 5 a 11, 5 a 11, 1 a 5, y 2 a 7 días. En otros 7 pacientes de un total de 20, que tuvieron una única exposición con el paciente índice, la incubación duró 2 a 8 días (media 4). Para los 13 que habían tenido múltiples exposiciones, la incubación osciló entre 4 a 12 días con media de 7 pero si se estima desde la mitad del periodo de exposición la incubación fue de 3 a 9 con una media de 5 días. La incubación media de los 1.425 casos estudiados por Donnelly y cols. (2003) fue de 6,4 días (95% entre 5,2 y 7,7). Es posible que la incubación dependa de la vía de entrada y de la dosis recibida. En todo caso la incubación es menor que la de las infecciones por *M.pneumoniae* que es 6-32 días, con 14 de media y que la de la *C. pneumoniae* que es 10 a 30 días. El SARS es una neumonía que comienza con un síndrome similar a la gripe, con cefalea, espasmos musculares y sensación de rigidez, dolores osteomusculares, malestar general, vértigos, cefalea, y astenia, con escasos síntomas respiratorios y a veces diarrea. Al inicio puede haber síntomas respiratorios leves como rinorrea, molestias o dolor de garganta tos, disnea o dificultades respiratorias. Al cabo de 3 a 7 días aparecen fiebre que suele superar los 38°C, tal vez

escalofríos y manifestaciones respiratorias que se deben a la infiltración pulmonar que inicialmente es un solo foco pequeño, de densidad irregular con rápida tendencia a generalizarse por ambos pulmones que origina tos seca, disnea que puede llevar a hipoxemia requiriendo en el 10%-20% de los casos ingresados, intubación y ventilación mecánica y acompañarse de hipoxemia moderada o intensa. No hay manifestaciones neurológicas ni digestivas, salvo diarrea en algunos casos. La radiografía del tórax puede ser normal en la fase prodrómica febril e incluso durante toda la enfermedad, pero en la mayoría de los pacientes, aparece inicialmente un pequeño infiltrado, al que siguen otros, de densidad irregular unilaterales, en parche, que se van ensanchando en los siguientes días, haciéndose confluentes, irregulares, intersticiales, bilaterales y generalizados hacia los siete días de enfermedad, en la mitad de los pacientes pero con escasos signos exploratorios; semejantes a las de las bronquiolitis obliterante y a las de las neumonías intersticiales agudas.

Nueve de los diez pacientes de Tsang y cols (2003) ya tenían alteraciones radiológicas del pulmón al ingreso consistente en opacidades como cristal deslustrado o consolidación focal o en placas predominando en la parte baja del pulmón en 8 pacientes y en uno en la parte superior, sin afectación intersticial ni derrame pleural; la infiltración fue aumentando mientras se agravaban los pacientes. Un paciente que murió, solo presentó una nodulación miliar. En dos casos la radiografía permaneció normal más de una semana después aparecieron las opacidades; los que sobrevivieron fueron mejorando radiográficamente. La tomografía inicial revela consolidación focal subpleural con opacidades como cristal deslustrado principalmente en los lóbulos inferiores. Los datos de 12 enfermos de los 36 atendidos por So y cols. (2003), fueron: fiebre 90%, escalofríos 71%, malestar 65%, anorexia 65%, tos 52%, mialgia 42%, cefalea 42%, disnea 29% y diarrea 23%. La temperatura media fue 38,5°C (0,8), 97,5 pulsaciones por minuto (11,1), 19, 7 respiraciones por minuto (2,0), y saturación de oxígeno 94,9% (2,4). Linfopenia de $0,91 \times 10^9/L$ [0,29]) en el 58%, trombopenia (165.000 plaquetas por ml, en el 39%, y aumento del lactato deshidrogenasa (242 U/L) en el 68%. Todos los enfermos tenían anomalías radiográficas al ingreso, el 71% bilateral, estando afectado los lóbulos superiores el 19%, el 74% los medios y el 97% los infe-

riores, opacidades en el 36%, aspecto de vidrio deslustrado en el 57% y opacidades densas en el 7%.

La joven que pudo haber introducido el virus en Singapore, tenía a su ingreso 37,6°C, estaba letárgica, pero la exploración clínica era normal. Tenía por ml 2.700 leucocitos, 900 linfocitos y 102.000 plaquetas. Radiográficamente mostraba consolidación en el pulmón derecho, siendo negativas las pruebas diagnósticas para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, virus gripales etc. Pese al tratamiento con 500 mg una vez al día de levofloxacino iv la fiebre superó los 40°C, persistiendo la tos; apareció disnea, requiriendo oxígeno. La infiltración pulmonar se extendió y aparecieron nuevos infiltrados en el pulmón izquierdo. La ALT era 200U/L (normal 7-36U/L) y la AST 208 U/L (15-33 U/L); la lactato deshidrogenasa (LDH) subió a 1518 U/L (200-500 U/L). Se administraron 1 g diario dos veces al día de vancomicina más 75 mg dos veces al día de oseltamivir oral. A los nueve días del ingreso empezó a mejorar normalizándose las pruebas de laboratorio y la radiografía se aclaró. El examen ultramicroscópico del aspirado nasofaríngeo tomado el día séptimo de su hospitalización mostró partículas de más de 100 nm de forma de palo de golf con proyecciones típicas de los coronavirus. Los 5 varones y 5 las mujeres de 38 a 72 años con SARS diagnosticados entre el 22 de febrero de 2003 y el 22 de marzo en dos hospitales de Hong Kong, relacionados epidemiológicamente, fueron estudiados por Tsang y cols (2003). Solo uno era fumador y otro lo había sido. Todos tuvieron fiebre superior a los 38 °C durante más de 24 horas, y muchos tuvieron escalofrío, tos seca, disnea, malestar cefalea e hipoxemia, crepitaciones y estertores; nueve tuvieron linfopenia, y la mayoría tenían altas las aminotransferasa, siendo normal la creatinina sérica. Las radiografías seriadas de tórax mostraron progresiva ocupación de los alvéolos con consolidación focal y lobar o en parches, intersticial, reticular o difusa, afectando a todas las zonas pulmonares con derrames pleurales en algunos casos. Dos murieron por insuficiencia respiratoria progresiva en cuyos pulmones había lesión alveolar difusa. No hubo evidencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, ni *Legionella pneumophila*. Es decir fiebre seguida rápidamente de fallo respiratorio progresivo. Tenían 3.000 a 12.200 leucocitos con una media de 7.100 ± 3.100 ; 400 a 1.600

linfocitos con media de 900 ± 400 y 115.000 a 354.000 plaquetas con media de 212.200 ± 77.800 . La ALT 14 a 198 U/L (media $57,8 \pm 54,4$), la AST 35 a 103 con media de $71,1 \pm 24,5$, Creatinina 57 a 148 μmol por litro con media de $88,0 \pm 27,1$. La presión arterial de CO_2 fue en cinco casos 3,4 a 4,8 kPa con media de $4,0 \pm 0,6$. La Presión arterial de O_2 fue en esos cinco casos 6,7 a 11,9 kPa con media de $8,8 \pm 2,2$, siendo la saturación de oxígeno de 60 a 97 % con media de $90 \pm 11,8$ sin que hubiera ningún caso con anomalías cardiovasculares, ni neurológicas. Se trataron con corticosteroides y con ribavirina $9,6 \pm 5,42$ días después de aparecer los síntomas (ocho ya habían sido tratados antes con beta-lactámicos mas macrólido durante $4 \pm 1,9$ días sin ningún resultado clínico ni radiológico). Hsu y cols. (2003) analizaron el brote que afectó a 20 sanitarios de un Hospital de Singapore 5 varones (la mayoría de los sanitarios eran mujeres). Al ingreso todos tenían fiebre a veces mialgia y cefalea. Otros síntomas entre ellos tos seca aparecieron 2 a 4 días después de aparecida la fiebre. Si surge disnea lo hace después de 8 a 10 días. La pobreza de signos clínicos del tórax, contrasta con los floridos hallazgos radiográficos. Al ingreso todos tenían linfopenia definida por menos de $1,5 \times 10^9$ por litro, leucopenia, trombopenia, aumento de la LDH, discerta hiponatremia, e hipokalemia, y aumento de las aminotransferasas. Las radiografías eran anormales en 14 pacientes que luego aparecieron en los otros seis hacia el undécimo día de la enfermedad. En el 55 % el cuadro radiológico comenzó por infiltrados en la base del pulmón derecho en el 55 % o de infiltrados del lóbulo superior derecho en el 20%, en el 15% de los lóbulos superior e inferior derechos, el 4% infiltrados en la base de ambos pulmones, infiltrados que se extendieron rápidamente en 19 de los casos apareciendo distrés respiratorio en seis pacientes, que necesitaron ventilación mecánica. En 4 de 10 pacientes, se encontraron coronavirus en los exudados nasofaríngeos En 11 pacientes, la saturación de oxígeno era menor del 95%. El deterioro clínico se presento generalmente en la segunda semana de enfermedad. Inicialmente hay, como en las viriasis linfopenia que más adelante puede añadirse leucopenia, trombopenia de 150.000 plaquetas a 50.000 plaquetas por ml, elevación de la láctico deshidrogenasa, 2-6 x de las transaminasas, de la creatinemia y de la creatinin-fosfoquinasa hasta 3.000 UI/L y aumentadas 2 a 6 veces las transaminadas. Los primeros diez casos de

Toronto estudiados por Poutanen y cols. (2003) tenían 24 a 78 años, habiendo sido fumadores cuatro pacientes. Todos tuvieron fiebre y tos seca; el 70 % malestar, y disnea en el 80%, con infiltrados radiológicos en el 100 %. El 89 %, linfopenia, el 80% aumento de la lactato deshidrogenasa, el 78% de la aspartato amino-transferasa y en el 56% de la creatinin quinasa. Se aisló el coronavirus SARS que en cuatro casos coexistía con un metapneumovirus respiratorio humano.

Característico del SARS es el deterioro de la función respiratoria. No se presentan derrame pleural, cavitaciones, ni linfadenopatías medias-tínicas. La tomografía axial computarizada confirma las áreas de consolidación subpleural, preferentemente en la parte posterior de los pulmones, localizadas, con broncograma aéreo y áreas de vidrio pulido.

El diagnóstico etiológico se confirma por la presencia del HCoV-SARS en secreciones o en biopsias o anticuerpos neutralizantes o inmunofluorescentes en el suero de los convalecientes. Si falta el requisito etiológico, pero si ha habido un estrecho contacto con una persona con SARS o con sus secreciones respiratorias en los 10 días anteriores a la aparición de los síntomas, o ha efectuado un viaje a una zona en la cual se transmite el SARS se considera “caso sospechoso” y si además hay ocupación pulmonar en la radiografía o si la autopsia evidencia alteraciones propias del Síndrome de Dificultad Respiratoria sin causa identificable, se considera probable.

EVOLUCIÓN

En la mayoría de los casos la lesión del parénquima pulmonar, se restaura, normalizándose la histología pulmonar evolucionando hacia la curación; en algunos casos persisten el malestar la tos y otros síntomas bastante tiempo. Donnelly y cols. (2003) en los casos atendidos en Hong Kong confirmados o sospechosos desde el 20 de febrero observando que el alta se produjo a los 23,5 días de media con rango 62-12.

Al igual que ocurre en otros cuadros neumónicos incluidos los causa-

dos por sustancias químicas, como la hiperplasia de los fibroblastos activados engrosan los septos que se infiltran con algunos mononucleares y pueden producir colágeno que consolida el exudado fibrinoso dejando cicatrices permanentes en el pulmón, es decir "fibrosis pulmonar" substituyendo el colágeno al parenquima pulmonar muerto, haciendo difícil la hematosis causando insuficiencia respiratoria que llegan a impedir caminar y hasta hablar. En este cuadro intervienen factores genéticos como los que determinan la producción de queti-
losis.

Los enfermos que mueren, lo hacen por insuficiencia respiratoria. Las autopsias no demuestran lesiones multiorgánicas que aparecen en los que mueren por el síndrome del distrés respiratorio agudo del adulto.

La letalidad de los casos probables y sospechosos fue, según la OMS, al 1 de abril de 4, que el 22 la subió a 5,85 y luego a casi 15. El aumento no se debe a una mayor virulencia de las cepas circulantes, que mas bien parece que se va atenuando, sino a una mayor exigencia en la definición de caso; si solo se declaran los casos graves la letalidad es mayor. Dada la ocultación al menos inicial de casos es posible que la letalidad real haya sido menor que la oficial. En Canadá al 1 de abril de 2003 la letalidad fue 10. La letalidad solo se puede determinar con exactitud cuando ha desaparecido la enfermedad en el grupo en el que se determina. Cuando queda un determinado número de enfermos, no se sabe cuantos morirán pasando al numerador. Si se tiene en cuenta la suma de los curados mas los fallecidos, se pierde la información de los que continúan enfermos, dando una letalidad superior a la real.

El 10 de mayo de 2003 había 7.296 casos oficiales acumulados de los que murieron 526 y se recuperaron 3807. Es decir quedaban hospitalizados 2963. Si la letalidad se obtienen $526.100/7296$ da resultado muy diferente del de $526.100/3807 + 526$. Con estos dos sistemas se muestra un rango de muertes del 11 a 17 en Hong Kong del 13 al 15 por ciento en Singapur, de 10 a 19 en Canadá y del 5 a 13 en China. La letalidad de los atendidos en Hospitales de Hong Kong superó los 50 en los mayores de 65 años y 1 en los menores de 24; estas defun-

ciones se produjeron a los 35,9 días de media después del ingreso con rango de 57-29.

La letalidad aumenta con la edad siendo menor de 1, en los menores de 25 años, 6 en los de 25 y 44 años, 15 en los que tienen 45 a 64 años, y superior a 50 en los mayores de 65 años. En los pacientes de Hong Kong (Donnelly y cols. 2003) menores de 60 años la letalidad fue 13,2 (9,8 a 16,8) y 43,3 (35, 2 a 52,4) para los de 60 y más años. El método no paramétrico de Kaplan-Meier estimó una letalidad de 6.8 (4,0 a 9,6) y 55.0 (45,3 a 64,7), respectivamente. Estas cifras son mayores que la letalidad obtenida del total de defunciones dividida por los ingresos hospitalarios acumulados debido a que los enfermos que siguen en el hospital pueden morir. La letalidad aumenta con la edad; la mayoría de los fallecidos en Hong Kong eran mayores de 65 años, tratados tardíamente y con carga de enfermedades crónicas. En el hospital Princesa Margarita, la letalidad en los mayores de 64 años fue 23,7; en los pacientes de 55 a 64 años, 6,5; en los de 35 a 54 años 3,6 y en los de 15 a 34 años 0,4, sin que hubiera ningún fallecimiento en los 72 pacientes menores de 14 años. La letalidad aumenta con la concentración de la lactato deshidrogenasa y con la intensidad de la linfopenia.

Los enfermos pueden recaer; a finales de abril las autoridades de Hong Kong encontraron a 12 personas que habían sido dados de alta por curación, que debieron reingresar con síntomas del SARS. Sería interesante aclarar si se trató de altas prematura o una desaparición precoz de la inmunidad local de las vías respiratorias altas o el Coronavirus del SARS mutó en los pacientes produciendo un nuevo tipo que se habría multiplicado asintóticamente después del alta hasta hacerse patógeno.

DIAGNÓSTICO

Una vez validados los tests virológicos y serológicos deben ser utilizados para el diagnóstico. A los seis días aparecen anticuerpos IgM; la inmunofluorescencia con virus fijado sobre porta, demuestra los anticuerpos a los diez días y el ELISA a los 21 días de haber

aparecido los síntomas; su positividad indica que el sujeto está o ha estado enfermo recientemente, aunque títulos muy bajos pueden deberse a infecciones con otros virus, bacterias, hongos o por causa no infecciosa. Puede haber falsos negativos por baja sensibilidad.

En cuanto al hallazgo del virus si la muestra no fue la adecuada o se tomó demasiado precozmente puede dar negativo. La PCR, usando sondas ya comercializadas, detecta secuencias de nucleótidos de la sangre, heces, orina, secreciones o de tejidos. El PCR es muy específico pero no muy sensible, se puede cultivar el virus y ver con el microscopio electrónico de tejidos y por inmunohistología. En España el Centro Nacional de Microbiología del Ministerio de Sanidad, dispone del test de la PCR, test rápido muy específico pero poco sensible. Un preparado comercial para 100 test cuesta 200 dólares, cifra asumible, pero si se usa detectar casos incubacionarios se necesitarían millones de dólares.

Los “Centers for Disease Control and Prevention” han publicado estas categorías diagnósticas:

Caso probable de SARS, asociada a Coronavirus. Debe cumplir los criterios clínicos de enfermedad respiratoria grave y los criterios epidemiológicos de exposición probable del Coronavirus. Caso confirmado de SARS asociada a Coronavirus: tiene una enfermedad clínicamente compatible (precoz, leve, moderada o grave) y confirmación por el laboratorio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1.- Criterios clínicos, enfermedad precoz presencia de dos o más de los siguientes datos: fiebre (incluso subjetiva), escalofríos, mialgias, cefalea, diarrea, odinofagia, rinorrea.

Enfermedad respiratoria leve-moderada. Temperatura superior a los 38°C, y uno o más datos clínicos de afectación respiratoria inferior (tos, disnea, taquipnea).

Enfermedad respiratoria grave. Cumple los criterios de enfermedad respiratoria leve-moderada, y uno o más de los siguientes hallazgos: Evidencia radiológica de neumonía-síndrome de distrés respiratorio agudo Hallazgos en la autopsia compatible con neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, sin causa identificable.

2.- Criterios epidemiológicos.

Exposición posible al Coronavirus asociado al sars (sars-cov)

Una o más de las siguientes exposiciones en los 10 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Viaje a un lugar extranjero o nacional con transmisión reciente del sars-cov documentada o sospechada.

Contacto íntimo con una persona con enfermedad respiratoria leve-moderada o grave, para el cual pueda trazarse una relación con un caso confirmado de enfermedad sars-cov en los 10 días previos al inicio de los síntomas.

3.- Criterios de laboratorio

Detección de anticuerpos en suero frente a sars-cov, mediante una prueba validada por los CDC como enzimo, inmunoensayo y RIA. Aislamiento en cultivo celular del SARS con detección del ARN del virus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se puede excluir el diagnóstico de sars si: la enfermedad puede explicarse completamente por un diagnóstico alternativo. No se detectan anticuerpos frente al sars-cov en una muestra de suero obtenida después de 28 días de haber aparición la enfermedad. Hallazgos en la autopsia compatible con neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, sin causa identificable.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático comprende los antipiréticos si la temperatura supera los 38,5 °C; si la tos es seca y pertinaz, se puede administrar 15-30 mg de codeína cada seis horas. En caso de dolor pleurítico, se debe prescribir ácido acetilsalicílico o paracetamol. Lógicamente se han ensayado múltiples antibióticos de amplio espectro, especialmente la levofloxacina o la ceftriaxona asociada a un macrólido sin mas efecto que sobre posibles bacterias asociadas. Los antibióticos piperacilina y tazobactam pueden usarse para prevenir infecciones bacterianas asociadas.

En Hong Kong ante la falta de respuesta a los tratamientos del 20% de los pacientes empezaron a emplear desde mayo la medicina tradicional china para los casos peores.

Los primeros diez casos ocurridos en Toronto fueron tratados los con antibióticos, oseltamivir, y ribavirina iv mas ventilación mecánica en la mitad de los pacientes; murieron tres. (Poutanen y cols 2003). La ribavirina, con pocos efectos adversos, salvo la hemólisis y la arritmia, indicada en el tratamiento de la hepatitis C y otras viriasis por virus ADN y ARN. Se inicia con 400 mg cada 8 h intravenosamente al menos tres días, pasando a 20 mg/kg oral, tres veces al día por vía. El 80 al 90% de los pacientes responde favorablemente a esta terapia pero este porcentaje es similar al de la evolución espontánea, de modo que cada vez se evidencia su falta de utilidad, teniendo en cuenta su elevado precio. Los trabajos publicados adolecen lógicamente de controles por lo que la evolución de los tratados no se puede atribuir al tratamiento. Otro antiviral ensayado ha sido el oseltamivir, 75 mg dos veces al día que emplearon So y cols y Hsu y cols. (2003) pero en algunos casos, comenzaron el décimo día de enfermedad.

Tsang y cols. (2003) en diez pacientes tratados previamente con augmentina, rocefina o con maxipima más un macrólido, la claritromicina o la azitromicina, durante dos a seis días, sin efecto alguno los trataron con 8 mg/kg iv o 1,2 g oral de ribavirina cada 8 horas mas 4 mg/kg de hidrocortisona o 240 a 320 mg diarios de metilprednisolona logran-

do que la fiebre desapareciera mejorando el estado cardiaco, la linfopenia y la trombopenia, en los primeros dos días en algunos pacientes.

Debería ensayarse los antivirales en aerosoles protegiendo adecuadamente al personal.

El tratamiento estándar con corticosteroides se inicia con 30 mg de metilprednisolona iv cada 12 horas, durante 21 días, que luego se aumentó a 1 mg/kg cada 8 h intravenosamente durante cinco días y otros cinco cada 12 horas. También se ha usado a dosis de 500 mg dos veces al día intravenosamente durante dos días para continuar con el régimen estándar de la corticoterapia. Puede administrarse 100 mg cada 6 horas de hidrocortisona, que hacen bajar la fiebre y mejorar las radiografías en uno o dos días; caso de no mejorar se administró la metilprednisolona en bolos y luego prednisolona 0.5 mg/kg dos veces al día 5 días seguida de una dosis diaria de 0.5 mg/kg durante 3 días seguida de 0.25 mg/kg al día durante tres. So y cols. (2003) trataron a 11 varones y a 21 mujeres de 39,6 años de media (SD 13.3), el 13% fumador, uno diabético, otro hipertenso y otro tenía una coronariopatía con ribavirina, respondiendo bien, 17 enfermos al cabo de uno a dos días y 13 requirieron adicionar metilprednisolona que a los once más graves se les administro en bolos. 16 pacientes requirieron oxígeno y cuatro 2 a 5 días de ventilación no invasiva con una presión expiratoria de 8-10 cm de agua.

Los corticoides pueden disminuir la inflamación y la lesión tisular, pero tampoco se ha demostrado utilidad tal vez tal vez por haberse usado dosis bajas y no muy precozmente.

Si se considera necesario se deben drenar las secreciones bronquiales especialmente por fisioterapia. Cuando la pO_2 sea inferior a los 60 mmHg (7,9/kPa), o si la saturación de oxígeno es inferior al 96% o si hay disnea, está indicada la oxigenoterapia mediante mascarilla tipo Venturi o lentillas nasales. Si no se corrige la hipoxemia, debe administrarse oxígeno a mas de 6 litros por minuto con presión positiva continua en la vía aérea o ventilación mecánica incluso intubando a los enfermos. La mitad de los casos que requirieron ventilación asistida de

Hsu y cols. (2003) murieron. Los enfermos con ventilación asistida deben mantener en la UVI con aislamiento estricto. Si hay shock séptico, se deben profundir líquidos y simpaticomiméticos (dopamina y/o dobutamina) Habría que evaluar uso de Ig específica.

El personal asistencial debe estar protegido adecuadamente y de modo muy estricto si establece contacto con el paciente, sus secreciones y excretas y sobre todo si interviene en la ventilación y en la colocación y en el mantenimiento del sistema.

REPERCUSIÓN SOCIAL

El SARS ha tenido un importante impacto social; en primer lugar por los casi ocho mil enfermos, (al 22 de abril 7919, de ellos 5248 en China, 1.718 en Hong Kong y el resto en unos 19 países de 4 continentes) y 639 muertes en Asia y 23 en Canadá.

El SARS paralizó la vida política, social y económica de China; por ej en Pekín se cancelaron un torneo internacional de rugby y dos conciertos de los Rolling Stones. La cifra de negocios vinculada al turismo y al transporte aéreo, disminuyó hasta un ochenta por cien. En Canadá se estimó en junio, que la enfermedad había ocasionado a la industria turística canadiense unas pérdidas de 350 millones de euros.

Las necesarias medidas de prevención y especialmente las del aislamiento, vigilancia y cuarentena suponen como mínimo molestias. El prestigio internacional de China se derrumbó y se considero a sus dirigentes incapaces para controlar la epidemia; numerosos países han suspendido sus vuelos a la capital china y contemplan medidas restrictivas a la entrada de personas, animales y mercancías de procedencia china.

La demora en atender la situación se trató de compensar con medidas drásticas, amenizando las autoridades incluso con años de cárcel, e incluso con la pena de muerte, a quién propagara deliberadamente la enfermedad. Estas sanciones representan para algunas organizaciones de derechos humanos, criminalizar a los enfermos y desatar más pánico.

co. Se tuvo que someter a cuarentena a miles de personas y fueron millones los emigrantes a los que se les prohibió regresar a sus pueblos. Se han cerrado embalses y adoptado normas de desinfección y esterilización de escuelas, mercados, taxis, trenes, centros de ocio, etcétera. Las tradicionales vacaciones del 1 de mayo se suspendieron; los viajes organizados entre provincias se han prohibido; los estudiantes de primaria han disfrutado de varias semanas de vacaciones forzadas; se ha suspendido la entrega de niños en adopción.

Algunos países del golfo Pérsico, con muchos inmigrantes asiáticos, prohibieron la entrada a los naturales de las áreas afectadas. Rusia cerraba su frontera con China en Extremo Oriente. En Europa se adoptaban medidas preventivas y la Unión Europea aceleró la creación de la Agencia Europea de Control de Enfermedades para hacer frente a estas patologías.

Los restaurantes de comida cantonesa de Pekín soltaron a finales de mayo de 2003 a miles de serpientes algunas venenosas, ante el rechazo de los clientes a consumir animales silvestres, que pensaban podrían transmitir el SARS.

Enorme impacto en viajes y turismo. La IATA que agrupa a 277 aerolíneas calculó el 15 de mayo que las compañías aéreas habían perdido 4.000 millones de dólares en vuelos internacionales por el SARS el doble de la que causó la guerra de Irak, estimando la pérdida global en unos 10.000 millones de dólares en el 2003. Se cancelaron numerosos viajes internacionales. El 15 de mayo de 2003 el Consejo Mundial de Viajes y de Turismo calculó en Lisboa que el sector puede perder hasta siete millones de puestos de trabajo por el SARS. El Director General de Turismo de China, anunció el 23 de abril la prohibición de viajes turísticos en grupo a las zonas mas afectadas y la mayoría de las Convenciones internacionales y los eventos deportivos. Se estimó el 14 de mayo de 2003 la pérdida de 2,9 millones de puestos de trabajo en el sector turístico según el “World Travel and Tourism Council” con disminución del 1 al 2,5% del gasto de los turistas. El impacto en el turismo ha sido cinco veces superior al que provocó el atentado a las Torres Gemelas. El SARS impidió que el comer-

cio internacional aumentara el 3 % en 2003 según el informe de la OMC del 23 de abril de 2003. El conjunto de las pérdidas económicas provocadas en el Mundo por la epidemia ascendían el 30 de abril 2003 a 28.000 millones de euros.

Lógicamente las consecuencias han sido mayores en los países afectados. China, ha tenido que dar ayudas, préstamos y rebajas del 30 al 50% en los alquileres para paliar los efectos de la epidemia. Sin embargo según el Renmin Ribao, el comercio de China con Japón, Corea, USA, y la Unión Europea, en el primer cuatrimestre de 2003 aumentó un 35% por cien. La neumonía, en opinión de World Travel Tourism Council puede costar al turismo mundial 2,9 millones de puestos de trabajo. En China se estima una caída del sector del veinticinco por cien, cuando se esperaba crecer el seis por cien.

En algunos momentos se desató el pánico en la población como sucedió a finales de marzo de 2003 en Hong Kong y en otras ciudades afectadas: en mayo y aún en junio miles de personas huyeron de Pekín y se produjeron migraciones poblacionales; el pánico también afectó a los dirigentes y se produjeron huidas de sanitarios de los hospitales. Hacia el 27 de abril 25 trabajadores del hospital municipal de Taipei, (Formosa) escaparon del centro dedicado a la cuarentena de sospechosos y de contactos, a los que la Policía intentó localizar. En varias ciudades chinas, se llegaron a sacrificar a más de diez millones de mascotas por considerar que pudieran vehiculizar al virus.

El miedo era universal; una madrileña alérgica a numerosos alérgenos para cuya prevención portaba mascarilla, al pasar por una acera de Tirso de Molina de Madrid, el día 4 de junio de 2003, atestada de gente, recibió insultos mientras le fueron abriendo paso temerosos de que tuviera SARS. Los habitantes de zonas afectadas especialmente los de Hong Kong encontraban dificultades para encontrar alojamiento en sus viajes; algunos lograban plaza hotelera diciendo que procedían del RU.

Una respuesta a la presencia de la enfermedad fue la negación de su existencia o la de su importancia. La naturaleza humana utiliza mecanismos para evitar la repercusión de las tensiones, de las frustraciones,

de los miedos etc. sobre nuestro yo; uno de ellos, desde luego irracional, que supone una regresión a la infancia, para evitar frustraciones, el pánico etc. es la negación o la minimización del problema, pero esta actitud puede suponer riesgos superiores al problema presente incluso se convierte en un grave peligro para la Humanidad. Esa actitud es más atractiva y fácil a las dictaduras; por ello inicialmente China ocultó el problema y declaraba menos casos de los reales, con las graves consecuencias mencionadas. La ocultación de casos y de la situación, ocultando el problema en lugar de resolverlo llevó a que el ministro de Salud chino, Zhang Wenkang, y el alcalde de Pekín, Meng Xuenong, fueron expulsados del Partido Comunista a la que seguiría su destitución: posteriormente se sancionó y se despidió o se suspendió de empleo a mas de cien funcionarios.

También fueron irracionales, las amenazas de graves castigos; en China se recordó el 15 de mayo, que el Código Penal, castiga con la pena de muerte a quien propague deliberadamente una enfermedad y el Tribunal Supremo del Pueblo declaró que “la difusión intencionada de la enfermedad que ponga en peligro la seguridad pública o provoque graves daños personales, la muerte o grandes pérdidas a la propiedad pública o privada será castigada con penas desde diez años de cárcel hasta la cadena perpetua e incluso la muerte” basándose en la Ley de Enfermedades Infecciosas. Para el Tribunal todo infectado o sospechoso de estarlo que se niegue a ser tratado y transmita el virus no intencionadamente puede ser sentenciado a entre tres y siete años de cárcel. Los funcionarios sanitarios que hayan descuidado su labor y permitan la propagación, se enfrentan hasta tres años de prisión; también se impondrán 15 años de cárcel a quién difundan falsas noticias o alarmas sobre la neumonía o que venda remedios fraudulentos. Singapur procesó a un hombre que violó la cuarentena a la que estaba sometido.

La “Human Rights in China” con sede en Nueva York consideró que esas normas criminalizaban a los enfermos y aumentarían el pánico y a su vez la OMS las consideró contraproducentes y brutales. Tailandia y EEUU, amenazaron con la cárcel a quien violara el aislamiento o la cuarentena.

PREVENCIÓN. MEDIDAS GENERALES.

Saneamiento del ambiente, disminuir la densidad de población en el territorio y en locales, vigilancia de animales salvajes y restringir el consumo de su carne.

VIGILANCIA

La prevención a nivel de naciones alejadas de los sitios en donde existan enfermos debe hacerse básicamente con los viajeros de avión, aplicando el Reglamento Sanitario Internacional, cuya actualización pendiente deberá incluir enfermedades graves de transmisión fundamentalmente aérea como el SARS. Los pasajeros deberían presentar una declaración sobre su estado de salud actual, lugares de procedencia en los anteriores diez días, direcciones de residencia previsible, dándoles una dirección telefónica a la que deben acudir si tienen algún síntoma de los que de les se indiquen en la documentación facilitada. Una buena medida es la toma digital de la temperatura para dedicar mas atención a los que presenten fiebre. (En Hong Kong se empezó a tomar la temperatura a la entrada de todos los pasajeros el 17 de abril de 2003). Sanidad Exterior, competencia del Ministerio de Sanidad y Consumo controla en puertos y aeropuertos a los pasajeros procedentes de las zonas afectadas. El 29 de abril se habían controlado 46 vuelos y a 5.846 pasajeros de aviones y a 37 buques y el 10 de junio se habían inspeccionado 109 vuelos con 16.400 pasajeros y 135 buques. El Ministerio ha presentado además un Protocolo de Actuación en aeropuertos que establece los mecanismos de respuesta ante cualquier contingencia relacionada con la enfermedad.

La vigilancia debe establecerse a las personas que procedan de áreas (no de países) afectadas, para lo que es necesario conocerlas día a día. La vigilancia supone obtener información mediante un sencillo cuestionario a rellenar por los viajeros que procedan de dichas áreas respecto a la presencia de síntomas y proseguirla durante la incubación del proceso. Los pasajeros de aviones procedentes de China, Hong Kong, Vietnam, Singapur, Taiwán y Canadá reciben folletos en varias lenguas con los síntomas del SARS con consejos útiles para resolver

dudas. En Singapur y a partir del 24 de abril en Hong Kong y en Taiwán se comenzó a tomar la temperatura a las personas que intenten entrar o salir mediante sensibles sensores térmicos, sometiendo a vigilancia y a cuarentena a los que presenten fiebre.

Los principales aeropuertos europeos y las compañías aéreas, han establecido la vigilancia para detectar casos entre los pasajeros procedentes de las regiones afectadas. Aunque es posible el contagio por fómites, la viabilidad de los virus es baja por lo que apenas suponen riesgo las mercancías procedentes de países afectados. En cuanto a las mercancías es muy difícil conocer su origen. El Servicio de Correos español adoptó el 28 de abril una serie de medidas para prevenir cualquier contagio derivado de la manipulación de paquetes y envíos procedentes de las zonas afectadas por el SARS, para lo cual pone a disposición de las autoridades aduaneras todos los envíos procedentes de estos países con la correspondiente documentación, los cuales autorizan en su caso la entrada. Correos también ha puesto a disposición de los trabajadores de los centros de intercambio internacional de Barajas (Madrid) y Barcelona, mascarillas y guantes, aunque su uso es voluntario. Tailandia ha impuesto a todos los viajeros procedentes de países de alto riesgo que lleven mascarilla.

Igualmente se debe establecer la vigilancia de los contactos y de los sospechosos de haberlo sido, sin coartar sus movimientos pero observándolos directamente o por medio de teléfono para, si aparecen anomalías, explorarlos detenidamente.

MEDIDAS DE HIGIENE PERSONAL

Se trata de actos y que deben formar parte de los hábitos personales pero que en caso de epidemia de infección respiratoria deben ser mas estrictas. Estas son: Mantener una buena higiene personal, comiendo una dieta correcta, realizar ejercicio, descansar adecuadamente, reducir el estrés y no fumar. Lavarse las manos con agua y jabón, sin que sea necesario usar desinfectantes después de estornudar, toser o limpiarse la nariz Si se suenan, tosen o estornudan deben recoger las posibles gotitas y aerosoles mediante pañuelos de papel que se reco-

gerán en una bolsita de plástico y a seguido se lavaran las manos. Cubrirse la nariz y la boca al estornudar o toser. Ventilar bien los espacios cerrados, evitar la estancia y el paso por lugares con hacinamiento o mal ventilados. No compartir utensilios, ropas, sábanas, toallas etc. Limpiar y desinfectar las tablas de los retretes. Caso necesario utilizar mascarillas, gafa con cierre periocular y en su caso guantes. Si aparecen síntomas respiratorios, acudir a la asistencia médica rápidamente.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIRUS Y DE SUS RESERVORIOS.

En los países sin zonas afectadas se deben restringir los viajes a zonas afectadas que son aquellas claramente delimitadas, en las que se ha producido transmisión local. Aconsejable que se suspendan o aplacen los viajes prescindibles, teniendo en cuenta que las consecuencias económicas y sociales de esta medida pueden ser enormes. La OMS aconsejó el 2 de abril, evitar, salvo que sea estrictamente necesario, viajar a Hong Kong y a la provincia china de Guangdong. El Gobierno americano recomendó el 31 de marzo de 2003 a los estadounidenses postergar sus viajes a toda China, Hong Kong, Singapur y Vietnam. El Ministerio de Sanidad español recomendó el 28 de abril no viajar a las provincias chinas de Guangdong, Shanxi, al territorio de Hong Kong, a Taiwán, Hanoi (Vietnam), Singapur y a Toronto (Canadá). Malasia ha suspendido la emisión de visados a turistas de China. A finales de marzo se impidió entrar en Bamako (Malí) a 27 ciudadanos chinos. La restricción puede hacerse estableciendo requisitos para autorizar el viaje y especialmente el de regreso. La restricción debe establecerse dentro de las áreas afectadas, disminuyendo o suprimiendo los desplazamientos de la periferia de las ciudades al interior de las mismas. Se van a instalar en los aeropuertos arcos detectores de temperatura entre ellos en España sensores que detectan radiaciones infrarrojas que pasan junto con imagen del pasajero a un ordenador. Debe informarse a las personas (incluido el personal del vehículo que los transporta) que tengan que desplazarse a un área afectada antes de salir. Las Autoridades sanitarias españolas remitieron a AENA, a los aeropuertos y a las compañías aéreas una guía sobre las medidas de vigilancia y control

a adoptar. Incluso la Dirección General de Asuntos Sociales del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales preparó un documento para los que preveían viajar a alguna zona afectada para adoptar niños extranjeros.

DESINFECCIÓN DE SITIOS PÚBLICOS.

Medida menos efectiva que práctica pero puede contribuir a tranquilizar a la población incluso a los políticos. El 29 de abril se desinfectaron en Singapur los 80 mercados y 13 centros de alimentos. En la pandemia de gripe de 1918 se roció con un “desinfectante” los tranvías de Madrid con conciencia de los sanitarios de su escasa utilidad. Indonesia prohibió el 2 de abril escupir en lugares públicos, conducta que debe formar parte de las normas sociales habituales. La policía Indonesia impuso fuertes multas a quienes escupían en público. La fábrica japonesa Bandai que produce en Hong Kong, el 90% de su producción de juguetes los desinfecta antes de exportarlos a Japón.

INFORMACIÓN A LA POBLACIÓN.

La población no debe ser sujeto pasivo de las medidas a adoptar; para ello se le debe informar verazmente de la situación, de las características de la enfermedad especialmente el mecanismo de transmisión y debe conocer los síntomas iniciales y de su difusión, así como las medidas que debe adoptar entre ellas la de acudir, sin alarma a los centros sanitarios. Esta obligación ética debe ser mas estricta en el caso del personal sanitario. La rápida diseminación inicial del SARS se debió a la irresponsabilidad de la Dictadura comunista china que ocultó primero y luego maquilló las cifras tanto a la población como a la OMS. El titular de la revista “Far Eastern Economic Review” titulaba así un artículo el 6 de abril “El virus de China: como el silencio de Beijing puede matarte”. La información debe contener los síntomas y medidas de prevención personal. Heymann, experto de la OMS, cree que si China hubiera informado adecuadamente el brote de noviembre de 2002, se hubiera controlado fácilmente y la enfermedad sin que hubiera pasado a otros países.

MEDIDAS A TOMAR CON LOS ENFERMOS, CON LOS SOSPECHOSOS Y CON LOS CONTACTOS.

Al atender en cualquier eslabón asistencial a los pacientes cuyos síntomas sugieran un SRAS y especialmente si tienen antecedentes como viajes a lugares con la enfermedad, deben ser evacuados inmediatamente al hospital señalado a este fin. Las personas que se relacionen con enfermos deben protegerse con bata, mascarilla y guantes que reducen la transmisión. En el hospital se completará la historia y se realizará radiografía de tórax y hemograma y si la sospecha se mantiene se tomarán muestras de secreciones respiratorias por personal entrenado y protegido enviándolas al laboratorio de referencia (En España el Instituto Carlos III que dispone de las técnicas diagnósticas para identificar el agente causal de la enfermedad).

INFORMACIÓN A LA POBLACIÓN EN LAS AREAS AFECTADAS

De modo semejante a la que hemos dicho se debe dar a ciudadanos de países no afectados, debe hacerse mas intensa y extensamente a los de los países afectados dándoles veraz, información de la situación y las actividades que deben efectuar para su protección y la de los demás. En Hong Kong se avisó y se reiteró el 15 de abril urgiendo a las personas con síntomas para que acudieran a la asistencia médica.

AISLAMIENTO.

La medida clásica para la protección contra las enfermedades contagiosas es aislar a los enfermos. A la Escuela de Salerno pertenece esta máxima: "Hoec tria tubificam tollum adverbia pestem: mox, longé, yardé, cede, recede, veni". Del periodo de contagiosidad, depende la duración del aislamiento. La posibilidad de recaídas alarga el aislamiento. En muchas enfermedades el aislamiento debe ser inmediato a la sospecha y el diagnóstico debe ser precoz. Como el aislamiento se hace una vez diagnosticado el enfermo, es importante conocer el lapso entre la aparición de los primeros síntomas y el ingreso en un Hospital, pues cuanto más largo sea, mayor es el riesgo de que se disemine la enfermedad y de que se retrase el tratamiento. El Dr. Jianliu de Cantón,

estuvo seis días con síntomas, antes de ingresar. Los 20 pacientes de Hsu y cols (2003), previamente sanos, salvo uno que tenía diabetes mellitus e insuficiencia renal, otro que tuvo asma infantil, y un tercero era fumador ingresaron a los 3 a 5 días de haber aparecido los síntomas, siendo lógicamente este tiempo algo mayor al comienzo de la epidemia. El aislamiento debidamente aplicado evita o en todo caso minimiza la diseminación de la enfermedad, especialmente en el personal asistencial y en sus familiares. So y cols (2003) aislaron a sus pacientes con SARS sospechoso o probable y a los convalecientes en habitaciones para 6 personas sin permitir visitas, haciendo funcionar el aire acondicionado a un ritmo de 10 a 12 cambios a la hora, mas dos extractores para que existiera una presión negativa dotado de filtros de alta eficiencia.

En la epidemia asiática Pekín había habilitado dos hoteles céntricos en Pekín para el aislamiento de los enfermos, y tenía previsto el 3 de mayo requisar hoteles, albergues y manicomios para convertirlos en hospitales para tratar a pacientes con SARS. China ya dispone de 24 hospitales dedicados exclusivamente a combatir la epidemia, entre los que se encuentra el centro especial para aislamiento de enfermos, construido en sólo una semana a 30 kilómetros de la ciudad. El alcalde en funciones de Pekín, Wang Qishan, reconoció que no había suficientes médicos para combatir la epidemia. Siguiendo los consejos de la organización Mundial de la Salud (OMS), las autoridades también han solicitado partidas de mascarillas y desinfectantes al resto de los gobiernos provinciales, debido a problemas en la cadena de suministros. En un intento de evitar un éxodo masivo de universitarios, el Departamento de Educación de la capital ha aconsejado a los estudiantes que permanezcan en los campus «por su propia seguridad». «Los universitarios deberían permanecer en los dormitorios y estudiar».

Las medidas de aislamiento, como las de cuarentena, perturban son enormemente a los afectados si no están profundamente enfermos, por lo que se les debe informar claramente por su responsabilidad moral; los castigos con los que amenazó el Gobierno chino pueden hacer que los sospechosos no vayan a los hospitales.

La adopción de medidas estrictas de control entre ellas el uso de mascarillas N95, gorro guantes y lavado de manos antes y después de establecer contacto con el paciente, aunque no se ha determinado cual de estas medidas es la más efectiva para evitar la transmisión.

La CDC publicó en abril de 2003 una Guía temporal de precauciones para el control de la infección en pacientes que pueden tener el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y personas con las que tienen un contacto cercano en el hogar:

1. Los pacientes de SRAS deben limitar el contacto con otras personas fuera del hogar y no deben ir a trabajar ni asistir a la escuela ni a guarderías o ir a sitios públicos hasta 10 días después de que haya pasado la fiebre, con tal que no haya síntomas respiratorios o estén mejorando. Durante este tiempo, se deben utilizar las precauciones para el control de la infección, descritas abajo, a fin de minimizar el potencial de transmisión de la enfermedad.
2. Todos los miembros de un hogar donde haya un paciente con SRAS deben seguir cuidadosamente las recomendaciones para la higiene de las manos (p. ej. lavarse las manos frecuentemente o utilizar lociones para las manos a base de alcohol), en particular, después de haber estado en contacto con fluidos del cuerpo (p. ej. secreciones respiratorias, orina o excrementos).
3. Se debe considerar el uso de guantes desechables para cualquier contacto directo con los fluidos del cuerpo de un paciente con SRAS. Sin embargo, los guantes no rempazan una higiene adecuada de las manos. Inmediatamente después de las actividades que involucren contacto con los fluidos del cuerpo, los guantes deben ser retirados y desechados y deben limpiarse las manos. Los guantes nunca deben ser lavados o reutilizados.
4. Se debe recomendar a todos los pacientes con SRAS que se cubran boca y nariz con toallitas de papel cuando tosan o estornuden. Si es posible, un paciente con SRAS debe utilizar una máscara quirúrgica durante el contacto cercano con personas que no estén infectadas para

prevenir la propagación de las gotitas infectadas. Si el paciente no puede utilizar una mascarilla quirúrgica, los miembros del hogar deben utilizarla cuando estén en contacto cercano con el paciente.

5. Debe evitarse el compartir utensilios para comer, toallas y ropa de cama entre el paciente con SRAS y otras personas, aunque esos artículos pueden ser utilizados una vez que hayan sido lavados (por ejemplo, lavándolos con jabón y agua caliente). Las superficies en el ambiente infectadas con fluidos corporales deben limpiarse con un desinfectante casero siguiendo las recomendaciones del fabricante; deben utilizarse guantes al realizar esta actividad.

6. Los desechos de la casa infectados con fluidos corporales de pacientes con SRAS, entre ellos las toallitas de papel y las máscaras quirúrgicas, pueden echarse a la basura como cualquier otro tipo de desecho.

7. Los miembros de la casa u otras personas que hayan estado en contacto cercano con pacientes con SRAS deben ser monitoreados activamente por el departamento de salud local para detectar la enfermedad.

8. Los miembros del hogar u otras personas que hayan estado en contacto cercano con los pacientes de SRAS deben estar atentos a fin de detectar la presencia de síntomas respiratorios o de fiebre y, si se llegan a presentar, deben buscar una evaluación médica. Antes de la evaluación se debe informar a los proveedores de atención médica que la persona ha estado en contacto cercano con un paciente con SRAS para que se puedan tomar las precauciones necesarias para evitar el contagio a otras personas.

Los miembros de la casa u otras personas en contacto cercano que tengan síntomas de SRAS deben seguir las mismas precauciones recomendadas para los pacientes con esta enfermedad.

9. En este momento, si no hay fiebre o síntomas respiratorios, los miembros de la casa u otras personas que hayan estado en contacto cercano con pacientes con SRAS no necesitan limitar sus actividades fuera de la casa.

Para más información, visite www.cdc.gov/ncidod/sars o llame a la línea de ayuda de los CDC para información al público al (888) 246-2857 (español), (888) 246-2675 (inglés), ó (866) 874-2646 (TTY).

CUARENTENA.

Tradicionalmente la cuarentena se aplicaba a personas sanas procedentes de áreas “sucias”. La cuarentena se establece para los contactos con enfermos manteniéndolos separados durante la duración máxima de la incubación de la enfermedad que en el caso del SARS son diez días, del resto de las personas. La cuarentena puede ser domiciliaria, cuando la probabilidad de estar contagiado es baja o son muchos los sospechosos. Las personas que ocupen un mismo lugar, dormitorio, sala etc, deben ser considerados como una unidad, sin introducir nuevos sospechosos, hasta que no quede vacía el área de la cuarentena, pues las personas que entraran en ellos pueden contagiar a los que estaban en cuarentena. Esto se debe tener en cuenta y establecer dentro de los lazaretos distintos locales con diverso tamaño, para regular las cuarentenas. Cuando los contactos de alto riesgo, son escasos se pueden mantener en cuarentena en áreas específicas de los Hospitales o en Lazaretos adecuados. En ellos la observación por parte de personal protegido permite hacer el diagnóstico precoz de los casos que pasarán en caso positivo a las unidades de aislamiento.

Vietnam sometió a 2.400 estudiantes, que regresaban de Pekín, durante la epidemia de SARS.

Hay que tener en cuenta que el volumen de viajeros internacionales es enorme y en aumento. España por ej recibe al año 45 millones de turistas y viajan al extranjero 13 millones de españoles al año. A finales de abril se habían habilitado barracones militares cerca de Paipeu para la cuarentena y se mantuvo a 10.094 personas en cuarentena domiciliaria en las que se colocaron 2.000 cámaras de video para comprobar el cumplimiento de las medidas. Beijing mantenía el 30 de abril a 18.068 personas en cuarentena. Singapur comprobó que muchas personas a las que se había ordenado cuarentena domiciliaria no la cumplían y para evitarlo a partir del 22 de abril los singapurenses que no cum-

plieran la cuarentena deberán llevar pulseras electrónicas para su localización permanente. El 11 de junio de 2003 las autoridades sanitarias canadienses ordenaron la cuarentena doméstica de más de mil personas que habían visitado entre el 22 de mayo y el 9 de junio, a pacientes de dos clínicas de diálisis de las ciudades de Wihthby y Oshawa, en las que habían aparecido doce casos probables. La cuarentena puede establecerse para los habitantes de inmuebles, incluso de complejos en los que haya habido más de diez casos, a los que hay que atender en todas sus necesidades. En Hong Kong se estableció la cuarentena al complejo de apartamentos Amoy Gardens, en el que se habían producido un brote en grupo de unas 300 personas, pero cuando el 30 de marzo se decidió hacerlo, llevándolos a un campamento en el campo, ya se habían escapado 113 familias. El 31 de marzo se sometió a cuarentena durante 10 días a los residentes de un edificio del complejo "Amoy Gardens" de Hong-Kong en donde se habían producido 300 casos, en campamentos situados en el campo.

Epidemia de Hong Kong en el complejo de "Amoy Gardens" en donde se produjeron 300 casos, el virus se propago por heces diarreicas de un inquilino que llegaron a aguas estancadas, pasando a tuberías y esparcidas por un viejo ventilador (En Hong Kong hubo 1755 casos muriendo 299).

La cuarentena conlleva una suspensión de la libertad por lo que debe estar muy motivada por la necesidad sanitaria y aplicarla con el mínimo de molestias de los cuarentenados. La aplicación de la cuarentena requiere disponer de los medios de aplicarla y de mantenerla; Estados Unidos autorizó el 7 de mayo el uso de la fuerza para detener a los viajeros que presenten síntomas sospechosos del SARS en los aeropuertos.

El 11 de junio, las autoridades sanitarias canadienses ordenaron la cuarentena domiciliaria de más de mil personas que habían visitado en los días anteriores a dos centros de diálisis de la provincia de Ontario por precaución ante un contacto con el virus del SARS. A primeros de mayo se detuvo a un médico chino por haber roto una cuarentena ocasionando más de cien casos en la ciudad nortea de Linhe.

RESTRICCIÓN DE ACTIVIDADES PARA REDUCIR LA PROBABILIDAD DE CONTAGIOS.

Cierre de centros docentes. Pekín con 698 casos, cerró (ABC 23 IV 03) los colegios en los que estudiaban 1,7 millones de estudiantes durante dos semanas. En Hong Kong, las autoridades ordenaron el cierre de los dos mil colegios junto con una serie de precauciones en medio de una verdadera psicosis colectiva.

PROTECCIÓN DEL PERSONAL ASISTENCIAL.

El personal asistencial debe protegerse mediante sistemas barrera como la T4 o la "Air-Mate HEPA Powered Air Purifying Respirator System (3M, MN o los N95, N99, N100 o en su defecto mascarillas quirúrgicas, gafas ajustadas, que impidan la entrada de aerosoles en el ojo, aunque estas mascarillas no protegen de la transmisión por aerosoles. Las mascarillas no deben dejar pasar líquidos y proteger la boca y la nariz de acuerdo con las normas de la OSHA. También se deben llevar gorras, gorras, guantes quirúrgicos y cubrecalzado. La protección respiratoria es imprescindible cuando se aplican respiradores. Los respiradores, mascarillas etc. usados deben considerarse siempre contaminados y por ello manejarlos con sumo cuidado con guantes y con protección total, esterilizándolos antes de su destrucción o reutilización.

Al salir de la habitación de cada enfermo se debe retirar cuidadosamente la mascarilla, evitando producir gotitas y aerosoles, procediendo al lavado de manos.

Si se usan respiradores de goma o los que retienen polvo (PAPR) se deben limpiar y desinfectar las partes reutilizables. Caso de tenerse que usar por varias personas se deben cambiar los filtros destruyendo los usados.

Probablemente la medida más importante que hará el personal sanitario sea la del lavado de manos con agua y jabón o en su defecto con alcohol o con un detergente catiónico después de cada contacto con el enfermo o con sus secreciones directa e indirectamente. Para efec-

tuar autopsias el personal estará protegido totalmente y se aprovechara al máximo el uso de cámaras de televisión.

VACUNAS

Una vez aislado el virus se pensó obtener una vacuna; el que la inmunidad es específica del coronavirus sars, por lo que serían inútiles las vacunas frente a coronavirus animales pero además dada su gran mutabilidad hay que añadir varios antígenos, y como para la gripe, vigilar si aparecen tipos nuevos.

Hay una vacuna contra la bronquitis aviar que tiene una aceptable eficacia. Si se tuvieran vacunas, estas podrían seleccionar las variantes que no fueran eliminadas por la vacuna.

Científicos de la Universidad de Pittsburgh y de los CDC publicaron una posible vacuna obtenida en un adenovirus, al que se le incorporara una secuencia del ARN del SARS, que produjo Anticuerpos en monos estando pendiente de evaluar la presentación de efectos adversos y de excluir la posibilidad de mutar en el vector.

Aunque la incidencia del SARS haya sido relativamente baja, es importante actuar rápida y enérgicamente dada su contagiosidad, relativa letalidad, y la exigencia de tratamiento hospitalario. Las medidas de aislamiento y cuarentena son difíciles, costosas y provocan quebrantos y molestias personales y colectivos, sin olvidar los efectos colaterales derivados del miedo como en su caso, reacciones xenófobas. Las decisiones sanitarias, que tienen obvias repercusiones políticas, deberían ser objeto de ponderación y debate político sereno sin demagogia ni electoralismo.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 78:81-3; 2003.

Anónimo. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome -worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52: 241-6; 2003.

Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 31:347-82; 2000.

Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 287:2391-405; 2002.

Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 186:1330-4; 2002.

CDC. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, IV, 2003.

CDC. Outbreak of severe Acute respiratory Syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:226-8; 2003.

Cheung CY, Poon LL, Lau AS, y cols. Inducción of postinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 360: 1831-37; 2002.

Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM y cols. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003.

Editorial. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 163:1730-54; 2001.

Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 161:158-64; 2001.

Editorial. The surgeon as a risk factor. Determinants of outcome include technical skill, volume of work, and case mix. *British Med J*. 326:831:2003.

Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al. The common cold in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 45:706-11; 1997.

Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 94:954-63; 2000.

Gestal Otero J. Conferencia en el Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas. Santiago de Compostela Junio 2003.

Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syn. cyrial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 9:372-5; 2003.

Heymann DL, Rodier GR. Hotspots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis* :345.53; 2001 an den Hoogen BG, de Jong JC. Groen J, y cols. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7:719-24; 2001.

Hsu LY, Lee CC, Green JA y cols. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Singapore: Clinical CDC 9:nº 6; 2003.

Jackwood y cols. Origin and Evolution of Georgia 98 (GA98), A New Serotype Infectious Bronchitis Virus. *Virus Res.* 80:33-9; 2001.

Lee N, Hui D, Wu A, y cols. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England J of Med* 7-IV-2003.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:241-8; 2003.

Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 154:983-7; 1990.

OMS. Acute respiratory syndrome in China update 3: disease outbreak reported. Geneva: World Health Organization, 2003.

OMS. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SRAS). Geneva: World Health Organization, 2003.

Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, y cols. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361; 2003.

Peiris JSM, Lai ST, Poon UM, y cols. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361: 1319-25; 2003.

Peret TC, Boivin G, Li Y y cols. Caracterización of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 185:1660-3; 2002.

Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 11 IV 2003.

So LK, Lau A, Yam LC, Cheun T. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361:1615-17; 2003.

Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 8:897;2002.

Tsang KW, Pak L, Ho MD, Gaik C. y cols. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England J Med* 25.IV; 2003.

Wentworth DE, Holmes K. Molecular Determinants of Species Specificity in the Coronavirus Receptor Amino-peptidase N (CD13): Influence of N-Linked Glycosylation *J Virol*.75:9741- 9752;2001.

Wenzel RP , Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM Jr. Coronavirus infections in military recruits: three-year study: with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Respir Dis* 109:621-4;1974.

World Health Organization. Summary on major findings in relation to coronavirus by members of the WHO multi-centre collaborative network on SRAS aetiology and diagnosis. Geneva:WHO, 4 April 2003.

Zambon MC. Severe acute respiratory syndrome revisited *BMJ*. 326:831;2003.

Zambon MC, Nicholson KG. Sudden acute respiratory syndrome. *BMJ*. 326:669-70; 2003.

ANEXO

En España el REAL DECRETO 350/2003, de 21 de marzo, (BOE num. 70 de 22 de marzo de 2003) del Ministerio de Sanidad y Consumo, creó una Comisión Interministerial para el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo “La Organización Mundial de la Salud ha emitido recientemente una declaración de alerta sanitaria mundial motivada por la aparición de un brote de síndrome respiratorio agudo severo, inicialmente originado en algunos países asiáticos, como medida de precaución para evitar su propagación. Esta situación hace necesaria la adopción de medidas de carácter nacional con objeto, en primer lugar, de evitar la introducción del brote en el territorio nacional y, eventualmente, establecer los mecanismos precisos ante la aparición de algún caso sospechoso, así como realizar las recomendaciones oportunas a las personas que se dirijan a las zonas afectadas. La diversidad y el carácter multisectorial de las medidas que pueden resultar necesarias, así como la importancia de una actuación coordinada de los ministerios implicados, hacen aconsejable la creación de un órgano colegiado interministerial al que se encomiende el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo. En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, previa aprobación del Ministro de Administraciones Públicas y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 21 de marzo de 2003,

DISPONGO:

Artículo 1. Naturaleza y fines.

Se crea, al amparo de lo dispuesto en el artículo 40 de la Ley 6/1997, de 14 de abril, de Organización y Funcionamiento de la Administración General del Estado, la Comisión Interministerial para el seguimiento del síndrome respiratorio agudo severo, adscrita al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 2. Composición.

1. La comisión estará presidida por la Ministra de Sanidad y Consumo o persona en quien delegue.

2. Serán vocales de la comisión:
 - a - El Delegado del Gobierno para la Extranjería y la Inmigración.
 - b - El Subsecretario de Sanidad y Consumo.
 - c - El Secretario General de Sanidad.
 - d - El Director General de Salud Pública.
 - e - La Directora General de Alta Inspección y Coordinación del Sistema Nacional de Salud.
 - f - Un representante, con rango de Director General, de cada uno de los Ministerios de Asuntos Exteriores, del Interior, de Fomento, de Administraciones Públicas y de Economía.
3. Actuará como secretario, con voz pero sin voto, un funcionario del Ministerio de Sanidad y Consumo designado por la Presidenta de la comisión.
4. Cuando así lo aconseje la naturaleza de los asuntos a tratar, podrán asistir a las reuniones los titulares de otros órganos de la Administración General del Estado, así como aquellas personas cuya presencia pueda considerarse ocasionalmente de interés para el desarrollo de la labor de la comisión.

Artículo 3. Funciones y competencias.

Corresponde a la comisión el seguimiento, la coordinación y, en su caso, la propuesta de las actuaciones oportunas, en el ámbito de competencias de la Administración General del Estado.

En particular, la comisión tendrá las siguientes funciones:

- A - La adopción de los criterios para la vigilancia y control sanitario en frontera, con objeto de evitar la introducción en el territorio nacional del brote del síndrome respiratorio agudo severo.
- B - La coordinación de las actuaciones de vigilancia y control sanitario en frontera.
- C - La adopción de los criterios de actuación ante la eventual aparición de un caso sospechoso en el territorio nacional, así como la coordinación de las actuaciones en este ámbito.

- D - El seguimiento de los casos relacionados con el brote del síndrome respiratorio agudo severo.
- E - La coordinación de la información que deba suministrarse tanto a organismos internacionales como en el nivel nacional.
- F - La coordinación de las actuaciones de la Administración General del Estado con otras Administraciones públicas con competencias en esta materia y la cooperación con ellas.
- G - La evaluación y el seguimiento de las medidas adoptadas.
- H - Cualquier otra actuación relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo que requiera una coordinación de las actuaciones de la Administración General del Estado y, en su caso, de las demás Administraciones públicas competentes.

Artículo 4. Funcionamiento.

La comisión será convocada por su Presidenta, con la frecuencia necesaria para el cumplimiento de sus fines, ajustando su funcionamiento a lo dispuesto en materia de órganos colegiados por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 5. Extinción.

La comisión se extinguirá una vez cumplidos los objetivos que justifiquen su creación.

Disposición adicional única. No incremento del gasto público.

La creación y el funcionamiento de la comisión no generará incremento del gasto público.

Disposición final única. Entrada en vigor el presente real decreto entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, a 21 de marzo de 2003.

JUAN CARLOS REY DE ESPAÑA***La Ministra de Sanidad y Consumo,*
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN**

6937 RESOLUCIÓN de 4 de abril de 2003 (BOE núm.82 de 5 abril de 2003) de la Dirección General de Salud Pública, por la que se adoptan medidas especiales de protección sanitaria en relación con la importación de ciertas mercancías procedentes de las zonas de países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo. El pasado día 15 de marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud notificó una Alerta Sanitaria Mundial ante la aparición de una enfermedad contagiosa de origen vírico, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS). El desarrollo epidemiológico de esta enfermedad, así como su difusión debido al tráfico internacional de viajeros originarios o procedentes de las zonas de los países afectados, ha dado lugar a una serie de medidas preventivas que las autoridades españolas competentes han tomado, en especial en los aeropuertos y puertos españoles.

La evolución de esta enfermedad y las incertidumbres científicas en cuanto a los mecanismos de transmisión son el motivo para tomar medidas especiales de protección sanitaria en la importación de ciertas mercancías procedentes de las zonas afectadas y cuyo control recae en los Servicios de Sanidad Exterior ubicados en las fronteras, atendiendo al principio de cautela sanitaria.

Por tanto, en virtud de lo dispuesto en los artículos 26 y 38 apartados 1 y 2, de la Ley 14/1986, General de Sanidad; en los artículos 142 y 145 del Decreto de 7 de septiembre de 1934 por el que se aprueba el Reglamento Orgánico de Sanidad Exterior; en el artículo 9 del Decreto de 14 de julio de 1950 que aprueba el Reglamento de Sanidad Exterior de Aeronavegación; en el artículo 10 del Real Decreto 1418/1986, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Sanidad Exterior, y en la disposición séptima de la Orden Ministerial de 20 de enero de 1994 así como lo dispuesto en el Reglamento Sanitario Internacional de la Organización Mundial de la Salud de 1969 en sus artículos 46, 47, 48 y 49, resuelve:

Primero.- Cuando se presenten para su importación en el territorio nacional partidas de materias contumaces (trapos, cordeles, ropa o cualquier material textil usados o sus desperdicios) correspondientes a los códigos NC 63.09 y 63.10 de la nomenclatura arancelaria, originarios o procedentes de las zonas de los países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y que se referencian en el apartado cuarto de esta Resolución, los operadores económicos interesados deberán presentar a los Servicios de Sanidad Exterior un Certificado Oficial de Desinfección y Desinsectación emitido por la Autoridad Sanitaria Competente de los países afectados.

Comprobado el certificado anterior, como medida preventiva de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 de la Ley 14/1986 General de Sanidad, los Servicios de Sanidad Exterior inmovilizarán la partida y ordenarán una segunda desinfección por parte de empresas homologadas y utilizando los productos autorizados a tal efecto, con carácter previo a su despacho aduanero.

Segundo.- En el supuesto de que en la importación de las mercancías citadas en el apartado primero no se presente a los Servicios de Sanidad Exterior el Certificado Oficial de Desinfección y Desinsectación emitido por la Autoridad Sanitaria Competente, no se efectuará el despacho aduanero, prohibiéndose la entrada de las mismas en el territorio nacional y se adoptarán las medidas procedentes, llegándose incluso a su destrucción ante un riesgo grave para la salud pública.

Tercero.- Los equipajes personales de los viajeros internacionales sospechosos de padecer el citado Síndrome no podrán introducirse en el territorio nacional sin que previamente sean sometidos a una desinfección por parte de las empresas homologadas y utilizando los productos autorizados a tal efecto.

Cuarto.- Las zonas y países terceros afectados por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo son: China, Hong Kong, Taiwan, Vietnam, Singapur y Canadá (Toronto). La evolución de la enfermedad puede dar origen a un cambio en la relación de zonas y países afectados.

Para la actualización de la misma se dispondrá de dicha información en la Oficina de Atención al Ciudadano de este Departamento o en las Delegaciones y Subdelegaciones de Gobierno.

Quinto.- Dar traslado de esta medida adoptada con carácter urgente a los servicios periféricos de Sanidad Exterior, dependientes orgánicamente de las Áreas de Sanidad de las Delegaciones y Subdelegaciones de Gobierno.

Madrid, 4 de abril de 2003.-

El Director General, José María Martín Moreno.

Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real
Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera
gratitud por su mecenazgo:

CAJA MADRID

————— ○ —————

Farmaindustria

————— ○ —————

Laboratorios Rovi

————— ○ —————

Alcaliber S. A.

Almirall Prodesfarma

Bristol-Myers Squibb, S.L.

Fundación Aventis

Grupo Ferrer Internacional

Industrial Farmacéutica Cantabria

Laboratorios Esteve

Laboratorios Lilly

Laboratorios Menarini

Novartis Farmacéutica

Tedec-Meiji Farma S.A.

————— ○ —————

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

————— ○ —————

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz,
Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona,
Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona,
Toledo y Zaragoza.