

## SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO: VISIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Sonia Tamames Gómez<sup>a</sup>, Fernando Simón Soria<sup>b</sup>, José Javier Castrodeza Sanz<sup>a</sup> y José María Eiros Bouza<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Medicina Preventiva y Salud Pública. HCU de Valladolid

<sup>b</sup> Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

<sup>c</sup> HCU de Valladolid

<sup>d</sup> Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III

### Resumen

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) es una neumonía atípica producida por un coronavirus desconocido hasta principios de 2003, que emergió en forma de epidemia internacional a finales del 2002 afectando a 29 países, con transmisión local principalmente en el sudeste asiático y Canadá. La edad de los casos es ampliamente variable pero con mayor representación de edades medias de la vida, y un gran porcentaje de ellos estuvieron vinculados a transmisión hospitalaria. Su mortalidad global fue próxima al 10%. Una peculiaridad del desarrollo del brote fueron las grandes agregaciones de casos en torno a un caso índice, denominadas Eventos Super-Diseminadores. Tras el control del brote a mediados de 2003, han aparecido algunos casos, ligados muchos de ellos a la manipulación del virus en laboratorios de investigación. Los últimos casos de SARS fueron notificados por China en abril de 2004.

La epidemiología del SARS viene dada por un periodo de incubación de en torno a una semana, y un periodo infeccioso que comienza con posterioridad a los síntomas. Su número de reproducción, en torno a 3, posee una alta heterogeneidad, pero como se ha podido observar, es sensible a las medidas de control utilizadas: el aislamiento de casos y el estudio y cuarentena de contactos.

#### **PALABRAS CLAVE**

Síndrome Respiratorio Agudo Severo, epidemiología, Infecciones por Coronavirus, Virus del SARS.

#### *Correspondencia:*

Sonia Tamames Gómez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Medicina Preventiva y Salud Pública

Avenida Ramón y Cajal s/n. 47005 Valladolid

E-mail: soniatamames@yahoo.es

*Pneuma* 2006; 4: 32-40

### Introducción

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) es una enfermedad vírica emergente que tuvo su origen en la provincia de Guangdong, en China, en noviembre de 2002, aunque no se comunicó a la OMS su existencia hasta febrero de 2003, tras la diseminación a nivel mundial. Hasta julio de 2003 afectó a un total de 8.096 personas en 29 países, en 8 de los cuales se registró transmisión local. Actualmente el virus parece estar confina-

do a los laboratorios que realizan investigaciones sobre él, y que han sido el origen de los últimos casos registrados.

Con esta revisión se pretende integrar y analizar la información disponible sobre la epidemiología del SARS, y evaluar las claves para su control, tanto las que hicieron posible contener el primer brote como las necesarias para impedir que se produzca una re-emergencia.

### Presentación Clínica

Inicialmente la enfermedad se caracteriza por síntomas inespecíficos, entre los que están por orden de frecuencia la fiebre y escalofríos, con síndrome pseudogripal, malestar general, mialgia, tos, cefalea y mareos, y dificultad respiratoria. El porcentaje de pacientes con diarrea varía ampliamente según las series de casos. Alrededor del 75% debutan con linfopenia y aumento de lactato-deshidrogenasa (LDH), y entre un 30 y un 50% tienen además trombocitopenia, leucopenia, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y dímero D elevados, y aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y creatín-fosfoquinasa (CPK).

La radiología de tórax presenta consolidaciones al inicio en casi un 80% de pacientes, y alcanza a la totalidad en algún momento de la enfermedad. Su localización es unilateral focal sólo en la mitad de los casos. No son característicos ni el derrame pleural, ni las linfadenopatías hiliares. En el análisis anatomopatológico en una primera fase se observan edemas con hialina, propios del Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR), y posteriormente una fase organizativa.

El cuadro clínico mejora en las primeras 48 h. Sin embargo, a partir del 7º día se produce una recurrencia de la fiebre y empeoramiento radiológico que coincide con niveles mínimos de linfocitos y aumento de la carga viral en aspirado nasofaríngeo medida por RT-PCR (Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction). La progresión a SDR se asocia fundamentalmente a edad avanzada, patología previa, y LDH elevada. La letalidad depende sobre todo de la edad<sup>1,2,3</sup>.

### Diagnóstico Microbiológico

Los tres métodos básicos de detección directa del SARS-CoV (coronavirus productor del SARS) son el cultivo, la PCR y la microscopía electrónica (MET); y las muestras más apropiadas para estos métodos son el aspirado nasofaríngeo, o el frotis naso u orofaríngeo (tomados en la fase inicial de la enfermedad), y las heces (alrededor del 10º día). Estos métodos son altamente específicos, sin embargo, un resultado negativo no excluye la infección.

La detección de anticuerpos puede hacerse por ELISA (enzimo-inmuno-ensayo) o por IFA (inmunofluorescencia). Esta última detecta habitualmente IgM de forma específica, que aumenta en fase aguda, mientras la IgG permanece elevada después de la resolución de la enfermedad. Los sueros deben ser tomados en fase aguda (antes de 7 días) y en fase convaleciente (pasadas 3-4 semanas)<sup>4</sup>.

### Características Epidemiológicas

#### Definición de Caso

La definición clínica de caso comprende fiebre de 38°C o más, y uno o más de los siguientes síntomas: tos, disnea, dificultad respiratoria; y evidencia radiológica o anatomopatológica de neumonía o SDR; en ausencia de diagnóstico alternativo que explique completamente la clínica.

Caso confirmado por laboratorio es aquel que cumple uno o más de los siguientes criterios diagnósticos: PCR positiva (en dos o más extracciones de RNA), seroconversión por ELISA o IFA (de negativo a positivo o aumento de cuatro veces el título de anticuerpos entre dos sueros tomados en fase aguda y en fase convaleciente), o aislamiento del virus (por cultivo celular y confirmación mediante PCR).

#### Definición de la OMS

Entre noviembre de 2002 y julio de 2003, la OMS formuló definiciones de caso fuertemente apoyadas en criterios epidemiológicos con objeto de garantizar la sensibilidad necesaria ante una enfermedad transmisible grave y la especificidad suficiente para permitir su control sin saturar los servicios sanitarios. La última revisión durante el brote de SARS tiene fecha 1 de mayo de 2003.

Caso Sospechoso: (A) Persona que se presenta a partir del 1 de noviembre de 2002 con historia de (i) fiebre alta (>38°C) y (ii) tos o dificultad respiratoria y (iii) una o más de las siguientes situaciones durante los 10 días previos al debut de los síntomas: haber cuidado de, vivir con, o haber tenido contacto directo con secreciones respiratorias o fluidos corporales de un Caso Sospechoso o Probable de SARS, o historia de viaje o residencia en un área con reciente transmisión local de SARS. (B) Fallecido a partir del 1 de noviembre de 2002 como causa de una enfermedad respiratoria aguda no explicada, para el cual no se ha practicado autopsia, y que cumple el punto (A.iii.), y se reclasificará como Probable si se identifica como parte en una cadena de transmisión.

Caso Probable, cuando cumpliendo la definición de Caso Sospechoso: (A) Presente evidencia radiológica de infiltrados consistentes con neumonía o SDR en la radiografía simple de tórax. (B) Sea positivo para SARS-CoV en uno o más test. (C) Existan en la autopsia hallazgos consistentes con SDR sin otra causa identificable.

Criterios de Exclusión: (A) Cuando un diagnóstico alternativo pueda explicar completamente la clínica. (B) Cuando en la autopsia no exista evidencia anatomopatológica de SDR.

Sin embargo, los conceptos de contacto y de área con reciente transmisión local dejaron de tener utilidad a partir de julio de 2003, al romperse la última cadena de transmisión activa. A partir del 14 de agosto de 2003, se trasladó el énfasis de la vigilancia a la detección e investigación de "alertas de SARS": dos o más trabajadores sanitarios de una misma unidad sanitaria, que cumplan la definición clínica de caso, con debut de síntomas dentro de un periodo de 10 días; o tres o más personas con adquisición nosocomial de enfermedad compatible con la definición clínica de caso, en una misma unidad sanitaria, y con debut de síntomas dentro de un periodo de 10 días. Se establecieron tres áreas definidas como: áreas de potencial re-emergencia a partir de reservorios naturales (vigilancia reforzada de SARS, investigación de "alertas", y estudios sobre infección por SARS-CoV en humanos y animales), áreas de potencial re-emergencia a partir de laboratorios o viajes internacionales (vigilancia reforzada de SARS e investigación de "alertas"), y áreas de bajo riesgo (investigación de "alertas")<sup>4</sup>.

**Desarrollo del Brote**

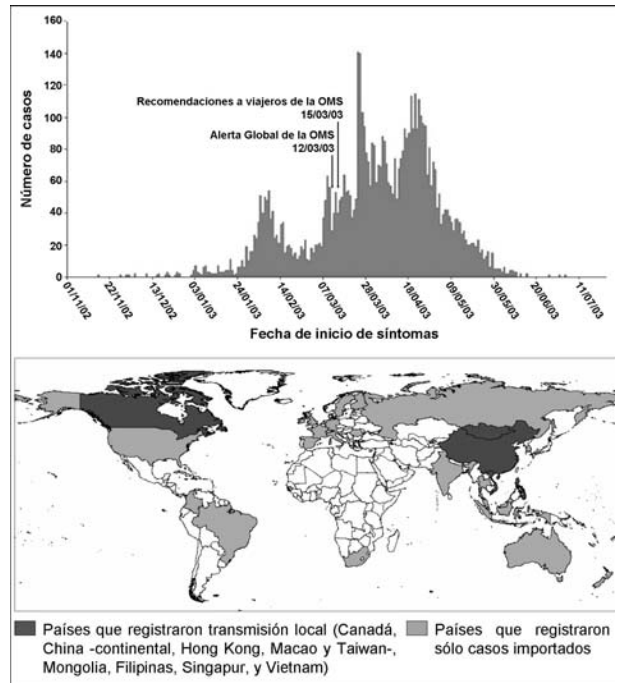
Cronología, distribución geográfica y características de los afectados

La cronología correspondiente al brote de SARS durante la temporada 2002-2003 según datos de la OMS comenzó el 16 de noviembre de 2002 con el primer caso conocido de neumonía atípica en la ciudad de Foshan, provincia de Guangdong, China; pero no fue identificado hasta mucho después (Figura 1).

El 11 de Febrero de 2003 la OMS recibió del Ministerio de Salud de China la notificación de un brote de un síndrome respiratorio agudo con 300 casos y 5 muertes en la provincia de Guangdong. El 12 de febrero se determina su negatividad para virus gripales, y el 14 de febrero se informa de que la clínica es consistente con neumonía atípica.

El 21 de febrero un médico de la ciudad de Guangzhou (provincia de Guangdong) se aloja en el Hotel Metropole de Hong Kong. El 23 de febrero dos huéspedes de este hotel regresan a Toronto con su familia, y el 1 de marzo otro huésped es ingresado en un hospital de Singapur. El 12 de marzo se detecta un brote en 26 trabajadores sanitarios de Hanoi, Vietnam. El mismo día 12 de marzo la OMS emite una alerta mundial sobre una neumonía atípica severa entre personal hospitalario de Hong Kong y Hanoi. El 15 de marzo formula recomendaciones sobre viajes en base a la evidencia de transmisión internacional vía viajes aéreos, además formula la primera definición de Caso Sospechoso y Probable. El 21 de marzo publica una guía de actuación para el alta hospitalaria y el seguimiento de estos pacientes. El 27 de marzo endurece las recomendaciones para viajes internacionales y establece cribado en algunos aeropuertos.

Figura 1. Casos Probables de SARS por fecha de inicio de síntomas a nivel mundial (n=5910), 1 de noviembre de 2002 a 11 de julio de 2003. Distribución Geográfica. Fuente: World Health Organization. Epidemic curves - Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).



El 29 de marzo fallece en Tailandia el Dr. Carlo Urbani, especialista en enfermedades infecciosas de la OMS que identificó los primeros casos en Hanoi.

Las autoridades sanitarias de Hong Kong anuncian el 30 de marzo 213 casos en el complejo residencial de Amoy Gardens. El 2 de abril la OMS recomienda posponer cualquier viaje no esencial a Hong Kong o Guangdong hasta nuevo aviso. China comienza la notificación electrónica de casos y fallecimientos por provincias en todo su territorio el 4 de abril.

El 16 de abril la red de laboratorios de la OMS anuncia que el agente etiológico del SARS es un coronavirus desconocido hasta el momento.

Hanoi, Hong Kong, Singapur y Toronto muestran signos de haber llegado a su pico alrededor del 25 de abril. El 28 de abril Vietnam es el primer país en ser eliminado de las listas de transmisión local de la OMS. El 14 de mayo es eliminado Toronto, donde se detecta un nuevo brote hospitalario el 22 de mayo, y el 26 es incluido de nuevo en la lista de transmisión local.

El 31 de mayo es eliminado de la lista de países con transmisión local Singapur; el 13 de junio, Guangdong, Hebei, Hubei, Mongolia, Jilin, Jiangsu, Shaanxi, Shanxi y Tianjin; el 23 de junio, Hong Kong; el 24 de junio, Beijing;

el 2 de julio, Toronto definitivamente; y el 5 de julio, por último, Taiwán.

Cada región afectada cuenta con ciertas peculiaridades. Canadá experimentó dos fases, ambas vehiculadas inicialmente por brotes nosocomiales en el Área Metropolitana de Toronto (GTA, Greater Toronto Area). Ambos brotes constituyeron Eventos Super-Diseminadores: el primero de ellos supuso el 49,8% de la primera fase en la provincia de Ontario (128 de 257 Casos Sospechosos o Probables); y el segundo, el 62,7% de la segunda fase (74 de 118 Casos Sospechosos o Probables). Otra peculiaridad de Canadá fue el elevado porcentaje de casos en personal sanitario: un 43%, el mayor tras Vietnam con un 57%. La OMS define como «Super-Spreading Event» un evento de transmisión en el que se produce un número de casos secundarios mucho mayor al promedio (=10).

China continental fue el primer país afectado por la enfermedad. En su epidemiología se han identificado dos Eventos Super-Diseminadores, sin embargo lo más característico es que los casos identificados hasta mediados de enero tenían un origen fundamentalmente comunitario y un número elevado tenían relación con cocinas o mercados en que se vendían animales salvajes, y que de aquellos casos investigados hasta el 16 de abril para los que no existía historia de exposición, el 42,8% trabajaban en cocinas. En Hong Kong los sucesos fundamentales fueron los dos Eventos Super-Diseminadores del Hotel Metropole y el complejo residencial Amoy Gardens. En Taiwán, antes del 20 de abril el 78% de los 51 casos registrados eran importados, a partir de ese momento el 89% de los 620 casos restantes fueron nosocomiales.

En Singapur, mientras el 84% de los pacientes no transmitieron la enfermedad, cinco Eventos Super-Diseminadores produjeron el 50% (103 de 206) del total de casos. No se registró transmisión nosocomial posteriormente a la implementación de medidas estrictas de control de infección hospitalaria.

Vietnam sufrió un brote explosivo de ámbito nosocomial (58% trabajadores sanitarios, 13% pacientes y 16% visitantes) en el Hospital Francés de Hanoi, producido por un caso índice importado de Hong Kong. Fue el primer país en controlar la epidemia<sup>4</sup>.

Las principales características de los casos se resumen en la Tabla 1.

#### Eventos especiales

La epidemiología del SARS durante la temporada 2002-2003 estuvo marcada fundamentalmente por lo que se denominó Eventos Super-Diseminadores. Los casos aparecidos con posterioridad a esta epidemia poseen

también unas características merecedoras de un estudio detallado.

Eventos Super-Diseminadores (SSEs, Super-Spread Events).

Hotel Metropole: El 21 de febrero de 2003 un hombre procedente de Guangdong con síntomas de SARS (Figura 2) se alojó en la novena planta del Hotel Metropole de Hong Kong. Este caso fue el origen de la infección en otros 10 huéspedes (casos B-K), 2 miembros de su familia y 4 trabajadores sanitarios del hospital de Hong Kong en que ingresó con fecha 22 de febrero.

Un empresario de 47 años (caso B) procedente del Hotel Metropole llegó a Hanoi (Vietnam) y fue hospitalizado el 23 de febrero con sintomatología respiratoria baja. Este hospital fue origen de la infección para 37 trabajadores sanitarios, que posteriormente generaron un número no definido de casos. Este caso fue trasladado a otro hospital en Hong Kong donde no generó nuevos casos.

Los casos C, D y E están implicados directamente en la transmisión a 34 trabajadores sanitarios y 37 contactos íntimos en Singapur, y a 2 familiares de uno de los trabajadores sanitarios en Alemania. Sólo el caso C fue el origen de 201 casos por constituir en sí mismo un SSE y generar además otros 4 (casos 6 -enfermera del caso 1-, 35 -compañera de habitación del caso 6-, 130 y 127 -visita del caso 130-).

Los casos F y G de regreso en Canadá originaron un nuevo SSE. El caso H fue hospitalizado en un hospital de Hong Kong donde produjo casos en 3 trabajadores sanitarios.

Los casos L y M no tuvieron contacto con el caso A durante su estancia en el Hotel Metropole, sino que al parecer el caso L fue secundario a alguno de los otros huéspedes (como el caso I, también estadounidense) y a su vuelta a los Estados Unidos causó la enfermedad a su esposa (caso M).

El caso J originó el primer clúster detectado en un hospital por el Departamento de Salud de Hong Kong el 11 de marzo de 2003 al producir 99 casos en trabajadores sanitarios.

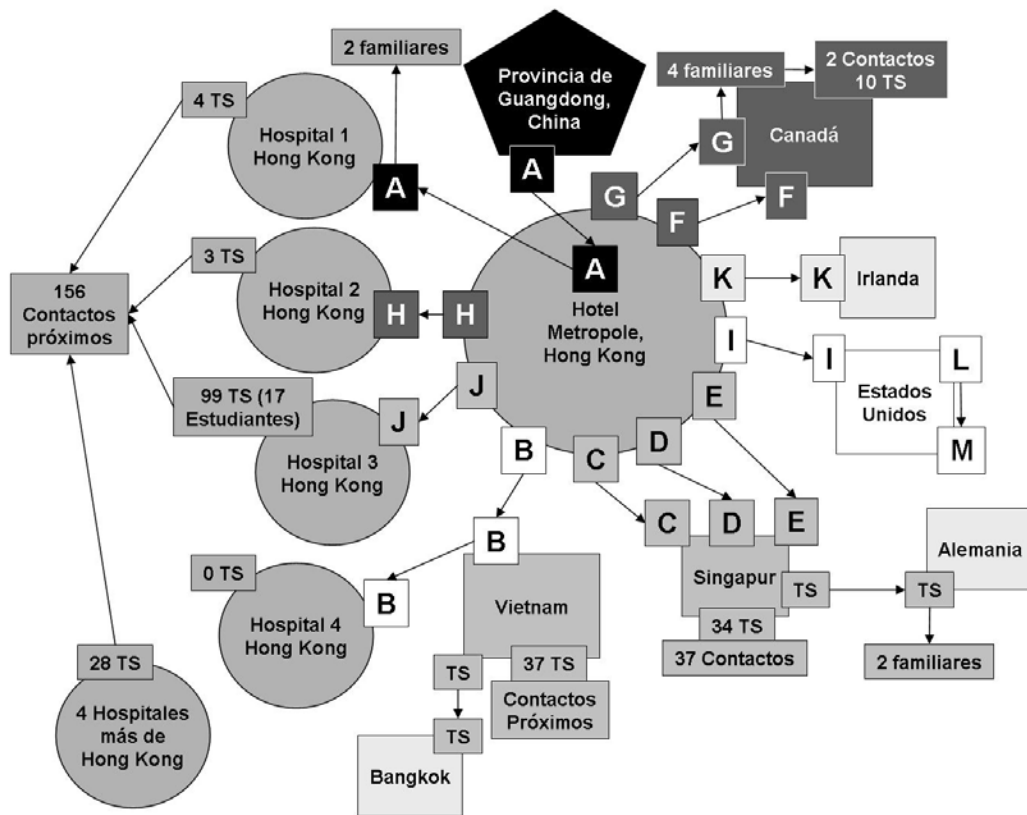
Los trabajadores sanitarios secundarios a 3 de los huéspedes del Hotel Metropole en los hospitales de Hong Kong en que ingresaron, produjeron a su vez 156 casos y éstos fueron el origen de la infección en otros 28 trabajadores sanitarios en 4 hospitales más.

Este gran SSE con fuente en el hotel Metropole fue el responsable de la diseminación del SARS a nivel mundial<sup>5,6</sup>.

Tabla 1. Casos probables de SARS por país afectado con fecha de inicio de síntomas entre el 1/XI/2002 y el 31/VII/2003. Fuente: World Health Organization. Cumulative Number of Reported Probable Cases-Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS).

País, Región	Total	Hombres	Mujeres	Ratio Hombres/Mujeres	Edad: Mediana (rango)	Muertes	Tasa de Mortalidad	Casos Importados (%)	Trabajadores Sanitarios (%)	Inicio de Síntomas Primer Caso Probable	Inicio de Síntomas Último Caso Probable
Alemania	9	5	4	1,25	44 (4-73)	0	0	9 (100)	1 (11)	9-mar-03	6-may-03
Australia	6	2	4	0,50	15 (1-45)	0	0	6 (100)	0 (0)	26-feb-03	1-abr-03
Canadá	251	100	151	0,66	49 (1-98)	43	17	5 (2)	109 (43)	23-feb-03	12-jun-03
China	5327	2607	2674	0,97		349	7		1002 (19)	16-nov-02	3-jun-03
China, Hong Kong	1755	778	977	0,80	40 (0-100)	299	17		386 (22)	15-feb-03	31-may-03
China, Macao	1	1	0	∞	28	0	0	1 (100)	0 (0)	5-may-03	5-may-03
China, Taiwán	346	128	218	0,59	42 (0-93)	37	11	21 (6)	68 (20)	25-feb-03	15-jun-03
Corea del Sur	3	3	0	0,00	40 (20-80)	0	0	3 (100)	0 (0)	25-abr-03	10-may-03
España	1	1	0	∞	33	0	0	1 (100)	0 (0)	26-mar-03	26-mar-03
Estados Unidos	27	14	13	1,08	36 (0-83)	0	0	27 (100)	0 (0)	24-feb-03	13-jul-03
Federación Rusa	1	1	0	0,00	25	0	0		0 (0)	5-may-03	5-may-03
Francia	7	6	1	6,00	49 (26 - 61)	1	14	7 (100)	2 (29)	21-mar-03	3-may-03
Filipinas	14	6	8	0,75	41 (29-73)	2	14	7 (50)	4 (29)	25-feb-03	5-may-03
India	3	3	0	∞	25 (25-30)	0	0	3 (100)	0 (0)	25-abr-03	6-may-03
Indonesia	2	2	0	∞	56 (47-65)	0	0	2 (100)	0 (0)	6-abr-03	17-abr-03
Italia	4	3	1	3,00	30.5 (25-54)	0	0	4 (100)	0 (0)	12-mar-03	20-abr-03
Irlanda	1	1	0	0,00	56	0	0	1 (100)	0 (0)	27-feb-03	27-feb-03
Kuwait	1	0	1		50	0	0	1 (100)	0 (0)	9-abr-03	9-abr-03
Malasia	5	4	1	4,00	30 (26-84)	2	40	5 (100)	0 (0)	14-mar-03	22-abr-03
Mongolia	9	1	8	0,13	32 (17-63)	0	0	8 (89)	0 (0)	31-mar-03	6-may-03
Nueva Zelanda	1	0	1	0,00	67	0	0	1 (100)	0 (0)	20-abr-03	20-abr-03
Reino Unido	4	2	2	1,00	59 (28-74)	0	0	4 (100)	0 (0)	1-mar-03	1-abr-03
Rumania	1	1	0	0,00	52	0	0	1 (100)	0 (0)	19-mar-03	19-mar-03
Singapur	238	77	161	0,48	35 (1-90)	33	14	8 (3)	97 (41)	25-feb-03	5-may-03
Sudáfrica	1	1	0	∞	62	1	100	1 (100)	0 (0)	3-abr-03	3-abr-03
Suecia	5	2	3	0,67	43 (33-55)	0	0	5 (100)	0 (0)	28-mar-03	23-abr-03
Suiza	1	1	0		35	0	0	1 (100)	0 (0)	9-mar-03	9-mar-03
Tailandia	9	4	5	0,80	42 (2-79)	2	22	9 (100)	1 (11)	11-mar-03	27-may-03
Vietnam	63	24	39	0,62	43 (20-76)	5	8	1 (2)	36 (57)	23-feb-03	14-abr-03
<b>TOTAL</b>	<b>8.096</b>					<b>774</b>	<b>9,6</b>				

Figura 2. Cadena epidemiológica del Evento Super-Diseminador del Hotel Metropole de Hong Kong.  
Fuente: CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Síndrome - Worldwide, 2003. MMWR. 2003;52:241-8.



**Amoy Gardens:** El 21 de marzo de 2003 se registró el primer caso de SARS en el complejo residencial de Amoy Gardens. Este brote afectó a 321 personas en 7 edificios. Las curvas epidémicas, tanto de cada edificio por separado como del complejo, muestran inicio de síntomas en una gran mayoría dentro de un periodo de 3 días y un lento descenso posterior del número de casos. No existe una cadena de transmisión definida, sin embargo se han propuesto diversas hipótesis: un sistema de ventilación contaminado, contacto feco-oral por superficies contaminadas, o mascotas, o múridos como vectores<sup>7,8,9</sup>. Todas estas hipótesis se han formulado sobre la base de una exposición a fuente única y posterior transmisión persona a persona.

**Canadá (Clúster 1):** El caso G antes mencionado (que falleció el 5 de marzo), a su regreso a Toronto fue atendido, entre otros, por su hijo. La transmisión desde este caso índice tuvo al menos 6 generaciones, de las que 4 fueron nosocomiales. El resultado fueron 128 casos, 120 de ellos con historia documentada de contacto; de éstos, 100 casos de origen nosocomial (78% del total).

**Canadá (Clúster 2):** El 2 de abril de 2003 un hombre de 96 años, previamente hospitalizado en Toronto por fractura de pelvis, desarrolló fiebre e infiltrados en la radiografía simple de tórax, y posteriormente diarrea. La apa-

rente mejoría respiratoria inicial con antibióticos y la posible etiología bacteriana de su diarrea no hicieron pensar en SARS. A mediados de mayo se había recomendado abandonar las precauciones de aislamiento para pacientes con síntomas respiratorios, salvo para los departamentos de urgencias y cuidados intensivos. Este brote resultó en 74 nuevos casos, de los que el 39,2% fueron pacientes del mismo hospital, el 37,8% trabajadores sanitarios, y el 23% visitantes del hospital.

Casos posteriores al brote 2002-2003

Desde que Taiwán fuera eliminada de las listas de reciente transmisión local de la OMS, el 5 de julio de 2003, se han notificado un total de 15 casos de SARS. De estos 15 casos, 4 se infectaron en laboratorios (Universidad Nacional de Singapur, Instituto de Medicina Preventiva de la Universidad Nacional de la Defensa en Taipei e Instituto Nacional de Virología de Beijing) donde se estaban realizando investigaciones con SARS-CoV, en agosto y diciembre de 2003 y en marzo y abril del 2004. De ellos, sólo una investigadora de 26 años de Beijing produjo casos secundarios, en su madre de 53 años, residente en Anhui, y en una enfermera de 20 años en Beijing. Esta enfermera fue origen de otros cinco casos: su padre de 45 años, su madre de 44, su tía de 32, una médico retirada de 49 años con la que coincidió en la sala de hospitalización y la nuera de ésta, de 23

años. Para el otro investigador de Beijín no parece probable un contagio secundario a su compañera debido al tiempo transcurrido entre el inicio de ambos casos (23 días), sino una segunda contaminación de laboratorio<sup>4</sup>.

El 16 de diciembre de 2003 un productor televisivo de 32 años de Guangzhou desarrolló clínica compatible con SARS y se obtuvo confirmación de laboratorio para SARS-CoV. El origen de este caso es desconocido. Tampoco existe constancia del origen de la infección para otros tres casos ocurridos en Guangzhou con inicio de síntomas el 25 y 31 de diciembre de 2003, y el 7 de enero de 2004 para un empresario de 35 años, una camarera de 20, y un médico de 40, respectivamente. El aislamiento se produjo entre 7 y 10 días tras el debut de los síntomas, sin embargo no se han registrado casos secundarios a éstos.

**Dinámica**

Periodo de Incubación y Periodo Infeccioso

El Periodo de Incubación medio estimado oscila según las series de casos estudiados de 4 a 7,2 días, con un rango de 1 a 14 y se ha estimado que el 95% de los casos desarrollan síntomas dentro de los primeros 12,5 días<sup>1,10</sup>.

El Periodo Infeccioso se puede aproximar, bien por la transmisión secundaria en cada momento, bien por la carga viral excretada asumiendo que ésta es proporcional a la infectividad. Según datos de la OMS en Singapur, al poner en relación el número de casos secundarios con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el aislamiento se observa que es mínimo antes del 5º día, con un pico al 7º-8º día (Figura 3)<sup>4</sup>. Estos datos son coherentes con un modelo de excreción viral en V invertida y pico en el 10º día tras el inicio de los síntomas<sup>3</sup>. Asimismo, el porcentaje de pacientes con RT-PCR positiva, tanto en aspirado nasofaríngeo

como en heces, es máximo entre el 9º y 11º día<sup>11</sup>. La vía de transmisión fundamental parece ser el contacto directo con mucosas de partículas aéreas cargadas con virus y/o a través de la exposición a fómites. También la vía feco-oral podría tener un papel en la transmisión<sup>4</sup>.

Tasa de Letalidad y periodos de debut-hospitalización y hospitalización-alta

Según datos de la OMS la Tasa de Letalidad va del 7 al 27% en países que experimentaron transmisión local. Uno de los factores más determinantes de la mortalidad por SARS es la edad: 13,2% (IC95% (Intervalo de Confianza al 95%): 9,8-16,8) para <60 años frente al 43,3% (IC95% 35,2-52,4) en =60<sup>1,4</sup>.

Valores de LDH elevados en el momento de la hospitalización se asocian igualmente a mayor mortalidad con un OR (Odds Ratio)=2,3 (IC95%: 1,4-3,8) para una elevación de LDH>37% del límite superior. Otros factores asociados son el sexo masculino y la comorbilidad. No se ha visto asociación entre la fecha de debut, ni entre el tiempo transcurrido desde éste hasta la hospitalización, y la probabilidad de muerte por SARS<sup>10</sup>.

Desde la hospitalización hasta el alta por curación pasan una media de 23,5 días, el tiempo hasta el alta por defunción es mayor: 35,9 días de media. Para los =60 años la variabilidad del tiempo hasta el alta por curación es mayor que en los <60, sin embargo, para el tiempo hasta la muerte existe menor variabilidad en pacientes mayores que en jóvenes<sup>1</sup>.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la hospitalización, empleando ésta como una aproximación a la fecha de aislamiento, o entre el comienzo de los síntomas y el aislamiento en sí mismo, disminuye desde valores en torno a una semana hasta los 2-3 días. También disminuye la dispersión de la distribución. Esto sucede principalmente en las primeras semanas de la epidemia<sup>10,12</sup>.

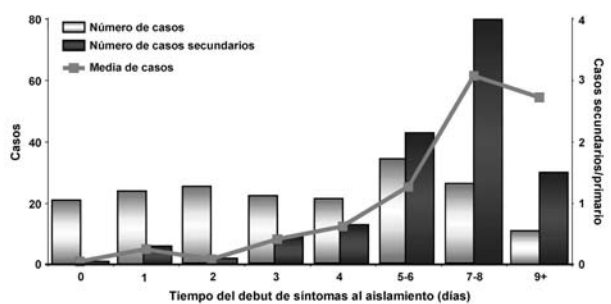
Seroprevalencia en Contactos

Algunos estudios realizados en Singapur y Hong Kong sobre contactos de pacientes con SARS muestran porcentajes de seroprevalencia nulos o muy bajos (0-0,19%) en aquellos completamente asintomáticos. Sin embargo, en los que presentaron clínica inespecífica de rápida resolución sin llegar a cumplir criterios clínicos de SARS este porcentaje asciende aproximadamente al 3%. No se ha notificado transmisión secundaria a partir de estos contactos seropositivos, ni se ha visto excreción de virus por cultivo en muestras de heces tomadas de los mismos<sup>13-16</sup>.

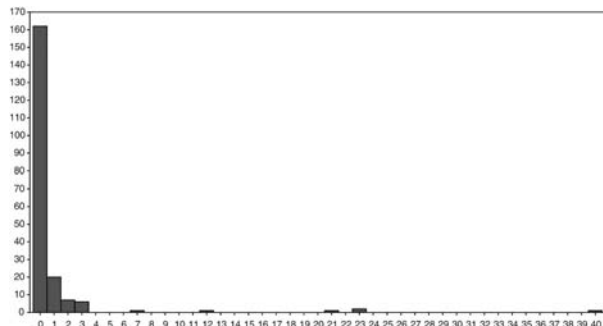
Dinámica de transmisión, Números de Reproducción Básico (R<sub>0</sub>) y Efectivo (R)

El desarrollo de la epidemia en aquellos países que ex-

*Figura 3. Casos secundarios por días hasta el aislamiento del caso primario. Singapur, notificados hasta el 15 de abril de 2003. Fuente: World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response. Severe Acute Respiratory Syndrome. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome. 2003.*



**Figura 4. Número de casos secundarios producidos directamente por un Caso Probable de SARS. Singapur, 25 de febrero a 30 de abril de 2003. Fuente: CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR. 2003;52:405-11.**



perimentaron transmisión local se ajusta a una ocurrencia inicial de casos con una transmisión secundaria muy baja, seguidos de algún SSE que genera un crecimiento exponencial, y posteriormente un descenso lento y más o menos prolongado del número de casos, hasta la extinción.

El número de casos secundarios por caso primario en una población totalmente susceptible se puede expresar por  $R_0$  (número de reproducción básico).  $R_0$  depende del número de contactos de un individuo infectado durante el periodo infeccioso y la probabilidad de transmisión a esos contactos. El número reproductivo efectivo ( $R$ ) considera el nivel de susceptibilidad de la población ( $R=R_0 \cdot \text{proporción de susceptibles}$ ). Se ha estimado que el  $R_0$  del SARS está entre 2,2 y 3,6 en ausencia de medidas de control. Este parámetro se puede modificar alterando el patrón de contactos de los casos. No obstante, la heterogeneidad de  $R$  es especialmente importante para el SARS debido a la presencia de SSEs (Figura 4), tanto es así que para los países con transmisión local que registraron mayor número de casos se conoce al menos un SSE<sup>12</sup>.

Para frenar una epidemia es necesario mantener  $R < 1$  (menos de un caso secundario por cada primario)<sup>17</sup>. El  $R$  disminuye naturalmente a lo largo del brote por disminución de la proporción de susceptibles, pero además se puede intervenir en el descenso mediante las medidas de control que reduzcan el número de contactos y la probabilidad de transmisión a los mismos.

En base a las curvas epidémicas registradas en Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá, se han estimado los  $R_t$  ( $R$  en un tiempo  $t$ ) para diferentes momentos a lo largo del brote. Con la excepción de Canadá, tras la alerta mundial emitida por la OMS el 12 de marzo de 2003, y la subsecuente implementación de medidas de control, los  $R_t$  pasaron de valores en torno a 3 a valores  $< 1$  caso secundario por caso primario.

Mediante simulaciones informáticas se ha estimado el momento de introducción de las medidas de control en el tamaño y la duración de la epidemia. Un retraso de una semana en la aplicación de las medidas de control multiplicaría por 2,6 el número de casos y aumentaría la duración de la epidemia en 4 semanas<sup>18</sup>.

## Discusión

En líneas generales, no parece existir transmisión durante el periodo de incubación de la enfermedad. Incluso en el periodo prodrómico, la transmisión es suficientemente baja como para no permitir la aparición de un brote, sin embargo, en la fase de clínica florida, coincidiendo con la mayor carga viral en secreciones respiratorias, y en ausencia de medidas de control, aumenta la efectividad de la transmisión lo suficiente como para garantizar el crecimiento del número de casos en el tiempo. Esta peculiaridad ha condicionado que la difusión del SARS se haya producido principalmente en el ámbito hospitalario, ya que los pacientes más infectivos son aquellos que requieren mayor atención sanitaria. Acorde con estos datos, los sujetos que presentan serología positiva y síntomas leves no parecen ser infectivos.

Durante el brote ocurrido en el 2002-2003, se puso de manifiesto la importancia de las medidas adoptadas: el tiempo hasta la hospitalización de los casos disminuye a medida que se difunde la información a la población a partir de la alerta mundial de la OMS el 12 de marzo de 2003, el aislamiento de pacientes con síntomas respiratorios disminuye el impacto de la transmisión nosocomial, y el estudio y vigilancia de los contactos ayuda a contener rápidamente los casos secundarios. No obstante, debe tenerse en cuenta que en el periodo de incubación existen valores extremos en el límite superior del rango, que pueden representar una amenaza si se descuidan las medidas demasiado rápido como ocurrió en la segunda fase del brote canadiense.

El hecho de que los últimos casos hayan tenido como origen diversos laboratorios indica que la posibilidad de re-emergencia de la enfermedad está vinculada a este entorno, por lo que se hace especialmente importante garantizar unas instalaciones adecuadas y unas buenas prácticas en los centros donde se realice investigación con SARS-CoV. Los casos ocurridos en el ámbito comunitario de la provincia de Guangdong durante la temporada 2003-2004 sin un antecedente epidemiológico relevante dejan abierta la posibilidad de que sea ésta una fuente potencial de re-emergencia. Sin embargo, no hay evidencias de que exista un reservorio natural del virus, ni de que la ocurrencia de casos siga un patrón estacional: desde enero del año 2004 no se ha registrado ningún caso de origen no filiado. Las actividades pro-



puestas por la OMS con posterioridad a julio del 2003 se centran en la detección y contención de agregaciones de casos en los ámbitos en que ha aparecido el SARS con más énfasis.

Esencialmente, la contención del brote fue posible gracias a medidas básicas de control (aislamiento de casos y cuarentena de contactos) debido a que dichas medidas se instauraron con la suficiente efectividad como para disminuir el número de reproducción básico, a que el periodo infeccioso se presenta dentro del periodo sintomático, y a que no parece existir un reservorio natural de la enfermedad, o al menos, no parece haber transmisión efectiva al hombre.

Las características de los hechos han condicionado que las evidencias sobre la epidemiología del SARS sean para algunos aspectos deficientes, ya que el número de casos desagregado por regiones afectadas puede no ser suficiente para algunos estudios, y una buena caracterización de la población de referencia a riesgo no es posible en aquellos casos sin fuente de exposición conocida. Además, para regiones clave en la emergencia del virus, como China continental, la información es muy escasa.

Por todos estos motivos, aún existen numerosos aspectos por explicar sobre la enfermedad, como cuál fue el origen del SARS-CoV, si existe realmente un reservorio animal, la resistencia del virus en el medio ambiente, cuáles son los determinantes de la efectividad de la transmisión (virulencia del agente, eficacia de la vía y susceptibilidad del huésped, en relación con Eventos Super-Diseminadores), caracterización de vías de transmisión para definir el mínimo aceptable de un aislamiento, y una mejor modelización de su dinámica. Dado que, afortunadamente, no parece probable la re-emergencia, para cubrir estos interrogantes sería necesaria una colaboración internacional.

## Bibliografía

1. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003;361:1761-6.
2. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348:1986-94.
3. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
4. World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response. Severe Acute Respiratory Syndrome. Disponible en Internet: [www.who.int/csr/sars/en](http://www.who.int/csr/sars/en).
5. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. *MMWR*. 2003;52:241-8.
6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. *MMWR*. 2003;52:405-11.
7. Yu IT, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JH, et al. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. *N Engl J Med*. 2004;350:1731-9.
8. Department of Health, Hong Kong Government. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. Main Findings of the Investigation. Disponible en Internet: [www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy-e.pdf](http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy-e.pdf).
9. Ng SK. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak in Amoy Gardens. *Lancet*. 2003;362:570-2.
10. Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IO, Thach TQ, et al. The Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome in the 2003 Hong Kong Epidemic: An Analysis of All 1755 Patients. *Ann Intern Med*. 2004;141:662-73.
11. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip SM, Lo AC, Lau CS, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004;363:1699-700.
12. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science*. 2003;300:1966-70.
13. Ho KY, Singh KS, Habib AG, Ong BK, Lim TK, Ooi EE, et al. Mild Illness Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: Lessons from a prospective Seroepidemiologic study of health care workers in a teaching hospital in Singapore. *J Infect Dis*. 2004;189:642-7.
14. Yu WC, Tsang TH, Tong WL, Ng TK, Lim W, Yeung HC, et al. Prevalence of subclinical infection by the SARS coronavirus among general practitioners in Hong Kong. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:287-90.
15. Leung GM, Chung PH, Tsang T, Lim W, Chan SK, Chau P, et al. SARS-CoV Antibody Prevalence in All Hong Kong Patient Contacts. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1653-6.
16. Ip M, Chan PK, Lee N, Wu A, Ng TK, Chan L, et al. Seroprevalence of Antibody to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus among Health Care Workers in SARS and Non-SARS Medical Wards. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e116-8.
17. Anderson RM, May RM, editors. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford Science Publications. 1991.
18. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol*. 2004;160:509-16.