

Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)

J. Vaqué Rafart

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de SARS (*severe acute respiratory syndrome*) constituyó un proceso emergente relevante por sus singulares características clínicas y epidemiológicas, espectacular eclosión y gradual atenuación. Esta infección mostró una elevada capacidad patogénica y letalidad pues desde noviembre de 2002 hasta finales de junio de 2003 produjo 8.422 casos y 916 defunciones, en 29 países de los cinco continentes, y por ello fue denominada la primera pandemia del siglo XXI^{1,2}. Se originó en la región de Guangdong, al sur de la China, y su diseminación epidémica que fue especialmente dramática en algunas zonas ocasionó gran preocupación y alarma mundial. A mediados de la primavera de 2003 la epidemia comenzó a declinar debido al conjunto de medidas de control aplicadas, aunque no puede descartarse la implicación del cambio estacional³. El 5 de julio de 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que se hallaba bajo control en todo el mundo. La experiencia adquirida y las evidencias científicas disponibles han mostrado que la transmisión del virus se puede bloquear mediante la aplicación de las clásicas medidas de control de las infecciones⁴⁻⁷.

En esta epidemia tuvieron lugar diversos hechos singulares: *a*) la rápida diseminación internacional de la infección, pues se extendió a cinco países en 24 h; *b*) la impresionante investigación científica desarrollada en paralelo a la diseminación que condujo a la rápida identificación del agente etiológico, y permitió a la población comprobar la importancia y la directa aplicabilidad de los avances científicos; *c*) su extraordinario eco mediático, y *d*) la amplia difusión de información profesional y técnica sobre el proceso que se estableció a través de internet; en este ámbito cabe citar el destacado papel de las webs de la OMS y de los Centers for Disease Control and Pre-

vention (CDC) que facilitaron información muy útil a médicos, sanitarios y agencias de salud de todo el mundo, y en las que se pudo obtener protocolos y recomendaciones para el diagnóstico, asistencia médica, aislamiento de los casos, cuarentena de los expuestos, protección individual de los sanitarios, medidas de bioseguridad en los laboratorios, precauciones para viajeros y muchas otras, además de informar puntualmente sobre la evolución de la epidemia.

Finalizada la epidemia, en septiembre de 2003 se notificó un caso aislado de SARS en Singapur debido a una transmisión accidental al manipular muestras que contenían el virus en un laboratorio de investigación, y en diciembre del mismo año otro caso accidental en un laboratorio de Taiwán. Posteriormente, a finales de diciembre y en enero de 2004 se notificaron 4 casos en Guangdong, no asociados a laboratorios y no reconocidos como un brote por la OMS, que en principio son atribuibles a contactos individuales con animales infectados. Más adelante, del 23 al 30 de abril de 2004 se produjeron 2 casos accidentales de laboratorio en Pequín que comportaron 7 casos secundarios (en 2 generaciones); la investigación posterior determinó que hubo 2 casos accidentales previos en febrero⁸. Por lo tanto, desde la finalización de la gran epidemia de 2002-2003, se han notificado 17 casos.

ETIOLOGÍA

El agente etiológico es un coronavirus (SARS-CoV) de muy probable origen zoonótico, que mediante un esfuerzo de coordinación de las investigaciones dirigido por la OMS, en la primavera de 2003 fue identificado en muestras procedentes de enfermos, prácticamente de forma simultánea por diversos equipos⁹⁻¹¹. Poco después su genoma fue secuenciado de forma completa^{12,13}; puede codificar unas 30 proteínas, algunas de las cuales son es-

Correspondencia: Dr. J. Vaqué Rafart.
Hospital Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

estructurales, entre ellas: la proteína de la nucleocápside (N), la de la espícula (S), y la de la membrana (M). La espícula S conforma una proyección glucoproteica en la superficie viral, que es crucial para la fijación y entrada en la célula huésped. Las variaciones de la proteína S son responsables del amplio rango de huéspedes y tropismo de los CoV. La respuesta serológica del huésped se dirige de forma típica contra la proteína S, aunque las proteínas M y N también contribuyen a generar la respuesta inmunitaria. Por las diferencias genéticas de las principales proteínas estructurales respecto a los tres grupos de CoV conocidos hasta ahora, el SARS-CoV ha sido clasificado provisionalmente en un nuevo cuarto grupo.

El SARS-CoV identificado en animales retiene una secuencia de 29 nucleótidos que no se ha observado en la mayor parte de los aislados en humanos; esta deleción hace suponer que el virus ha pasado de los animales al hombre y no en sentido contrario¹⁴; este virus animal ligeramente diferente del humano ha sido bautizado por Poutanem y Low como SARS-like CoV¹⁵. Si bien cada tipo diferenciado de CoV produce enfermedad en una única especie animal, se ha visto que alguno puede cruzar la barrera de especie. En los animales los CoV tienden a seguir dos modelos patogénicos básicos produciendo infecciones entéricas o respiratorias. Hasta la eclosión de la forma neumónica o SARS se aceptaba que los CoV humanos (principalmente cepas 229E y OC43) eran una causa principal de cuadros de vías respiratorias altas y resfriado común y limitadas veces de neumonía. En neumonías infantiles y de adultos con resultados positivos a coronavirus en el lavado nasal o con seroconversión específica se había sugerido obviamente esta etiología, pero hasta el año 1999 no se publicó el primer caso de neumonía clínica con aislamiento positivo de un coronavirus en el aspirado bronquial¹⁶.

Existen importantes evidencias de que el SARS-CoV se originó a partir de la transmisión interespecies del SARS-like CoV, probablemente a partir del gato civeta del Himalaya (*Viverra civetta*) aunque existen otras especies implicadas¹³⁻¹⁴. El análisis de secuencias genotípicas^{15,17} ha señalado que la epidemia de 2002-2003 probablemente se originó mediante la selección y purificación en el ser humano del virus animal SARS-like, circunstancia que condujo al virus SARS-CoV mucho más virulento, asociado a patología grave y a una eficiente transmisión entre humanos. Los genotipos de los virus detectados en humanos en la fase inicial de la epidemia (16 de noviembre a 30 de enero de 2003) eran mucho más similares a los de los animales, que los detectados en la fase media (1 a 21 de febrero) y en la avanzada (22 de febrero a 5 de julio). Los cambios genotípicos debidos a presiones selectivas condujeron a la estabilización y emergencia de un genotipo predominante que varía escasamente, propio de la tercera fase, y que se diseminó por diversos países. Poutanen y Low han sugerido que en la actualidad el

SARS-CoV no existe más que en muestras guardadas en los laboratorios, pues en los animales el genotipo es diferente y no parece haber reservorios animales del SARS-CoV¹⁵. Los primeros casos de la enfermedad con virus SARS-like CoV, así como los del brote del mes de diciembre de 2003 en Guangdong, presentaron una clínica moderada; este brote fue debido a un virus de características muy similares al SARS-like CoV.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El SARS es una neumonía viral que progresa rápidamente^{1,18}. El cuadro inicial no es específico y es difícil de diferenciar de las habituales neumonías comunitarias. La presentación de un *cluster* de casos es muy orientadora, aunque también lo puede producir la gripe. Junto a las primeras declaraciones de alarma sobre la enfermedad, la OMS presentó una definición de caso, que más adelante en el curso de la epidemia experimentó diversos refinamientos. La definición clínica actual exige en la historia clínica de la persona: fiebre de 38 °C o más, y un síntoma o más de enfermedad de tracto respiratorio inferior (tos, dificultad respiratoria, disnea), y evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares concordantes con neumonía o síndrome de distrés respiratorio (SDR), o bien resultados de autopsia concordantes con la patología de neumonía o de SDR sin causa identificable, y ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicar la enfermedad. La definición de laboratorio exige síntomas y signos clínicos sugestivos de SARS y hallazgos positivos de laboratorio que se basan en uno o más de los siguientes criterios diagnósticos: *a*) PCR positiva para SARS-CoV; *b*) seroconversión por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o IFA, y *c*) aislamiento del virus¹⁹. En un brote de un hospital de Hong Kong la definición inicial de la OMS tuvo una sensibilidad del 26 % y una especificidad del 96 %²⁰.

El diagnóstico virológico que se basa en el aislamiento viral, la observación de partículas virales al microscopio electrónico y la amplificación genética de ácidos nucleicos (PCR), así como los estudios serológicos, se pusieron a punto muy pronto, en los primeros meses de 2003, para la investigación del SARS. En los primeros 4 días de la enfermedad la PCR posee escasa sensibilidad, puesto que en las muestras respiratorias el virus sólo se detecta en menos de la mitad de los pacientes, sin embargo la sensibilidad aumenta en los días siguientes con un pico de positividad máxima a los 11-12 días¹⁸. En los casos detectados en EE.UU. la carga máxima de virus en esputos, y también en heces, se registró en el día 14²¹. Las muestras respiratorias y fecales son las más adecuadas para el diagnóstico con PCR. Como los pacientes sólo tienen tos productiva en los primeros días, es habitual obtener muestras nasofaríngeas con escobillones y aspirados. Las nuevas técnicas de extracción de especímenes han mejorado la sensibilidad de la PCR en los primeros días y

constituyen la base del progreso del diagnóstico precoz²². El ARN viral se puede detectar en suero o plasma y orina. Los anticuerpos se detectan tras la primera semana de enfermedad, y la seroconversión es la prueba *gold standard* para la confirmación diagnóstica retrospectiva. A los 28 días del inicio se ha documentado la seroconversión en el 92-100% de los casos probables. El virus puede persistir en heces durante semanas²³. Como el cuadro clínico es inespecífico, la confirmación mediante el laboratorio es esencial. Hasta ahora todas las pruebas de laboratorio disponibles han tenido una escasa utilidad para el diagnóstico precoz.

Las primeras publicaciones con descripciones clínicas de casos pusieron de manifiesto que el principal síntoma era la fiebre elevada, presente en el 100% de los pacientes, y que los signos y síntomas respiratorios eran menos frecuentes^{1,24-26}. En la serie de 1.425 casos de Hong Kong descrita por Donnelly²⁶ la fiebre alta figuró en el 94% de los enfermos, un síndrome seudogripal en el 72%, escalofríos y malestar en el 65%, tos en el 50% y dificultades respiratorias en el 30%. Sólo un tercio de los pacientes presentan síntomas respiratorios al inicio de la enfermedad, y si bien el hallazgo de anomalías radiológicas pulmonares es universal, los cambios radiográficos solamente se manifiestan a partir de los 7-10 días²⁷. En cambio, la tomografía computarizada de alta resolución es anormal en el 60% de los pacientes con radiografía torácica normal al ingreso²⁸. La linfopenia es muy común, con una disminución del recuento de linfocitos CD4 y CD8, y es menos frecuente la trombocitopenia o ligeros incrementos de lactato deshidrogenasa²⁹.

Un tercio de los pacientes mejora en pocos días con desaparición de la clínica y resolución de las lesiones radiográficas y el resto presenta fiebre persistente, disnea, desaturación de oxígeno y diarrea. Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes necesitan atención intensiva y han de ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En los pacientes de más de 65 años la letalidad es superior al 50%. La edad avanzada y la coexistencia de enfermedades de base, en especial diabetes mellitus, son factores pronósticos independientes asociados a terapia intensiva y a muerte³⁰. Según Donnelly la estancia hospitalaria media suele ser de 3 semanas²⁶. Existen diversas publicaciones sobre formas larvadas, indolentes o asintomáticas de personas que después de contactar con casos resultaron infectadas según confirmación por seroconversión^{31,32}.

La enfermedad afecta a todas las edades, pero un hecho ha llamado poderosamente la atención: en niños y adolescentes se han detectado muy pocos casos; en la epidemia de Hong Kong no llegaron al 10% del total³³. Este hecho contrasta vivamente con lo que sucede con otros virus respiratorios de mecanismos de transmisión similares, como el virus respiratorio sincitial. Este causa enfermedad de forma mucho más frecuente y grave en me-

nores que en adultos, y los niños constituyen el principal mecanismo de propagación de las epidemias. Una posible explicación a la falta de casos en niños, hecho excepcional tratándose de una enfermedad viral, puede ser la menor expresividad clínica de la enfermedad durante la infancia (el motivo es aún desconocido), y a la falta de especificidad de los síntomas, lo que lógicamente dificulta la detección de los casos³³. A pesar de que la menor sintomatología podría suponer un peligro pues podría facilitar la extensión inadvertida de la enfermedad, los niños no parecen desempeñar un papel importante en la transmisión del virus³⁴. Los casos descritos de SARS en la edad pediátrica se han debido a contactos íntimos con adultos enfermos, sin haberse descrito transmisión cruzada entre niños, ni tampoco brotes en escuelas u otras instituciones infantiles³⁴⁻³⁵. Se han descrito sólo dos posibles casos de transmisión desde niños a adultos. Este hecho se debe probablemente a que los niños expulsan menos virus al presentar menos síntomas respiratorios que los adultos.

En los niños el período de incubación parece ser similar al de los adultos, pero como se ha dicho, las manifestaciones clínicas se presentan de forma mucho más atenuada y consisten en fiebre, tos seca y rinorrea, síntomas indistinguibles de los presentes en otros procesos infecciosos de vías respiratorias altas³⁶. Otros síntomas frecuentes en los adultos no suelen aparecer en la edad pediátrica. No ha habido muertes debida al SARS en edad pediátrica, y sólo un caso requirió soporte ventilatorio. La auscultación respiratoria suele presentar ruidos inspiratorios en la base en los pacientes adultos, pero en los niños es estrictamente normal en la mayoría de los casos. La radiografía de tórax inicial es normal en más de la mitad de los casos afectados³⁶, a diferencia de lo que parece ocurrir en los adultos. Entre los que presentan alguna alteración, ésta suele consistir en una condensación unilateral del espacio aéreo, hallazgo indistinguible del que presentan otras neumonías.

Saif ha señalado que en la actualidad se desconoce si el SARS-CoV infecta el pulmón directamente por vía aérea o bien a través de viremia tras una proliferación viral inicial en otro lugar (cavidad oral, amígdalas, tracto respiratorio superior), e igualmente si la afectación secundaria de órganos (intestino y riñones) se produce por viremia tras la replicación en el pulmón³⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Distribución mundial

La epidemia se diseminó por 29 países; el país más afectado fue China continental con 5.327 casos y 349 muertes; después, según el número de casos, otras zonas afectadas fueron: Hong Kong, Taiwán, Singapur, Toronto y Hanoi. Las tasas de ataque por 100.000 habitantes fueron: Hong Kong 25,6; Pequín 19,6; Taipei (Tai-

wán) 23,1; Singapur 5,9; Toronto 5,1; Hanoi 3,4 y en la provincia de Guangdong 2,2; llama la atención la baja tasa en la zona originaria del problema³⁴. España efectuó la declaración oficial de un caso sobre el cual la información conocida es escasa. En Francia se confirmaron 5 casos. En EE.UU. el CDC consideró como casos probables 105 afectados. En la curva epidémica elaborada por la OMS la fecha de aparición del primer caso fue el 22 de noviembre de 2002 y la del último el 11 de julio de 2003; esta curva presenta un pico máximo muy apuntado el 28 de marzo de 140 casos, y otro cerca del 1 de mayo de unos 120 casos que persistió en niveles elevados al menos una semana.

Reservorio

El SARS-CoV ha sido identificado en el gato civeta (*Viverra zibetha*) y otros animales como el perro mapache (*Paguma larvata*), obtenidos en un mercado de animales vivos de Shenzhen (Guangdong), que son indígenas de la zona, y también en trabajadores del mismo mercado¹⁴, así como en comerciantes de animales³⁸ que no presentaron síntomas de la enfermedad. Los primeros casos en humanos ocurrieron en trabajadores de restaurantes y empresas de alimentación de la zona de Guangdong donde se consume el gato civeta; seguramente se infectaron al manipular o sacrificar el animal y no a través del consumo. La impresión general es que los animales en los que se ha detectado el virus constituyen reservorios transitorios u ocasionales y que el hábitat permanente de momento se desconoce. Estos animales, sin embargo, podrían amplificar el virus y propagarlo a través de las secreciones y heces. Los nuevos casos de SARS notificados en Guangdong en diciembre de 2003 podrían ser debidos a contactos con animales. El virus puede infectar a macacos, hurones, gatos, perros y gallinas, aunque ninguno de estos animales es un huésped natural amplificador del virus.

Mecanismos de transmisión

Son los siguientes^{1,34}:

1. La vía primordial son las gotitas respiratorias de tamaño medio ($> 5\text{-}25 \mu\text{m}$) o grande ($> 25 \mu\text{m}$) que se producen al toser o estornudar, y que pueden alcanzar hasta 90 cm; no llegan al alvéolo pulmonar de las personas expuestas pues son retenidas en las vías respiratorias altas.

2. Otra vía de gran importancia es el contacto directo de las personas sanas con las mucosas o secreciones de los pacientes, o con fómites de su procedencia.

3. La transmisión por vía aérea a distancia mediante gotitas de pequeño tamaño o núcleos goticulares ($\leq 5 \mu\text{m}$) con capacidad para llegar al alvéolo pulmonar, y que pueden alcanzar hasta una docena de metros, como en el sarampión y varicela, es mucho menos frecuente, pero puede producirse en algunos procedimientos asistencia-

les como la intubación traqueal, la ventilación con presión positiva y la aspiración de secreciones respiratorias, entre otras, que en los pacientes de SARS siempre deben evitarse o en todo caso realizar bajo condiciones de rigurosa protección^{39,40}.

4. La vía fecal-respiratoria podría haber intervenido en el conocido brote de Amoy Gardens, en Hong Kong, aunque las causas del mismo quedan por dilucidar⁴¹.

Por otro lado, la vía fecal-oral podría ser importante en la diseminación del virus pues muchos pacientes presentan diarrea profusa con una carga viral elevada en heces. No se dispone de estudios sobre el impacto de estas vías³⁴.

Período de incubación y transmisibilidad

El período de incubación medio es de 4-6 días, con un mínimo de un día y un máximo de 13 días³⁴; durante este período no se han observado transmisiones. Transcurrido este lapso aparece la clínica típica con la fiebre como síntoma cardinal, y el paciente empieza a ser infectivo. El hecho de que la contagiosidad no se inicie mientras no haya síntomas señala una cierta limitación de la capacidad infectiva del SARS-CoV, a diferencia por ejemplo del sarampión en el que se producen transmisiones antes de que se instaure la fiebre y el exantema, y el proceso se extiende rápidamente antes del diagnóstico de los casos iniciales. La transmisibilidad general del SARS-CoV es moderada; las estimaciones de su número básico de reproducción (R_0) indican valores entre 1 y 4^{42,43}, es decir, cada caso primario produce una media de 1 a 4 casos secundarios; si tenemos en cuenta que el número R_0 del sarampión o de la tos ferina se aproximan a 15, se puede deducir que el SARS es una infección mucho menos contagiosa. Por otro lado, la estabilidad o permanencia de la epidemia en unas determinadas áreas geográficas sin llegar a producir una extensión territorial amplia al estilo de la gripe y otros procesos de transmisión por núcleos goticulares, y la buena respuesta a las medidas de control clásicas, indican que la transmisión del virus se produce primordialmente mediante gotitas grandes o medianas, merced a un contacto muy próximo entre los individuos^{1,44,45}.

Recientemente, Fraser ha introducido un nuevo parámetro estadístico, θ , para expresar el porcentaje de transmisiones que ocurren antes de que se inicien los síntomas, y lo ha contrastado con el número básico de reproducción, R_0 ⁴⁶. Las infecciones con una θ baja son más susceptibles a las acciones de control que las que poseen un valor elevado, por ejemplo superior a 15%, por ello, la gripe y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son procesos difícilmente controlables. La viruela, a pesar de que en algunas zonas presentaba un valor de R_0 bastante elevado, por ejemplo superior a 8, pudo ser erradicada por que su parámetro θ era bajo.

Transmisión comunitaria

En un enfermo afectado de SARS la infectividad se inicia cuando aparece la fiebre u otros síntomas, por lo tanto, si a partir de este momento se produce un retraso en acudir a un centro sanitario, o si el médico que le atiende no sospecha la enfermedad, se puede producir la propagación de la infección a la comunidad, en especial en el entorno familiar del caso. Donnelly ha estudiado en Hong Kong el retraso medio en ingresar en un centro sanitario a partir de la aparición de los síntomas²⁶; la cifra inicial fue reduciéndose a medida que las autoridades sanitarias fueron informando a la población sobre la necesidad de acudir prontamente a un centro sanitario si presentaban fiebre. En China, país con extensas zonas sin cobertura sanitaria pública se produjo una gran diseminación comunitaria hasta que el gobierno ordenó prestar atención sanitaria gratuita a todos los afectados⁴⁷. Si en la pasada epidemia, el SARS-CoV se hubiera diseminado en un país en desarrollo de limitados recursos sanitarios, la morbilidad y letalidad hubieran sido muy elevadas.

Transmisión nosocomial

Una destacada característica de la epidemia fue que los hospitales actuaron como centros propagadores y de amplificación de la transmisión, puesto que un elevado porcentaje de casos se originó en los hospitales, afectándose pacientes ingresados, visitantes y personal sanitario. En los dos brotes de SARS ocurridos en Toronto entre marzo y junio de 2003, un 77% de los casos se adquirieron en los hospitales, y otro 19% a través de los contactos domiciliarios de los casos generados en los hospitales⁴⁸. Se dispone de abundante documentación sobre la transmisión nosocomial^{45,47-50}. Esta propagación se explica por las particularidades patogénicas de la infección, pues la carga viral en el tracto respiratorio que es baja en el momento del inicio de los síntomas, alcanza el máximo a los 10-12 días, y es muy elevada en los pacientes con un cuadro clínico grave. La infectividad máxima se registra en la segunda semana y disminuye progresivamente hasta la resolución de la fiebre. Esta infectividad retrasada, que no es habitual en las infecciones virales, constituye un serio problema para los hospitales. No se han documentado transmisiones después de 10 días de la cesación de la fiebre. Los pacientes graves o con un cuadro de deterioro rápido son muy contagiosos.

Transmisión en el laboratorio

Hasta la actualidad se han producido tres episodios de transmisión accidental en el laboratorio: Singapur, Taiwán y Pequín, en investigadores que manipulaban el SARS-CoV. Los cuadros clínicos han sido leves. El episodio de Pequín dio lugar a transmisiones secundarias, como ya se ha comentado⁸. El riesgo de que a través de las muestras guardadas en laboratorios se puedan producir transmisiones y originarse una nueva ola epidémica fue advertido

en los protocolos iniciales de la OMS, que ha documentado extensamente los requisitos de seguridad que exige la investigación con virus vivo^{51,52}.

Letalidad

La letalidad global de los casos declarados hasta el 11 de julio de 2003 fue del 9,6%. La cifra más baja se registró en China continental (6,5%) y la más elevada en Toronto (18,4% en el primer brote y 14,4% en el segundo) y Singapur (15,5%), seguramente debido a que en el primer país la mayor parte de los casos ocurrió en personas jóvenes, mientras que en los otros dos por la transmisión resultaron afectadas muchas personas de edad avanzada y con enfermedades de base³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus A, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:2431-41.
2. Peiris JSM, editors. SARS: The first new plague of the 21st century. Oxford: Blackwell; 2004.
3. Vaqué J, Calicó I. ¿Volverá el síndrome respiratorio agudo grave? *Med Clin (Barc).* 2003;121:700-2.
4. Seto WH, Tsang D, Yung RWH, Ching TY, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet.* 2003;361:1519-20.
5. Ligappa JJ, McDonald LC, Simone P, Parashar UD. Wrestling SARS from uncertainty. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:167-70.
6. Learning from SARS. Renewal of Public Health in Canada. A report of the National Advisory Committee on SARS and Public Health, October 2003. Ottawa: Health Canada; 2003.
7. SARS in Hong Kong: from experience to action. Report of the SARS Expert Committee. October 2003. Hong Kong: Central Government; 2003.
8. Heyman DL, Aylward RB, Wolff C. Dangerous pathogens in the laboratory: from smallpox to today's SARS setbacks and tomorrow's polio-free world. *Lancet.* 2004;363:1566-8.
9. Peiris JSM, Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361:1319-25.
10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1953-66.
11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1967-76.
12. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butlerfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science.* 2003;300:1399-404.
13. Ruan YJ, Wei CL, Ee LA, Vega VB, Thoreau H, Su Yun ST, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet.* 2003;361:1779-85.
14. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheng CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302:276-8.

15. Poutanen SM, Low DE. Severe acute respiratory syndrome: an update. *Current Opinion Infect Dis.* 2004;17:287-94.
16. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest.* 1999;115:901-5.
17. The Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Epidemic in China. Molecular evolution of the SARS Coronavirus during the course of the SARS. *Science.* 2004;303:1666-9.
18. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet.* 2003;361:1767-72.
19. WHO. Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. WHO, August 2003. Disponible en: <http://www.who.int/csr/sars>
20. Rainer TH, Cameron PA, Smit D, Ong KL, Hung AN, Nin DC, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ.* 2003;326:1354-8.
21. Isakbaeva ER, Khetsuriani N, Beard RS, Peck A, Erdman D, et al. SARS-associated coronavirus transmission, United States. *Emerg Infect Dis.* 2004;19:225-31.
22. Emery SL, Erdman DD, Bowen MD, Newton BR, et al. Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for SARS-associated coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003;10:311-6.
23. Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:294-6.
24. Tsang KH, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348:1977-85.
25. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med.* 2003;348:1995-2005.
26. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Anderson RM. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet.* 2003;361:1761-6.
27. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med.* 2003;139:715-23.
28. Grinblat L, Shulman H, Glickman A, Matukas L, Paul N. Severe acute respiratory syndrome: radiographic review of 40 probable cases in Toronto, Canada. *Radiology.* 2003;228:802-9.
29. Wong ES, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 2003;326:1358-62.
30. Tsui PT, Kwok MI, Yuen H, Lai ST, et al. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1064-9.
31. Lee HK, Tso EY, Chau TN, Tsang OT, Choi KW, Lai TS. Asymptomatic severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1491-2.
32. Lam MF, Ooi GC, Lam B, Ho JC, Seto WH, Ho PL, et al. An indolent case of severe acute respiratory syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:125-8.
33. Leung TF, Wong GW, Hon KL, Fok TF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children: epidemiology, presentation and management. *Paediatr Respir Rev.* 2003;4:334-9.
34. WHO. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) Genève: WHO 2003 (WHO/CDS/CSR/ GAR/2003.11).
35. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003;361:1701-3.
36. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, Ip PL, Sugunan VK, Luk DC, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: Experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:279-83.
37. Saif IJ. Animal coronavirus: Lessons for SARS. En: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, editors. *Learning from SARS. Preparing for the next disease outbreak.* Washington: The National Academic Press; 2004. p. 55-62.
38. Yu D, Li H, Xu R, He J, Lin J, Li W, et al. Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders—Guangdong province, China, 2003. *MMWR.* 2003;52:986-7.
39. CDC. Interim domestic infection control precautions for aerosol-generating procedures on patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Sept 2003.
40. CDC. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control.* 1996;24:24-52.
41. Ng S. The mystery of Amoy Gardens. En: At the epicentre. Hong Kong and the SARS outbreak. Loh C and Civic Exchange, eds. Hong Kong: Hong Kong University Press. 2004. p. 94-115.
42. 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.
43. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science.* 2003;300:1961-6.
44. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2004;359:1091-105.
45. Low DE, McGeer A. SARS - one year later. *N Engl J Med.* 2003;349:2381-2.
46. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:6146-51.
47. Vaqué J, Armadans L. Importancia de la transmisión nosocomial en el síndrome respiratorio agudo grave y su prevención. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:102-5.
48. Schabas R. SARS control: Key lessons from the Toronto outbreak. *Proceedings of International Science Symposium on SARS.* Beijing, China, July 10-12; 2003. p. 260-1.
49. Lee N, Sung JJ. Nosocomial transmission of SARS. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5:473-6.
50. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health-care workers - Toronto, Canada, April 2003. *MMWR.* 2003;52:433-6.
51. WHO post-outbreak biosafety guidelines for handling of SARS-CoV specimens and cultures. Genève: WHO; 2003.
52. WHO SARS International Reference and Verification Laboratory Network: Policy and Procedures in the Inter-Epidemic Period. Genève: WHO; 2004.