

SARS: anatomía de una nueva entidad clínica

Ernesto Martínez Buitrago
Internista infectólogo
Profesor Universidad del Valle

Resumen

El síndrome respiratorio agudo y severo (SRAS o SARS por Severe Acute Respiratory Síndrome en inglés) o neumonía atípica, como popularmente es referida en los medios, continúa reportando un número nuevo diario de casos y parece no detenerse a pesar de su curso descendente. Es una nueva entidad clínica infecciosa de gran contagiosidad que se originó en la provincia de Cantón en el sureste chino a mediados de noviembre del 2002 y ha logrado diseminarse por varios continentes rápidamente. Se le reconoce ahora una alta mortalidad, hasta del 50% en mayores de 65 años, con un promedio de 14 a

15%, en adición a sus devastantes deletéreos efectos sociales, económicos y psicológicos en las áreas geográficas de mayor compromiso. Su cuadro clínico inicialmente es indistinguible de otras infecciones comunes en nuestro medio. Se ha reportado un primer "caso probable" en Colombia, importado de Hong Kong, en Mayo 5, lo cual debe incrementar el estado de alerta y afinarse los mecanismos de reacción inmediata para una rápida identificación de la entidad en nuestro territorio que conduzca a un control eficaz. ☉

Infectio 2003; 7(1): 65-75

Cronología de la epidemia

Por primera vez en más de una década, el 12 de Marzo la Organización Mundial de la Salud emite una alerta global acerca de un reporte creciente de casos de la así definida SRAS en el sureste de la China y Hong Kong por los efectos respiratorios graves asociados a esta misteriosa entidad (1). Dicha advertencia resulta de una secuencia rápida de eventos iniciada con los primeros casos descritos, en forma tardía, por el gobierno chino el 1o de Febrero con 305 pacientes y 5 muertos, seguida de reportes en Hong Kong el 21 de Febrero y posteriormente por fuera de las fronteras chinas en Hanoi, Vietnam y Toronto, Canadá para el 11 y 14 de Marzo, respectivamente (Figura 1).

La advertencia es desafortunadamente tardía y consecutivamente se reportan pacientes enfermos con similares características en Singapur, Taiwan, Pekín y en sitios distantes como Irlanda, Estados Unidos, Francia, Eslovenia, Alemania, Tailandia y posteriormente Brasil, Mongolia, India, Filipinas y otros países de varios continentes (1,2).

El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2) de Atlanta en EU y la OMS despliegan grupos multidisciplinarios de investigación a Hong Kong donde surgen el mayor número de casos y

pronto identifican una fuente común de la epidemia en el hotel Metropole de la ciudad. Con ello comenzó a aclararse la nube de misterio. Un profesor proveniente de la provincia de Cantón (Guangdong) en el sureste de la China, fue hospedado el 21 de febrero en dicho hotel con síntomas de SRAS desde seis días antes. Al siguiente día es hospitalizado y fallece 24 horas después. A pesar de la corta estancia en el hotel, se presentan subsecuentemente 12 casos secundarios, 10 de ellos huéspedes del hotel simultáneamente con el caso índice y los restantes dos en contacto directo con estos huéspedes. Lamentablemente, ocho de estos doce pacientes eran viajeros internacionales y fueron los *embajadores de la diseminación del SRAS en Toronto, Canadá (dos casos), Irlanda (uno), Estados Unidos (uno), Singapur (tres) y Vietnam (uno)*. Estos destinos representan desde entonces los sitios geográficos con mayor impacto epidemiológico (Figura 2), con excepción de Irlanda donde no ocurrió ulterior transmisión local. La mayoría de estos casos tempranos en la epidemia buscaron atención médica hospitalaria en momentos en que aún no existía conciencia acerca del origen y transmisibilidad de la enfermedad y causaron un gran número de casos

Acceptado para publicación por *INFECTIO*, Mayo 5 del 2003. Actualizado; Mayo 11, 2003.

FIGURA 1

Cronología de eventos más importantes de la epidemia del SRAS

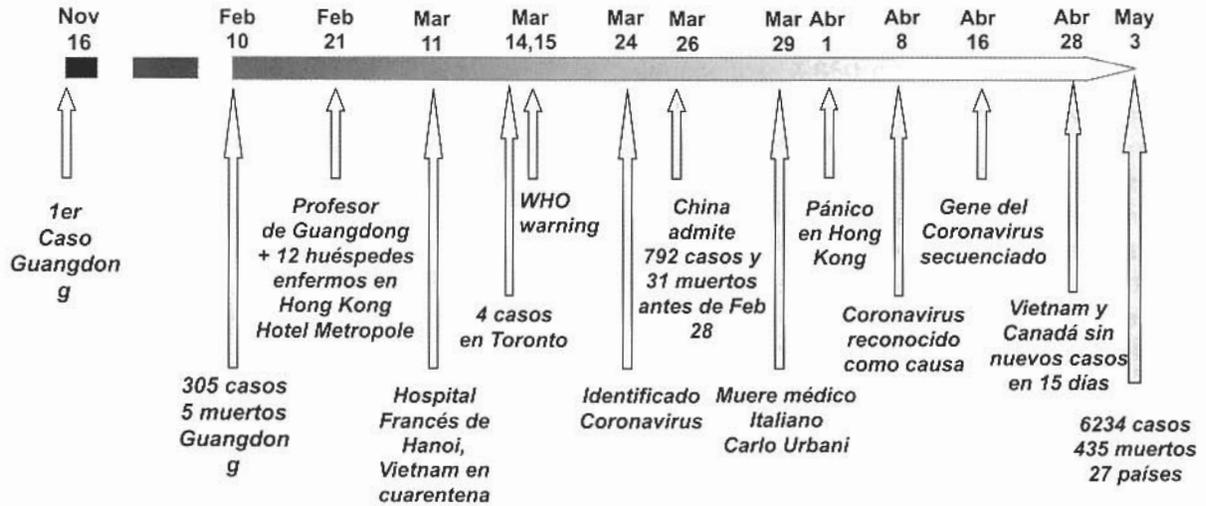
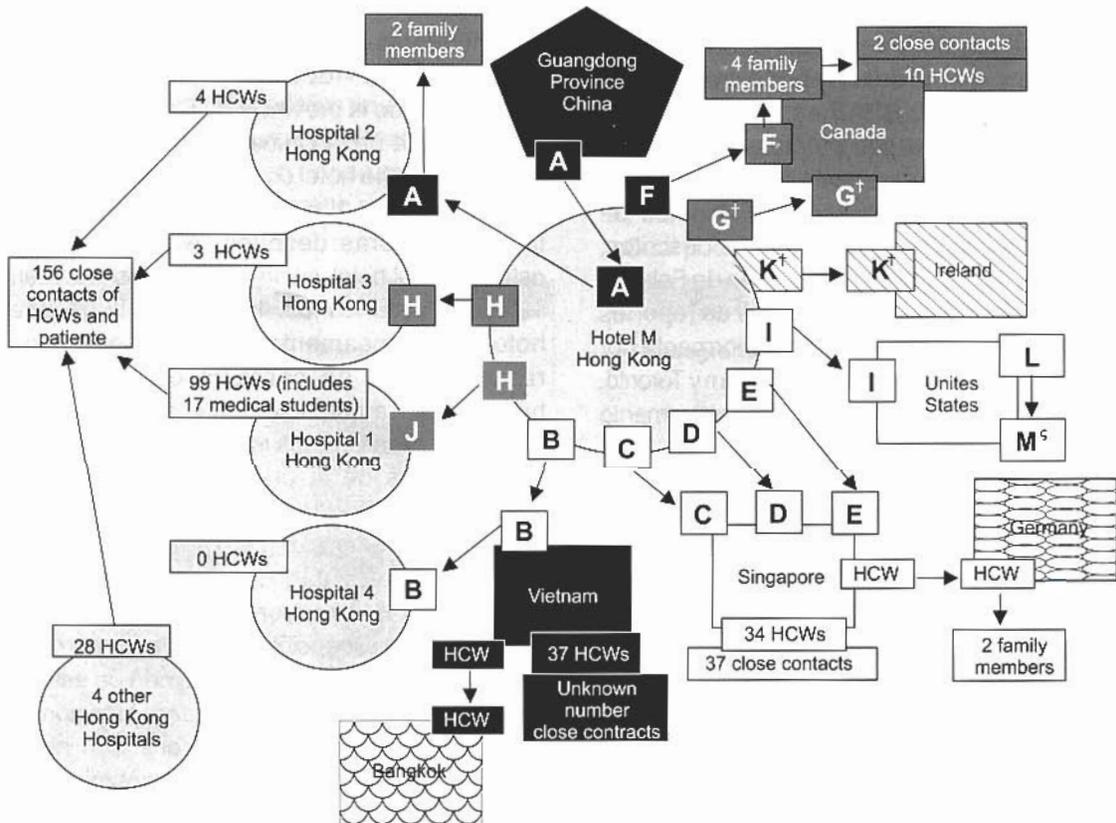
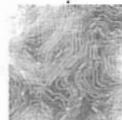


FIGURA 2

Cadena de transmisión del SRAS en huéspedes del hotel Metropole en Hong Kong



Fuente: CDC. Tomado de la referencia 3



secundarios en trabajadores de la salud del sector hospitalario que a su vez sirvieron de diseminadores de la infección en progresión geométrica (3). Actualmente se estima que alrededor del 25% de casos son del sector salud. Para inicios de abril, la infección se propagaba en Hong Kong y la China y crecía el pánico internacional. Entre el 8 y el 15 del mismo mes se publican por primera vez varios artículos en revistas médicas científicas que describen clínica y epidemiológicamente el brote y presentan evidencia sólida de tipo microbiológica y serológica que vincula un nuevo coronavirus de origen animal con la etiología de la neumonía y su genoma es prontamente secuenciado (4-10). Surge entonces evidencia que los primeros casos se remontan a mediados de noviembre del 2002 en la provincia de Cantón y que el gobierno chino intentaba ocultar la magnitud del problema (1). Desde la segunda mitad de abril se nota una disminución gradual en el reporte de casos en varios países como en Vietnam donde la transmisión local de casos ha cesado, logrando como resultado que se retire de la lista de países afectados y con riesgo a viajeros. China continúa siendo el país con mayor número de casos nuevos día a día; pero nuevos países como Bulgaria, Indonesia y Filipinas entran en la lista de casos notificados. España en abril 29 fue uno de los últimos países en unirse a la lista, al escribirse este artículo, con la presencia de un paciente proveniente de China. Hong Kong, mientras que Colombia el 5 de Mayo, a través del viceministro de Salud y Bienestar de la Protección Social, Juan Gonzalo López reportaba un primer caso "probable" en una paciente de 20 años de Cartago, Valle quién se recuperó satisfactoriamente y quién ingresó al país el tres de abril luego de una estancia de nueve meses en Hong Kong. Su cuadro clínico incluyó fiebre, tos, dificultad respiratoria y hallazgos radiológicos de proceso neumónico. No se han reportado contactos cercanos sintomáticos. No se han suministrado más detalles, pero de confirmarse la sospecha, sería el tercer caso en Latinoamérica luego de los dos casos en Brasil reportados para abril 10.

China continental, Taiwan y Singapur continuaban siendo los sitios con mayor número de casos nuevos día a día; sin embargo, la curva epidémica de Hong Kong muestra una tendencia progresiva muy favorable (Figura 3) (1). Con 2227 casos a la fecha y 116 muertes, Pekín ha reemplazado a Hong Kong como la ciudad individual con más casos y una curva epidémica creciente. El número acumulado de casos

mundialmente es, al momento actual, de 7296 casos con 526 muertos (Figura 4 y 5, Tabla 1) (1), y afectando 27 países. En el continente americano sólo se han presentado enfermos del SRAS en Canadá (Toronto), Estados Unidos (principalmente en California, Washington, Nueva York y la Florida, en Brasil dos pacientes (1-2) y, por último, Colombia con un caso.

Información muy preocupante referente a los cálculos estimados de mortalidad (tasa de fatalidad) fueron revelados por la OMS el 7 de mayo. Empleando métodos más confiables y una revisión más detallada y completa de los casos, estimaron que la tasa de fatalidad por SRAS varía de 0 a 50% en función de la edad con un promedio de 14 a 15%. Por grupos etéreos, se estima una mortalidad del 1% para menores de 24 años, 6% para personas de 25 a 44 años, 15% de 45 a 64% y superior al 50% para las personas de 65 años o mayores. Las tasas de fatalidad pueden variar por país o localidad dependiendo del grupo poblacional de mayor compromiso en cada área. Por ejemplo, la tasa de fatalidad de Vietnam fue del 8%, comparativamente más baja que en otras áreas, debido a la proporción importante de pacientes jóvenes del sector salud afectados localmente (1).

El coronavirus del SRAS o Coronavirus Urbani: a pesar de los postulados de Koch

Luego de una asociación inicial con un Metapneumovirus, de la familia de los Polimixoviridae, que no fue repetida ni validada, surgió evidencia de infección por un coronavirus en dos pacientes de Hong Kong y posteriormente en pacientes de varios otros sitios. Artículos publicados on line en The New Journal of Medicine (4-5,9-10) y The Lancet el 4 y el 8 (6-7) de abril presentaron sólida evidencia de la presencia de este nuevo coronavirus para rumanos con hallazgos directos e indirectos en dos series de pacientes. Así, en un grupo de pacientes de seis países diferentes, 15 de 18 pacientes resultaron con PCR positivo para los primers específicos para el coronavirus asociado al SRAS e, incluso, se detectó en cinco pacientes en cultivos celulares y en seis respuesta serológica específica (9). En 50 pacientes del brote en Hong Kong se detectó el coronavirus por métodos serológicos o moleculares (PCR) en 45 de ellos y fue cultivado en dos (6). De mayor relevancia, en ninguna de las dos series se pudo encontrar ninguna evidencia similar de presencia de

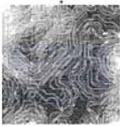
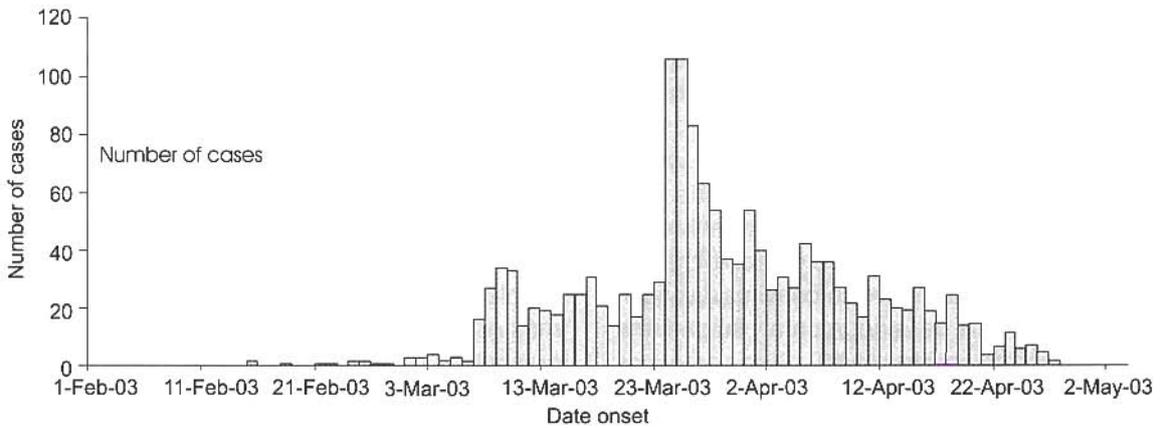


FIGURA 3

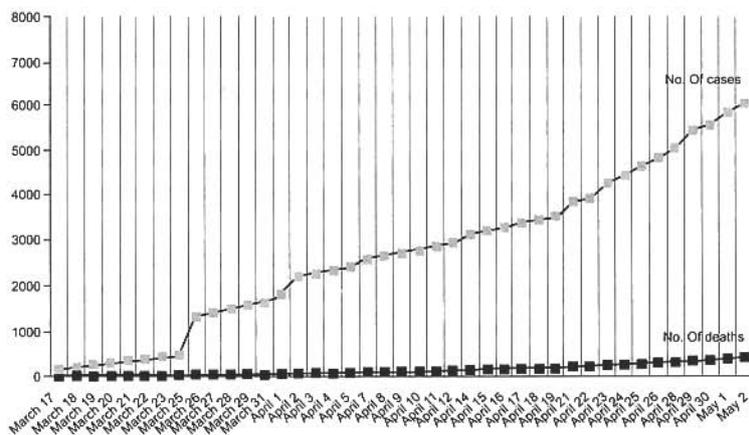
Casos probables de SRAS en la Región Administrativa de Hong Kong, de febrero 1 a mayo 2, 2003. n=1515



Fuente: OMS. Tomado de la referencia 1.

FIGURA 4

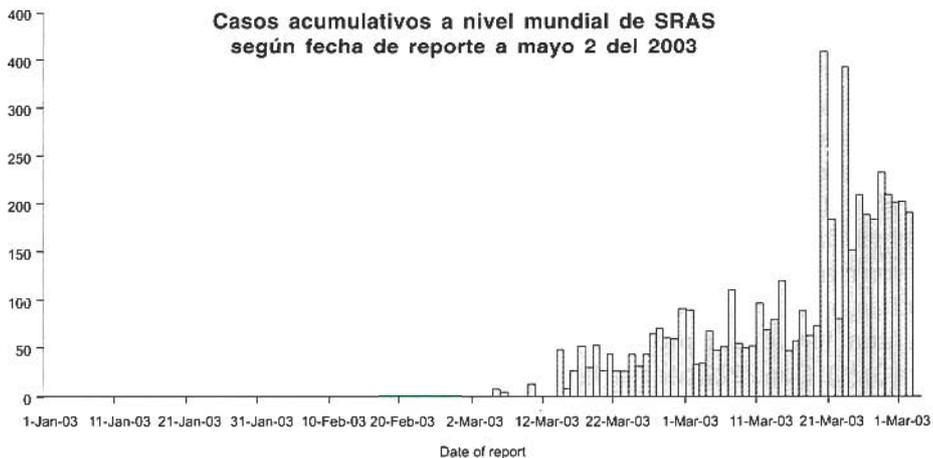
Casos sospechosos, probables y muertes acumuladas de SRAS a mayo 2, 2003



Tomado de N Engl J Med Web Site en www.nejm.org

FIGURA 5

Casos acumulativos a nivel mundial de SRAS según fecha de reporte a mayo 2 del 2003



Fuente: OMS. Tomado de la referencia 1.

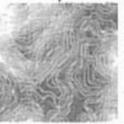


TABLA 1

Casos acumulados totales a nivel mundial, número de muertos
y fechas de último reporte de casos de acuerdo a los sitios de reporte

PAIS	No. ACUMULADO DE CASO	MUERTES	FECHA REPORTE ÚLTIMO CASO
Australia	4	0	Abril 23
Alemania	9	0	Mayo 9
Brasil	2	0	Abril 10
Bulgaria	1	0	Abril 24
Canada	145	22	Mayo 4
Colombia	1	0	Mayo 5
China	4884	235	Mayo 10
China, Hong Kong	1621	179	Abril 30
China, Macao	1	0	Abril 30
China, Taiwan	172	18	Mayo 10
España	1	0	Abril 2
Estados Unidos	64	0	Mayo 10
Filipinas	10	2	Mayo 7
Finlandia	1	0	Mayo 7
Francia	7	0	Mayo 9
Gran Bretaña	6	0	Abril 29
India	1	0	Mayo 5
Indonesia	2	0	Abril 23
Italia	9	0	Abril 29
Kuwait	1	0	Abril 9
Malasia	7	2	Mayo 9
Mongolia	9	0	Mayo 6
Nueva Zelanda	1	0	Abril 30
Polonia	1	0	Mayo 1
Republica de Corea	1	0	Abril 29
Republica de Irlanda	1	0	Marzo 21
Rumania	1	0	Marzo 27
Singapur	205	27	Mayo 9
Suecia	3	0	Abril 18
Suiza	1	0	Marzo 17
Sudáfrica	1	0	Abril 9
Tailandia	7	2	Abril 12
Vietnam	63	5	Abril 14
TOTAL	6234	435	

Fuente: OMS. Tomado con modificaciones de la referencia 1

coronavirus en los pacientes escogidos como controles (6,9-10). De notar también, todos los esfuerzos para identificar por medio de cultivos, serologías o biología molecular microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, bacterias piógenas y virus como influenza A y B, virus sincitial respiratorio, adenovirus, citomegalovirus, arenavirus, enterovirus, metapneumovirus y otros patógenos respiratorios fueron infructuosos. Múltiples esquemas antibióticos fueron tratados en estos pacientes con resultados fallidos (6,9-10). Los antivirales dirigidos a influenza (Oseltamivir) no mostraron mejores resultados y sólo el uso de ribavirin en conjunción con esteroides continúa representando la única alternativa terapéutica específica recomendada. En consecuencia, estos datos se convierten en una

evidencia muy convincente del papel directo causal de este coronavirus en la etiología del SRAS. Los postulados de Koch han sido sólo parcialmente cumplidos sin óbice del peso de la evidencia.

Los coronavirus son viejos patógenos del hombre, conocidos desde 1965 (11). Pertenecen a la familia Coronaviridae que presenta dos géneros patógenos para humanos: Torovirus y Coronavirus. Los cepas de coronavirus humanos previamente asociados a enfermedad son denominadas 229E y OC43 y son virus RNA con envoltura que se recombinan frecuentemente y causan enfermedad usualmente trivial en el hombre, excepto en huéspedes ancianos, debilitados o inmunocomprometidos en quienes causa neumonía severa y en neonatos es causa de enterocolitis necrotizante. Mientras que los coronavirus en animales pueden causar enfermedad

fatal, en humanos causan resfriado común y existe una alta seroprevalencia en la población general (6,10-11). Es igualmente causa de brotes de neumonía en barracas militares. El comportamiento de este nuevo virus en humanos es, ciertamente, diferente, capaz de causar enfermedad severa y muerte en personas sanas.

El nombre de Coronavirus Urbani es propuesto en honor del médico italiano Carlo Urbani, miembro del grupo de investigación del SRAS de la OMS, quién fallece en Hong Kong el 29 de Marzo víctima de los efectos de la epidemia a la que acudió a investigar (9). Este coronavirus tiene una afinidad genómica del 60 con los coronavirus previamente conocidos en humanos, los coronavirus 229E y OC43, pertenecientes al grupo antigénico I. Se identifica mejor con los coronavirus del serogrupo antigénico II, al cual pertenecen varios coronavirus bovinos y murinos de la hepatitis (6,9-10).

Es aún incierto el mecanismo por el cual este coronavirus de origen animal pasó al hombre. Los primeros casos fueron de origen rural en granjas, postulándose la teoría que por libre recombinación entre las diferentes especies de coronavirus en animales mutaron adquiriendo aleatoriamente genes que confirieron infectocontagiosidad y patogenicidad a humanos. Esta es, sin embargo, una hipótesis por confirmar.

Cuadro clínico: espectro impredecible

El virus del SRAS causa enfermedad principalmente en adultos, con pocos casos observados en niños. La principal razón de su fácil diseminación descansa en las características poco específicas de su cuadro clínico. Luego de un período de incubación usual de dos a siete días y un máximo estimado de 10 días, sus primeras manifestaciones son fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias y cefalea, sintomatología que fácilmente distrae en nuestro medio hacia diagnósticos "mundanos" de dengue, influenza y otras virosis (Tabla 2) (4-6). Esto, sin duda, impedirá una precoz detección de casos si se llegara a propagar la enfermedad en Colombia o, en el extremo opuesto, un costoso sobrediagnóstico y pánico consecuente. La cefalea y la fatiga intensa son síntomas muy característicos. Los síntomas prodrómicos virales típicos como rinorrea, estornudadera y odinofagia no son frecuentes (menos del 25%). En igual porcentaje se presenta diarrea y otros síntomas gastrointestinales.

TABLA 2

Síntomas al ingreso de 50 pacientes (6)

Síntomas clínicos	n (%)
Fiebre	50 (100)
Escalofríos	37 (74)
Tos	31 (62)
Mialgias	27 (54)
Malestar	25 (50)
Rinorrea	12 (24)
Odinofagia	10 (20)
Disnea	10 (20)
Anorexia	10 (20)
Diarrea	5 (10)
Cefalea	10 (20)
Mareos	6 (12)

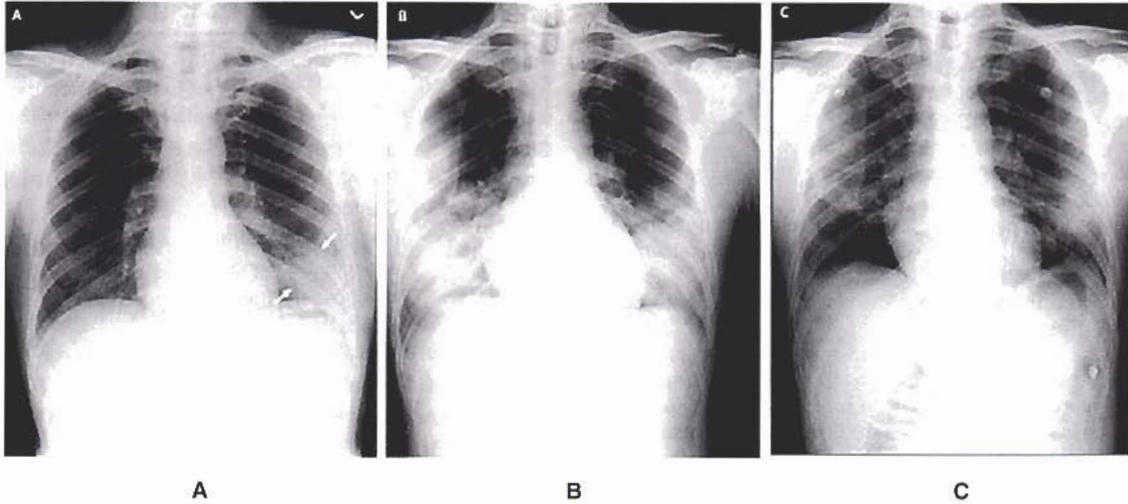
Posteriormente sobrevienen los síntomas respiratorios con tos seca no productiva y, variablemente, progresión a dificultad respiratoria. Del 10 al 20 % de los pacientes requieren soporte en UCI con ventilación mecánica y entre un 4 y 7% fallecen (1,6). Radiológicamente en los casos que cursan con severidad, se observan infiltrados de ocupación alveolar, con condensación local con extensión posterior y progresión contralateral culminando en un síndrome de dificultad respiratoria aguda con imágenes de vidrio esmerilado y fibrosis. Derrames e infiltrados intersticiales no son hallazgos radiológicos frecuentes (Figura 6).

Sólo pocos hallazgos se destacan en los exámenes paraclínicos. Cerca del 70% de los pacientes presentan linfopenia que puede ser severa y condiciona el pronóstico, sin embargo, no se han reportado infecciones oportunistas secundarias. Excepto por hipoalbuminemia observada en cerca del 70% de los pacientes, los otros hallazgos no son constantes y variablemente se han descrito anemia normocítica, trombocitopenia, transaminitis leve a moderada y elevaciones de la creatinina fosfoquinasa (CPK) y de la deshidrogenasa láctica (LDH). En la tabla 3 se describen los factores relacionados con severidad de acuerdo a los estudios observacionales publicados. La edad, el sexo masculino, las comorbilidades previas, la linfopenia severa, un mayor recuento de neutrófilos al ingreso, hiponatremia y el aumento de la LDH determinaron un curso hacia la severidad con requerimiento de traslado a UCI o progresión a muerte. No es posible, sin embargo, discernir puntos de corte que discriminen las categorías de riesgo.



FIGURA 6

Evolución radiológica de un paciente con neumonía por coronavirus.



A. Al ingreso: Neumonía consolidativa basal izquierda. B. Progresión: extensión bilateral. C. Mejoría con aclaración de mayoría de los infiltrados.

TABLA 3

Factores asociados a severidad (6,8,10).
Lista combina resultados de varios reportes

- Edad
- Comorbilidades
- Linfopenia severa
- Incremento en ALT
- Incremento en LDH
- Alto conteo de neutrófilos al ingreso
- Hiponatremia al ingreso
- Demora en iniciar Rivavirina v esteroides

Peiris et al describió un curso bifásico de la enfermedad en una observación prospectiva de 20 pacientes (12). Luego de una favorable respuesta inicial al manejo se presentó a partir de la segunda semana recurrencia de la fiebre en 85.3%, diarrea acuosa en 73.3%, deterioro radiológico en 80% y respiratorio en el 45.3% de los pacientes. 20% progresaron a SDRA a la tercera semana. La carga viral para el coronavirus Urbani tuvo un pico en el día 10 y posteriormente disminuyó, sugiriendo que la explicación de este curso bifásico no es por infección viral persistente sino probablemente de origen inmunológico. La frecuencia de la excreción del virus fue alta durante todo el período de observación (> 80%). La edad e infección crónica por virus de la hepatitis B fueron factores de riesgo asociados con progresión a SDRA.

Es poco lo que se conoce del curso de la enfermedad en niños. El seguimiento de 10 pacientes fue asociado con un curso aparentemente más benigno, sin progresión a falla respiratoria ni requerimiento de soporte ventilatorio. Los más pequeños, menores de 8 años, tuvieron el curso más indolente (13).

Diagnóstico: reto para investigadores y para clínicos

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos paraclínicos confieren muy baja especificidad diagnóstica, por lo que la mayoría de los pacientes han sido categorizados como casos sospechosos y casos probables, con base en las definiciones proporcionadas por la OMS que combinan elementos clínicos y relevantes factores epidemiológicos de exposición (Tabla 4) (1). La más reciente revisión incorporó elementos diagnósticos de laboratorio incluyendo métodos de biología molecular (PCR) y determinación de anticuerpos por IFA ó ELISA.

La transmisión local de casos nuevos, más que el reporte de casos identificados, es el factor a tener en cuenta para catalogar un área o ciudad o país como de riesgo y sujeto a vigilancia. El Contacto cercano es definido como el haber cuidado, vivido o tenido contacto directo con secreciones respiratorias o líquidos corporales de una persona con probable SRAS en los últimos 10 días. Los casos son

clasificados de acuerdo con su presentación inicial pero deben ser reclasificados al final del proceso de enfermedad a la categoría más ajustada.

Caso sospechoso:

1. Persona quien después de noviembre 1 de 2002 se presenta con:
 - Temperatura > 38°C y
 - Tos o dificultad respiratoria y
 - Uno o más de los siguientes en los 10 días previos al inicio de síntomas:
 - Contacto cercano de un caso sospechoso o probable.
 - Historia de viaje a un área con transmisión local reciente de SRAS (Tabla 5).
 - Residir en un área con transmisión local reciente de SRAS (Tabla 5).
2. Persona con una enfermedad respiratoria aguda no aclarada que resultase en muerte después de Noviembre 1, a quien no se le realizó autopsia y uno o más de los siguientes en los 10 días previos al inicio de síntomas:
 - Contacto cercano de un caso sospechoso o probable.
 - Historia de viaje a un área con transmisión local reciente de SRAS (Tabla 5).
 - Residir en un área con transmisión local reciente de SRAS (Tabla 5).

Caso probable:

1. Un caso sospechoso con hallazgos radiológicos de neumonía o SDRA.
2. Un caso sospechoso con resultado positivo en una o más de las pruebas diagnósticas para coronavirus.
2. Un caso sospechoso y hallazgos de autopsia compatible con SDRA sin otra causa identificable

Criterio de exclusión:

Cuando se encuentra una explicación alternativa satisfactoria al cuadro clínico.

Los métodos diagnósticos específicos son aquellos que permitieron a los investigadores establecer una relación causal del coronavirus en la neumonía atípica o SRAS, a saber:

- **Cultivo celular (5-6,9-10):** de baja sensibilidad (siete de los 68 pacientes en conjunto en las dos series, alrededor del 10%) (6,9), los cultivos de frotis faríngeo, rectal, heces o especímenes respiratorios requirieron usualmente varios pasajes o repiques para observarse el efecto citopático principalmente en cultivos de células Vero E6 en cinco a siete días o de rinón de rhesus fetal en dos a cuatro días (Figura 7A).
- **Microscopía electrónica (6,9-10):** hoy por hoy el método más asequible para establecer una hipótesis diagnóstica rápida ante una nueva entidad de origen infeccioso cuando los métodos usuales de cultivos resultan ineficientes, tal como

TABLA 4

**Definiciones de casos según la OMS
Revisión de Mayo 1 del 2003**

País	Áreas o ciudades	Extensión de la transmisión local
Canadá	Toronto	B
China	Pekin*	C
	Cantón*	C
	Región Administrativa especial de Hong Kong*	C
	Mongolia del Interior*	Incierta
	Shanxi*	C
	Tianjin*	Incierta
Filipinas	Manila	B
	Singapur	B
Singapur	Singapur	B
	Taipei*	C
	Provincia de Taiwan*	

TABLA 5

Áreas con transmisión local reciente (últimos 20 días) de SRAS – OMS, Mayo 3, 2003. Fuente: OMS

Patrón A: casos importados de SRAS han causado sólo una generación de casos probables locales de SRAS.

Patrón B: más de una generación de casos probables locales entre contactos directos de casos importados.

Patrón C: patrón de transmisión alta y diferente a los descritos como A y B.

Incierta: insuficiente información para determinar extensión de transmisión.

* La OMS recomienda, como precaución, que todo viaje no esencial a estas áreas, sea pospuesto.

Tablas 4 y 5 son tomadas de la referencia 1.

sucedió con el SRAS. El coronavirus es un virus de difícil aislamiento en cultivos y por ello su identificación no fue fácil ni expedita. El hallazgo de estructuras víricas por ME en los especímenes respiratorios examinados puso sobre la pista a los virus y los esfuerzos fueron encaminados a mejorar su identificación en cultivos y desarrollar así pruebas serológicas y primers para PCR con la secuenciación obtenida del virus (Figuras 8 A,B y 9).

- **Reacción en cadena de Polimerasa (5-6,9-10):** por técnica de transcriptasa reversa-PCR

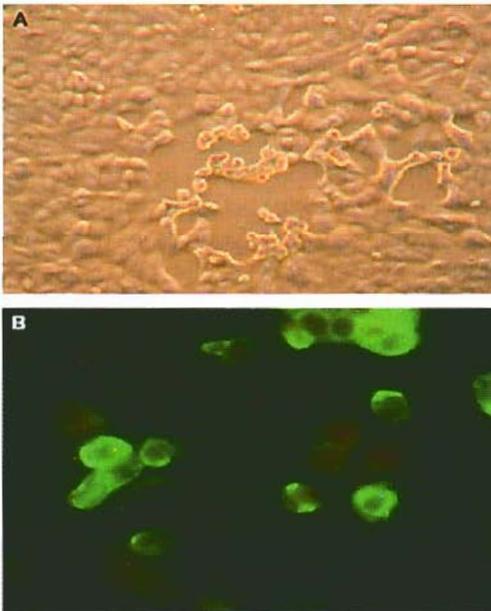


(RT-PCR), se desarrolla como resultado de la secuenciación del virus, permitiendo el diseño de primers dirigidos contra un fragmento del nuevo coronavirus, BNI-1, ha mostrado muy buena sensibilidad, especialmente en los casos probables (80 a 100%) en contraste con los sospechosos (20 a 30%) (10), posiblemente debido al error de selección que representan estos últimos.

- **Determinación de anticuerpos (6,9-10):** por la determinación de IgM por método de fluorescencia indirecta (IFA) (Figura 7B) o de IgG e IgM por ELISA, 35 de 50 pacientes de la serie de Hong Kong, 32 de ellos con documentada seroconversión, tuvieron evidencia serológica de infección por el nuevo coronavirus. De los 15 pacientes con evidencia serológica, todos ellos fueron positivos por Elisa y algunos fallaron reactividad por IFA. Anticuerpos contra Urbani coronavirus (Urbani-CoV) demostraron no reactividad con los coronavirus humanos conocidos, 229E y OC43. El tiempo estimado de aparición de los anticuerpos es de una a dos semanas luego del inicio de los síntomas.

FIGURA 7

A. Efecto citopático del coronavirus en células Vero E6 (X40). B. Tinción positiva para anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (X400)



Fotos tomadas de la referencia 8.

FIGURA 8

Ultraestructura del coronavirus por microscopía electrónica proveniente de cultivos con células Vero E6 (A y B).

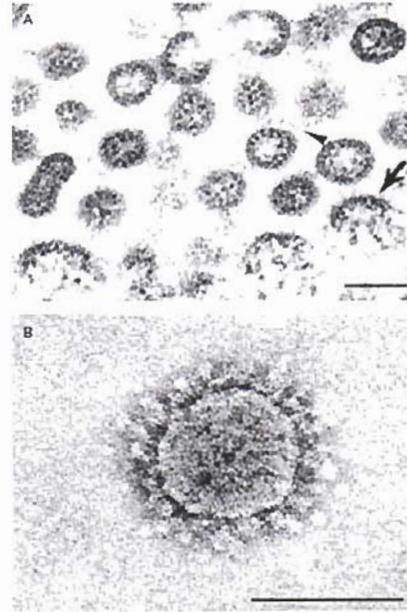


FIGURA 9

Características ultraestructurales de coronavirus aislado en lavado broncoalveolar de un paciente con SRAS. La flecha en A señala las partículas virales que se muestran magnificadas en B en escala de 100:1.

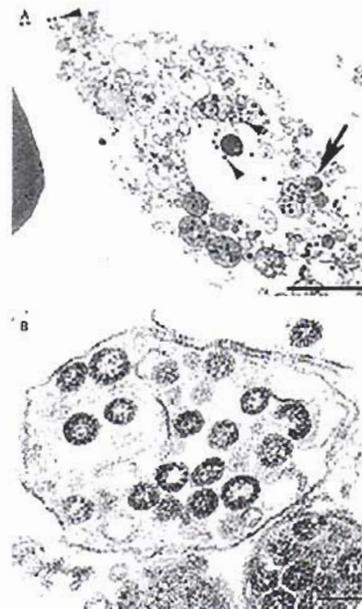


Foto tomada de la referencia 8.



Tratamiento: algunos hechos, otras incertidumbres

La piedra angular del manejo de pacientes con SRAS o neumonía por coronavirus es el adecuado soporte de acuerdo a la severidad de los síntomas. Entre el 10 y el 20% de los pacientes requieren soporte en UCI con ventilación mecánica por progresión a SDRA.

No se conocen antivirales con actividad específica contra los coronavirus, sin embargo y más por la desesperación, la inminente mortalidad en pacientes con enfermedad grave, la falla terapéutica a otros múltiples antibióticos y antivirales y la experiencia limitada en casos de fiebre amarilla y hantavirus se ha empleado en forma casi universal en los pacientes con SRAS la combinación de ribavirina y esteroides, en variadas formas y dosis (4-6,8,12). Este tratamiento combinado resultó en un mejor pronóstico estadísticamente significativo en el grupo de pacientes de Hong Kong (6). En los casos complicados se observó una demora de dos días en promedio en iniciarlos en comparación con quienes tuvieron un curso menos complicado, sugiriendo un beneficio con un uso más precoz que tardío en pacientes hospitalizados con SRAS. Los autores estimaron que la combinación de ribavirina y esteroides se asoció a una menor mortalidad (2%) (6).

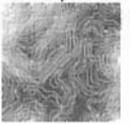
Control y Prevención: necesarios, exitosos pero no fáciles

El control del paciente hospitalizado con neumonía por coronavirus incluye la implementación de precauciones de contacto y transmisión por vía aérea (1,2), además de cohortización del personal paramédico. El coronavirus es un virus altamente contagioso que no sólo se transmite al toser, estornudar, gritar o cantar, sino que hay evidencia indirecta que indica su transmisión por partículas nucleadas suspendidas en el aire permaneciendo viable por varias horas como sucede con tuberculosis o los virus herpes, por lo que la CDC y la OMS recomiendan el uso de mascarillas de alta eficiencia N95 en las instituciones hospitalarias y de no disponerse, la mascarilla común o para uso domiciliario por el paciente o sus contactos. La ubicación del paciente debe ser en una habitación individual y baño no compartido, preferiblemente con presión de aire negativa con 6 a 12 recambios por hora. De no disponerse de dichos cuartos, los pacientes deben ser ubicados en cuartos sin aire acondicionado o éste apagado y con ventanas

abiertas al exterior. Recientes observaciones por investigadores de la OMS han determinado que el virus es estable hasta por 48 horas en superficies plásticas, 24 horas en orina, 48 horas en heces y hasta cuatro días en heces diarreicas (con un pH más bajo y favorable) (1), facilitando su diseminación por contacto directo o indirecto y justificando su aislamiento por contacto concomitantemente con las precauciones de vía aérea. Igualmente, para evitar salpicadura de secreciones en conjuntiva se recomienda el uso de gafas protectoras. Como medida básica de higiene de manos y prevención de diseminación, debe usarse el alcohol glicerinado para todo contacto con estos pacientes, además del obligatorio uso de guantes limpios, bata con mangas largas y polainas. Elementos como fonendoscopios, tensiómetros, electrodos y otros usualmente compartidos entre pacientes deben ser de uso dedicado y exclusivo. Los desinfectantes comunes son activos contra el coronavirus y por lo tanto, son válidas las medidas usuales de desinfección de áreas haciendo énfasis en el esmero en las mismas (1,2).

La experiencia exitosa de control de Toronto (Canadá) y Hanoi (Vietnam) (1), sitios en los que no se han reportado casos nuevos en dos semanas al momento de este escrito, en conjunto con el hecho que no ha sucedido una masiva diseminación de los casos de SRAS a nivel mundial, refuerzan la validez y probablemente la eficacia de las medidas implementadas en muchos países, para impedir el ingreso de casos potenciales a sitios nuevos o contener su diseminación en donde ya se han reportado. Por la inespecificidad de los síntomas, estas medidas resultan frecuentemente en drásticas acciones y causan enormes consecuencias sociales y económicas a las áreas afectadas. China (especialmente Pekín), Hong Kong y Singapur continúan reportando la mayoría de los casos nuevos. En Hong Kong sucedió la gran magnificación y expansión del brote y resultará difícil una contención a corto plazo. Igualmente el gobierno de China fue negligente en el adecuado y oportuno reporte de la verdadera magnitud de su problema, dificultando así grandemente el control de la epidemia en ese país.

Los gobiernos y países aún vírgenes de SRAS deben crear mecanismos de control y vigilancia permanente en puertos aéreos, marítimos y sitios de acceso terrestre para prevenir el ingreso de pacientes sintomáticos provenientes de las zonas de riesgo definidas (y cambiantes) por la OMS (Tabla 5). La presencia de fiebre y tos deberán ser los



síntomas más relevantes para identificar sospechosos, dejando de lado los cuadros típicos virales del tracto respiratorio superior con ausencia de fiebre y con rinorrea, estornudadera, coriza, congestión nasal y carraspera en la garganta. Los síntomas de SRAS se acompañan de quejas sistémicas constitucionales como malestar, mialgias y escalofríos. Este complejo sindrómico debe orientar a las autoridades regulatorias de salud para definir protocolos de identificación de sospechosos y proceder al aislamiento y cuarentena. Se requieren de 10 días de cuarentena para eliminar el estado de contagiosidad.

En Colombia

Las autoridades han encaminado esfuerzos en vigilar el acceso de medios de transporte provenientes de áreas de riesgo. Estas medidas deben incluir el aislamiento de pacientes sintomáticos, la cuarentena de contactos y la desinfección completa de áreas, vehículos y naves de acuerdo a la normatividad internacional. El Ministerio de Protección Social y el Instituto Nacional de Salud han presentado las recomendaciones oficiales, incluyendo una ficha de reporte de casos sospechosos que puede ser consultada en sus respectivas páginas institucionales de internet <http://www.minproteccionsocial.gov.co/NewSite/MseContent/home.asp> y <http://www.ins.gov.co/alertas.htm>

Daily new cases of SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) continue to increase over time without a stop at sight despite of the current decreasing trend. It is a whole new highly contagious clinical entity for humans first presented at the province of Guangdong in the meridian China in the middle of November and rapidly spread through several continents. With a high letality rate, up to 50 % in the elderly and a mean of 14 % to 15 %, has led to a much more overwhelming psychologic, cultural and financial damage in the regions where epidemics is worse. Initial clinical manifestations are not distinguishable from other common infectious diseases. Colombia reported its first imported case from Hong Kong on May 5th reinforcing the need for implementing proper identification, isolation and control measures at all levels.

Referencias

1. **World Health Organization Web Site.** <http://www.who.int/csr/sars/en> - Mayo, 2003.
 2. **Center for Disease Control and Prevention Web Site.** <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/> - Mayo, 2003
 3. **Tsang T, Lai-Yin T, Pak-Yin L, Lee M, Wu JS, Wu YC, Chiang IH, Chen KT,** WHO SARS Investigative Team, Vietnam. CDC SARS Investigative Team, SL Roy SL. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52(12):241-248.
 4. **Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, et al.** A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348.
 5. **Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al.** Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348.
 6. **Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, Nicholls J, Yee WKS, et al.** Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003 Publicado online Abril 8: <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
 7. **Falsey AR, Walsh EE.** Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003. Publicado online Abril 8: <http://image.thelancet.com/extras/03cmt87web.pdf>
 8. **Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, et al.** A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; Publicado on line Abril 7. www.nejm.org.
 9. **Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, and the SARS Working Group.** A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; Publicado on line Abril 10. www.nejm.org
 10. **Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, Rabenau H, Panning M, et al.** Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; Publicado on line Abril 10. www.nejm.org
 11. **McIntosh K.,** Coronaviruses. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p: 1767 – 1770.
 12. **Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, Law KI, Tang BSF, Hon TYW.** Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. Reporte preliminary en World Health Organization Web Site. <http://www.who.int/csr/sars/en> - Abril 30, 2003.
 13. **Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, Li AM, Fong NC, Ng PC, Chiu MC, Li CK, Tam JS, Fok TF.** Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; Publicada online Abril 29: <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
- Ministerio de Protección Social, Nueva página 2003:** <http://www.minproteccionsocial.gov.co/NewSite/MseContent/home.asp>

Respuesta al diagnóstico por imágenes

Se realizó una biopsia pulmonar a cielo abierto (Figura 3) la cual se informó con descamación de neumocitos, presencia de cuerpos de Masson y material amorfo proteináceo en los espacios alveolares, con las paredes vasculares ligeramente engrosadas.

Dado el cuadro clínico, la ausencia de un proceso infeccioso evidente, la exposición por largo tiempo a la nitrofurantoina y los hallazgos de la biopsia pulmonar, consideramos como diagnóstico un fenómeno de toxicidad pulmonar por esta droga.

Debemos resaltar que se ha reportado de manera extensa en la literatura mundial, el efecto tóxico potencial de la nitrofurantoina a nivel pulmonar y hepático, reconocido inicialmente en 1962 (1). Se afirma que las complicaciones pulmonares por esta causa son muy infrecuentes, alcanzando una incidencia acumulada del 0,00018 % (2). Al momento del ingreso, la paciente venía tomando la nitrofurantoina, la cual se decidió suspender bajo la sospecha inicial de una posible toxicidad, observándose la amputación de los picos febriles en los días siguientes a su hospitalización. Posteriormente se analizó el seguimiento radiológico del tórax casi desde el inicio de los síntomas (Figura 4), en donde puede apreciarse un empeoramiento relacionado a la aparición de infiltrados intersticiales mayores principalmente en el pulmón derecho (en este momento la paciente continuaba tomando la nitrofurantoina).

En cuanto a los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución de tórax, se demostró la presencia de un patrón reticular que se correlaciona con alveolitis fibrosante, hallazgo frecuentemente reportado en otras series de casos publicadas (3). Otro punto sobresaliente es que se descartó un gran espectro de enfermedades infecciosas que pudieran también correlacionarse con el cuadro de la paciente. Una vez se excluyeron otras causas (reumatológicas, neoplasias infiltrativas del pulmón, etc.), el cuadro de la paciente fue altamente sugestivo de toxicidad pulmonar por nitrofurantoina. Se suspendió la droga, se inició manejo con esteroides orales y terapia respiratoria de forma intensiva. Posteriormente la paciente fue valorada en consulta externa un mes después. La nueva radiografía de tórax (Figura 5) permitió apreciar una gran mejoría, la fiebre y síntomas sistémicos desaparecieron, la tos desapareció y la oxigenación mejoró (saturación del 96 % sin oxígeno suplementario).

FIGURA 3

Microfotografía de luz, biopsia de pulmón (Marzo/2003). H y E, Magnificación X 350

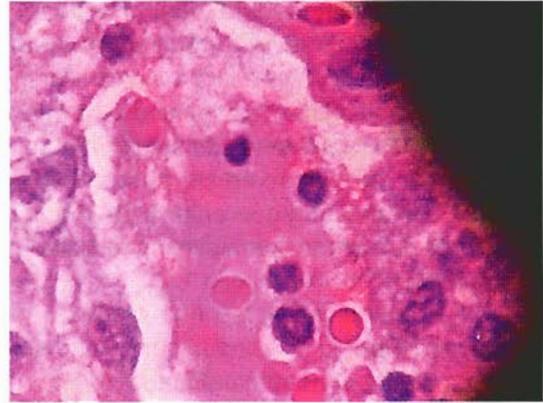


FIGURA 4

Radiografía de tórax

A. Marzo/200

B. Noviembre/2002

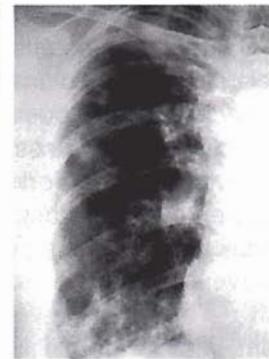
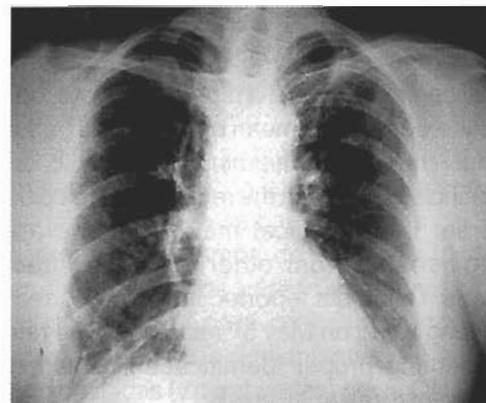


FIGURA 5

Radiografía de tórax (Abril/2003)





Discusión

La nitrofurantoina es un antiséptico urinario útil en el manejo de infecciones urinarias bajas en pacientes con función renal normal; esta droga es reducida por flavoproteínas bacterianas a metabolitos intermedios reactivos, los cuales a su vez inactivan o alteran proteínas ribosomales bacterianas y otras macromoléculas, dando como resultado final la inhibición de la síntesis proteica, del DNA, RNA y de la pared celular bacteriana (4).

En modelos animales se ha demostrado que la nitrofurantoina produce radicales libres de oxígeno (5) que son deletéreos para el parénquima pulmonar; igualmente produce una disminución en la actividad de las enzimas catalasa y glutatión reductasa, que hacen que el pulmón no sea efectivo en la eliminación de estas especies de oxígeno reactivo (6). Se han descrito dos formas de toxicidad, una aguda idiosincrática y otra crónica (7). Esta última es más común en pacientes con alteraciones de la función renal (4). Por otro lado, se recomienda que este medicamento no sea administrado cuando existen alteraciones pulmonares y debe ser suspendido rápidamente cuando éstas ocurren (7); sin embargo, como en el caso de esta paciente, esto no se lleva a cabo frecuentemente. Dado que por otro lado es un medicamento útil y de bajo costo, su utilización es frecuente. Es por lo tanto importante conocer bien su dosificación, toxicidad y reacciones adversas.

El diagnóstico de toxicidad pulmonar inducida por nitrofurantoina está basado en el análisis de las evidencias circunstanciales, lo cual incluye la relación temporal entre el inicio de la administración de la droga y el inicio de los síntomas, el mejoramiento de los síntomas con la suspensión de la droga y el conocimiento del efecto tóxico potencial de la droga.

Referencias

1. **Israel HJ.** Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med*; 266: 1.024 - 1.026. 1962
2. **Jick SS.** Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. *Chest*; 96: 512 - 515. 1.989
3. **Sheehan RE.** Nitrofurantoin - induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J Comput Assist Tomogr*; 24 (2): 259 - 261. 2000
4. **Mandell GL.** Trimetoprim sulfa, quinolonas y otras drogas contra infección de vías urinarias. Bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición, Vol. II, capítulo 44: 1.136 - 37. 1996
5. **Schattner A.** Nitrofurantoin - induced immune - mediated lung and liver disease. *Am J Med Sci*; 317 (5): 336 - 340. 1999
6. **Suntres ZE.** Nitrofurantoin - induced pulmonary toxicity. In vitro evidence for oxidative stress - mediated mechanism. *Biochem Pharmacol*; 43 (5): 1.127 - 1.135. 1992
7. **Holmberg L.** Adverse reactions to nitrofurantoin - Analysis of 921 reports. *Am J Med*; 69: 733 - 738. 1980