

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **5**

Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:




**Síndrome agudo respiratorio severo.
SARS.**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Artículo original
De actualidad
Revisión de la literatura

Síndrome agudo respiratorio severo.
SARS

Raúl Carrillo Esper,¹ Vladimir Contreras Domínguez²

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Unidad de Terapia Intensiva del HCSAE Petróleos Mexicanos.

² Medicina del Enfermo en Estado Crítico del HCSAE Petróleos Mexicanos.

Resumen

El Síndrome agudo respiratorio severo (SARS) es debido a infección por el coronavirus SARS Co-V. Los primeros casos se reportaron en la provincia China de Guangdong en noviembre del 2002 y en pocos meses se extendió a 28 países. Es una enfermedad infecto-contagiosa aguda caracterizada por fiebre, mialgias, ataque al estado general y tos seca que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave caracterizada por hipoxemia e infiltrados pulmonares. La mortalidad asociada a SARS es del 6%. El diagnóstico es clínico y epidemiológico. El tratamiento es de sostén y se propone por algunos autores el empleo combinado de ribavirina, esteroides y antibióticos de amplio espectro.

En nuestro país no ha sido reportado por las autoridades sanitarias ningún caso de esta enfermedad, a pesar de lo cual los médicos deben conocer el comportamiento epidemiológico y las características de esta enfermedad infecto-contagiosa.

El SARS es un claro ejemplo de que el trabajo conjunto de varios países dirigidos por la OMS resulta en un rápido reconocimiento y control de una grave enfermedad infecto-contagiosa. Es para enorgullecer a la ciencia médica que si los primeros casos fueron vistos en noviembre del 2002, para el 5 de julio del 2003 en el comunicado número 96 de la OMS se establece que la cadena de transmisión de la enfermedad ha sido interrumpida en Taiwán y concluye que si en las siguientes dos semanas posteriores al comunicado no se detectan nuevos casos se tendrá una alta posibilidad de que el SARS Co-V haya sido eliminado de su nuevo hospedero humano, aunque un nuevo brote de la enfermedad no puede ser descartado por completo.⁴⁸

El 5 de julio del 2003 se publicó el comunicado número 96 de la Organización Mundial de la Salud donde se establece que la cadena de transmisión de la enfermedad está controlada, lo cual es el paso inicial para la erradicación del SARS Co-V en su nuevo huésped.

Palabras clave: *Síndrome respiratorio agudo severo, SARS, coronavirus, SARS Co-V.*

Summary

The Severe Acute Respiratory Syndrome is caused by a coronavirus named SARS Co-V. The first cases of this disease were reported in the chinese province of Guangdong in november 2002, and rapidly spread to 28 countries. SARS is an acute infectious disease that causes fever, malaise and dry cough. The condition may be complicated with respiratory failure through hypoxia and pulmonary infiltrates. SARS has a mortality range of 6%. The diagnosis is made with the epidemiological and clinical findings. Some authors suggest the use of a combination of rivabirin, steroids and broad spectrum antibiotics to treat infected patients. The World Health Organization published on July 5th 2003 that the chain of transmission was under control. This is the first step in the eradication of the SARS Co-V.

Key words: *Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS, coronavirus, SARS Co-V.*

El síndrome agudo respiratorio severo o SARS por sus siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome)¹ constituye la primera epidemia de origen infeccioso del siglo XXI. Es una entidad infecto-contagiosa caracterizada por fiebre y síntomas respiratorios con una evolución clínica que va desde síntomas respiratorios leves hasta insuficiencia respiratoria grave asociada a una mortalidad elevada. En nuestro país la Secretaría de Salud decidió emplear las mismas siglas que en inglés (SARS) para denominar este síndrome, puesto que esta medida permitiría unificar la información referente a esta enfermedad infecciosa emergente.²

Esta entidad se denominó en forma inicial "neumonía atípica" por las características clínicas y radiológicas de los pa-

cientes, particularmente en la región de Asia. Los medios de comunicación a nivel mundial difundieron la información referente a este brote epidémico bajo este nombre, sin embargo a partir del 15 de marzo del 2003 la Organización Mundial de la Salud emitió en un comunicado que esta entidad debe ser llamada SARS y el empleo del término de neumonía atípica se desechó.³

Epidemiología. Los primeros casos de SARS ocurrieron en Asia específicamente en la provincia de Guangdong en el sudeste de China en noviembre del 2002. Esta entidad se presentó como un brote endémico caracterizado por afección respiratoria y fiebre, con una mortalidad superior a la esperada.

Fue hasta febrero del 2003 que este brote infeccioso llamó la atención a nivel mundial cuando el Dr. Carlo Urbani, de 46 años de edad y nacionalidad italiana, presentó síntomas respiratorios graves mientras se encontraba hospedado en un hotel de Hong Kong realizando investigaciones de la OMS acerca del nuevo brote de “neumonía atípica”. Durante su estancia 12 individuos más se contagiaron presentando el mismo cuadro clínico, incluyendo 7 huéspedes del mismo piso. Es así como se inicia la epidemia con extensión a Vietnam, Singapur, Canadá, Irlanda y Estados Unidos lo que originó una alerta epidemiológica a nivel mundial. El Dr. Urbani fue el primer médico en reportar y tratar casos de SARS y desafortunadamente durante sus investigaciones adquirió la enfermedad y falleció el 29 de marzo del 2003 en Tailandia.⁵⁻⁷

El 17 de marzo del 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite una alerta global sobre casos misteriosos de neumonía después de que Singapur y Canadá reportaron casos de esta enfermedad. La alerta de salud fue enfocada a viajeros internacionales, personal de salud y autoridades sanitarias, sugiriendo la observación por un periodo de al menos 10 días ante posible desarrollo de síntomas respiratorios de SARS.² Hasta mayo del 2003 se reportó el SARS en 28 países con 5,050 casos y 217 muertes.

a) Etiología

La provincia Foshan en Guangdong China que ha sido considerada como el origen geográfico del SARS¹²⁻¹⁷ tiene una extensión de 180,000 km², con 80 millones de habitantes, las principales actividades son la agricultura y la crianza de animales; los habitantes de la región conviven con porcinos, vacunos y aves. El clima predominante es subtropical con lluvias de 2 m por año,⁴ condiciones que favorecen el surgimiento de padecimientos respiratorios.

Se tiene la hipótesis que el virus responsable del SARS pudo haber sufrido una mutación a partir de un virus poco virulento a uno muy virulento^{15,17} o bien una mutación genética que le permitió causar enfermedad en seres humanos cuando previamente sólo afectaba especies animales. Esta hipóte-

sis tiene como fundamento las características geográficas. El sudeste de China es un área que previamente ha ocasionado brotes epidémicos virales y donde se han observado mutaciones: la gripe asiática en 1968, la “gripe de los pollos” en 1997, el virus Nipah responsable de una epidemia de meningitis en Malasia y el virus Hendra (paramixovirus) que en 1994 produjo enfermedad en caballos inicialmente y más tarde se reportaron casos en seres humanos.¹⁶⁻²⁰

El 17 de marzo del 2003 la OMS convocó a 11 laboratorios de nueve países para desarrollar una red multicéntrica de investigación sobre la etiología del SARS y desarrollar una herramienta diagnóstica. Hasta ese momento se había considerado como posibles agentes etiológicos *Chlamydia pneumoniae*, virus de la influenza, paramixovirus, coronavirus y metapneumovirus.^{14,19,22} Tan sólo una semana después se publica el aislamiento de un nuevo coronavirus en el ser humano como responsable del SARS. Es hasta el 16 de abril del 2003 que la OMS anuncia como agente etiológico del SARS un nuevo coronavirus denominado SARS CO-V.^{15,23-24}

El origen infeccioso del SARS se fundamenta en los postulados de Koch verificados por el Centro Médico Erasmus de Rotterdam y que incluyen:^{14,15,22}

- El agente patógeno debe encontrarse en todos los casos de la enfermedad.
- Debe aislarse del huésped y crecer en un cultivo puro.
- Debe producir la enfermedad original cuando se introduce en un huésped susceptible.
- Debe encontrarse en los huéspedes que han sido infectados.

Los coronavirus son virus RNA de cadena positiva. Existen tres grupos de coronavirus, los grupos 1 y 2 producen enfermedades en mamíferos mientras que el grupo 3 sólo afecta aves. Los virus del grupo 1 y 2 habitualmente causan enfermedades leves en seres humanos con afección del tracto gastrointestinal y respiratorio. En forma ocasional y en situaciones especiales pueden causar enfermedades respiratorias graves en niños o en adultos inmunocomprometidos y enterocolitis necrotizante en recién nacidos. Los coronavirus relacionados con enfermedad en el ser humano son capaces de sobrevivir en las superficies ambientales por un periodo mayor de 3 horas y pueden ser transmitidos de persona a persona por gotas de agua, las manos, fomites y aerosoles.^{25,26}

El SARS Co-V es un nuevo coronavirus aislado en cultivos celulares (células Vero E6) y con pruebas inmunológicas (técnica de inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa). Ha sido aislado en diferentes líquidos y tejidos corporales como extractos de tejido pulmonar y riñón, muestras de lavado bronquioalveolar, esputo y frotis de tracto respiratorio superior. La mayor carga viral ha sido aislada en las secreciones bronquiales o esputo con valores de hasta 10 millones de copias por mL, lo cual sugiere que la principal vía

de contagio son las secreciones respiratorias; también se ha detectado RNA viral en plasma en bajas concentraciones durante la fase aguda y en heces durante el periodo de convalecencia, lo cual sugiere una excreción viral tardía por esta vía digestiva.^{23-24,29,30}

El SARS Co-V es estable en heces y orina a temperatura ambiente por lo menos de 1 a 2 días. El calentamiento a 56°C y los desinfectantes de uso común inactivan al SARS Co-V. La eliminación viral en heces asociada a la estabilidad viral hacen que las heces sean una vía de contagio adicional. Es importante hacer notar que hasta el momento los casos de transmisión de SARS han ocurrido en los contactos de pacientes con la enfermedad como son el personal médico y paramédico, así como empleados de áreas hospitalarias.

Los estudios epidemiológicos preliminares de Donnelly et al.³³ con 1,425 casos descritos hasta el 28 de abril del 2003, reportaron los siguientes resultados: el periodo de incubación promedio es de 6.4 días (95%), el tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y la atención médica varía entre 3 y 5 días, el índice caso-mortalidad fue de 13.2% para pacientes menores de 60 años y del 43.3% para los mayores. Estos autores concluyen que la edad es un factor pronóstico asociado con la evolución y mortalidad en pacientes con SARS.³³ El tiempo entre la infección y el desarrollo de la sintomatología así como el ingreso hospitalario no modificaron los resultados. Estos hallazgos proveen información importante en cuanto al pronóstico de los pacientes; sin embargo es un estudio preliminar y se requiere de seguimiento a largo plazo, debido a que al ser una enfermedad infecciosa de reciente aparición aún no se conocen las consecuencias asociadas a largo plazo ni la posibilidad de recaídas o un estado de portador asintomático si es que éste existe.³³

Diagnóstico. Las manifestaciones clínicas del SARS son inespecíficas, las características más constantes son la fiebre, escalofríos y tos; sin embargo el cuadro clínico semeja el de una neumonía atípica por lo que se deben considerar como posibilidades diagnósticas *Legionella*, *Chlamydia* o *Mycoplasma* y SARS es sólo un diagnóstico de exclusión.³⁴

Los síntomas se inician 2 a 10 días posteriores al inóculo viral con fiebre mayor a 38°C, escalofríos, cefalea, somnolencia, malestar general y mialgias. La producción de esputo, odinofagia, coriza, náusea, vómito y diarrea son menos comunes.

Clínicamente el SARS cursa con dos fases: prodrómica y respiratoria. La primera semeja un resfriado con fiebre más alta que la común y en forma ocasional síntomas gastrointestinales como diarrea. En algunos casos también hay estertores basales y matidez a la percusión del área pulmonar.^{12,34-36}

La fase respiratoria ocurre en promedio después de 3 a 7 días y se caracteriza por tos seca y/o disnea, en casos graves se desarrolla insuficiencia respiratoria y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o SIRA (en inglés se denomina

ARDS por Acute Respiratory Distress Syndrome) que requiere apoyo mecánico ventilatorio. Es por lo tanto en esta fase donde aparecen los infiltrados pulmonares característicos de la enfermedad que son focales inicialmente o en parches y que pueden incluso evolucionar a intersticiales y bilaterales.^{14,34,35,36}

Los hallazgos en la tomografía axial computada de tórax (TAC) muestran consolidaciones indistinguibles de otras causas de neumonía. Las imágenes encontradas son áreas de consolidación subpleural con broncograma aéreo y áreas con imagen de vidrio despulido, con predominio en regiones basales.³⁶

Las alteraciones de las pruebas de laboratorio incluyen linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de la deshidrogenasa láctica, alanin aminotransferasa y creatinina, con función renal normal.^{29,35}

Dentro de los exámenes de laboratorio hay pruebas moleculares (PCR detecta el material genético del SARS Co-V en etapas tempranas de la enfermedad), cultivos y detección de anticuerpos (ELISA detecta anticuerpos hasta después de 20 días de iniciados los síntomas, inmunofluorescencia después de 10 días de los síntomas), sin embargo no hay un consenso establecido en cuanto a la interpretación por lo que el diagnóstico continúa siendo clínico y epidemiológico. Las pruebas diagnósticas son auxiliares únicamente. Una prueba positiva en la detección de anticuerpos contra SARS Co-V indica infección previa.

Los hallazgos histológicos en la biopsia de pacientes con SARS muestran inflamación intersticial leve con neumocitos esfacelados que presentan citomegalia, citoplasma granular anfófilico y núcleos grandes con nucléolos prominentes. No se encuentran células con inclusiones típicas de virus del herpes o adenovirus. En las necropsias de pacientes con SARS se ha encontrado en tejido pulmonar daño alveolar difuso en diferentes fases de progresión y gravedad que correlacionan con SIRA. Las lesiones histológicas incluyen formación de membranas hialinas, infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial y descamación de neumocitos al espacio alveolar, que corresponde a la fase organizacional temprana del SIRA.^{8,23,36}

Evolución clínica y pronóstico. La evolución clínica es variable. Se ha observado que la edad es un factor importante con respecto a la gravedad y la mortalidad. En el estudio de Peiris et al.²⁹ el 85% de los pacientes desarrollaron fiebre recurrente con una media de 8.9 días (SD 3.1), 73% tuvieron diarrea acuosa después de 7.5 días (SD 2.3), 80% presentaron incremento en los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y el 20% desarrollaron SIRA en la tercera semana de inicio de la enfermedad.^{29,33,35}

La mortalidad presenta variaciones en las diferentes series publicadas y se relaciona con el número de casos estudiados. En general el SARS tiene una mortalidad estimada del 6%.⁴² Los enfermos mayores de 65 años es mayor la mortalidad.³³ Sin embargo en una publicación en que se describen los en-

fermos contagiados en el edificio Amoy la mortalidad fue más elevada en pacientes jóvenes.^{3,42} Países como Canadá reportan una mortalidad del 4.2%.

Hasta un 20% de pacientes con SARS requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos,^{34,36} los factores asociados con una mayor mortalidad fueron: edad avanzada, género masculino, valores elevados de creatinina y DHL, neutrofilia e hiponatremia.³⁵

Tratamiento. No existe un tratamiento específico para el SARS, se han empleado: ribavirina, esteroides y antibióticos, con respuestas variables por lo que el tratamiento actual es básicamente de soporte.^{8,35,36}

Debido al origen infeccioso de la enfermedad y a que el SARS es un diagnóstico de exclusión un aspecto importante del tratamiento es el empleo de antimicrobianos de amplio espectro sin modificaciones en las indicaciones para pacientes con neumonía. Los antimicrobianos no tienen actividad directa contra el SARS Co-V sin embargo es posible la presencia de sobreinfecciones, particularmente en los pacientes que requieren apoyo mecánico ventilatorio.

La ribavirina es un antiviral análogo de nucleósido purínico de amplio espectro con actividad contra diferentes RNA virus y su empleo actual es en casos de hepatitis C asociado con interferón. La susceptibilidad del SARS Co-V a este agente antiviral de acuerdo a los Centros de Microbiología Canadiense y el Instituto de la Fuerza Armada para Investigaciones en Enfermedades Infecciosas en Estados Unidos de Norteamérica no ha sido demostrada. En un estudio retrospectivo en la ciudad canadiense de Toronto, Ontario el tratamiento con ribavirina no disminuyó los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos, empleo de ventilación mecánica o la mortalidad asociada a SARS.^{4,44}

Debido a los hallazgos histológicos en las biopsias pulmonares y necropsias de pacientes con SARS los esteroides pueden ser una alternativa terapéutica atractiva.

El esquema de tratamiento sugerido por diferentes autores es el siguiente:

1. Ribavirina 8 mg/kg de peso cada 8 horas VO ó 1.2 g cada 8 h.
2. Hidrocortisona 4 mg/kg de peso cada 8 horas o metilprednisolona 240 a 320 mg/día, por 9 días³⁶ o ribavirina 1.2 g tres veces al día y prednisolona 2 mg/kg/día. En aquellos pacientes con fiebre persistente y empeoramiento de los infiltrados pulmonares se les administró ribavirina 400 mg cada 8 h. y dos o tres dosis en pulso de metilprednisolona de 500 mg.³⁵
3. Una dosis de impregnación de 2 g de ribavirina seguida de 1 g cada 6 h. por 4 días y a continuación 500 mg cada 8 h. por otros seis días.⁸

El sistema de salud de Canadá y los CDC no han aceptado el empleo de ribavirina puesto que no se ha demostrado el

beneficio de este antiviral y los efectos secundarios (teratogénico y anemia hemolítica severa) pueden ser graves, por lo que sólo es empleado una vez que se ha valorado la relación riesgo-beneficio para cada paciente.^{44,45}

Cuadro 1. Hallazgos de laboratorio en SARS.

	Lee, et al. N = 138	Peiris, et al. N = 50
Leucopenia (< 3,500/mL)	34	26
Linfopenia (< 1,000/mL)	70	68
Trombocitopenia	45	40
Elevación alanin aminotransferasa	23	34
Elevación de creatinina	32	26
Elevación de DHL	71	ND
Hiponatremia	20	ND
Hipokalemia	25	ND
Niveles elevados de dímero D	45	ND
TPT prolongado	43	ND

ND: no descrito.

Cuadro 2. Factores de riesgo de mal pronóstico en SARS.

Autor	n	Factores de riesgo
Lee et al.	138	Edad avanzada, neutrofilia, DHL elevada.
Peiris, et al.	50	Edad avanzada, linfopenia grave, alanin aminotransferasa elevada, retraso en la ribavirina + esteroide.
Peiris, et al.	75	Edad avanzada, infección crónica por virus de la hepatitis B.

Cuadro 3. Tratamiento empírico para SARS. Sugerido por las autoridades sanitarias de Hong Kong.

Fármaco	Administración
Ribavirina	8 mg/kg IV cada 8 hrs. ó 1.2 g VO cada 12 h con un bolo inicial de 4 g (con función renal normal). Administrar por 7 – 14 días dependiendo de la respuesta y el tiempo de retiro de los corticosteroides.
Hidrocortisona	2 mg/kg IV cada 6 hrs. ó 4 mg/kg IV cada 8 h Suspensión gradual una semana cuando haya mejoría clínica importante. Para pacientes con rápido deterioro emplear metilprednisolona 10 mg/kg IV cada 24 h. Por 2 días y posteriormente continuar con la hidrocortisona como se indica inicialmente.
Antimicrobianos	Cobertura contra agentes de neumonía adquirida en la comunidad y atípicos por 7 -14 días (i.e. levofloxacino y macrólidos).

Los pacientes deben recibir profilaxis contra enfermedad gástrica ulcerosa y ser monitorizados con Hb, cuenta de reticulocitos, glucosa sérica y concentraciones de potasio sérico.

Además de las medidas descritas los pacientes requieren soporte médico de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. Como en cualquier otra enfermedad infecto-contagiosa las medidas de prevención tienen un papel muy importante debido a que se limita la diseminación de la enfermedad y disminuye el riesgo exposicional de los trabajadores de la salud. La OMS sugiere las siguientes medidas en todo caso sospechoso de SARS:

1. Aislamiento.
 - a. Colocar al paciente en un cuarto aislado.
 - b. Emplear cubrebocas, guantes, máscaras y lentes protectores para los ojos.
 - c. Lavado cuidadoso y exhaustivo de manos.
 - d. Limitar el número de personal relacionado con el paciente durante su estancia intrahospitalaria.
 - e. Limitar las visitas al paciente.
2. Realizar pruebas diagnósticas.
 - a. Obtener muestras necesarias para descartar otras causas de neumonía atípica.
 - b. Obtener muestras para búsqueda de SARS-CoV.
 - c. Estudios de imagen (radiografía simple y TAC de tórax).
3. Iniciar tratamiento.
 - a. Oxígeno suplementario.
 - b. Antimicrobianos para neumonía de adquisición en la comunidad.
 - c. Considerar empleo de inhibidores de neuroaminidasa para tratamiento de influenza.
 - d. Ribavirina.
 - e. Esteroides sistémicos.
4. Notificar a los servicios de Salud Pública.

Debido al carácter infecto-contagioso de la enfermedad las medidas preventivas son piedra angular en el control de la epidemia y en la aparición de nuevos casos. La OMS sugiere las siguientes medidas para personas provenientes de áreas con casos reportados de SARS o que tuvieron contacto con personas infectadas por SARS:

1. Individuos asintomáticos y que no han estado en contacto cercano con pacientes no requieren medidas especiales y únicamente deberán conocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad y vigilancia en su domicilio por un periodo de 10 días.
2. Los individuos que hayan estado o crean haber estado en contacto cercano con un paciente con SARS en los últi-

mos 10 días no deben realizar viajes ni salir del país, deberán permanecer en contacto mínimo con otras personas por un periodo de al menos 10 días y reportar al sistema de vigilancia epidemiológica.

3. El individuo que ha desarrollado síntomas (fiebre mayor a 38°C, tos seca, acortamiento de la respiración o disnea) dentro de los 10 días posteriores al contacto o arribo de un área con casos reportados debe permanecer aislado, evitar salir de su habitación y notificar al sistema de vigilancia epidemiológica local para la confirmación del diagnóstico.

Referencias

1. World Health Organization. <http://whi.int/en/>
2. Secretaría de Salud (México). Lineamientos para la vigilancia y prevención del síndrome agudo respiratorio severo (SARS). <http://www.epi.org.mx/bioterr/manualSARS.pdf>
3. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) – multicountry outbreak. http://www.int/csr/don/2003_02_11/en/
4. Wenzel RP, Edmond MB. Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med* 2003; 348: 1947-51.
5. The Globe and Mail. SARS fells the doctor who identified the mystery disease. <http://www.globeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20030329.wurba0329/BNSStory/international/?query=SARS>.
6. La Repubblica. LA polmoniti atipica uccide un medico italiano. <http://www.repubblica.it/online/cronaca.virus/medico.htm>
7. Ministero della Salute (Italia). <http://Ministerosalute.it>
8. Poutanen SM, Low DE, Henry B et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348: 1995-2005.
9. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 1-9.
10. CDC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52: 226-8.
11. CDC. Update: severe acute respiratory syndrome — United States, 2003. *MMWR* 2003; 52: 357-60.
12. World Health Organization. Acute respiratory syndrome in Hong Kong special administrative region of China/Viet Nam. 12 March 2003. Disease outbreak reported. http://www.who.int/csr/don2003_0312/en/
13. World Health Organization. Update 29 – Situation in China, status of scientific and clinical knowledge. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_14/en/
14. Martins FSV. Síndrome respiratória aguda grave. Cives, Centro de Informação em Saúde para viajantes (Brasil). <http://www.cives.ufjr.br/informacao/viagem/sars-iv.html>
15. World Health Organization. Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. Unprecedented collaboration identifies new pathogen in record time. <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr/31/en/>
16. Piard A. Scientists seek to solve puzzle of SARS pathogen. <http://www.globeandmail.com/servlet/story/RTGAM.20030328.uscie0328/BNSStory/National/?query=SARS>
17. Picard A. Virus may have crossed species barrier. http://www.globeandmail.com/servlet/story/RTMGAM.20030329.uscie_3229/BNSStory/National/?query=SARS
18. Abraham C. Health officials on trail of first SARS patient. <http://www.globeandmail.com/servlet/ArticleNews/TPStory/LAC2003031/USCIEN/?query=SARS>
19. Fox M. US. Counts 51 cases of mystery disease. <http://www.asiareuters.com/printerFriendlyPopup.jhtml?type=scienceNews&storyID=2461667>
20. AP, Can Press. Researchers seek SARS vaccine. <http://www.globeandmail.com/servlet/story/RTGAM2003/pr/31/en/>

21. REUTERS. Scientist identify deadly pneumonia virus. <http://asiareuters.com.printerFriendlypopup.html?type=scienceNews&storyID=245776>
22. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) – multi-country outbreak – Update 12.27 March 2003. http://www.int/csr/don/2003_03_27b/en/print.html
23. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-66.
24. Drosten C, Günter S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-76.
25. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-42.
26. McIntosh K, Coronaviruses, In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.
27. CDC. Severe acute respiratory syndrome (SARS). SARS coronavirus sequencing. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sequence.htm>
28. CDC. Office communication. CDC Lab sequences of new coronavirus. <http://www.cdc.gov/oc/media/presserel/r>
29. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. *Lancet* May 9, 2003.
30. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003. Published on line 1 may 2003.
31. World Health Organization (WHO). Acute respiratory syndrome, China _ Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003;78:57.
32. World Health Organization (WHO). WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 121-122.
33. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The Lancet* 2003, 361.
34. World Health Organization. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. <http://www.int/csr/sars/clinica/en/>
35. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003.
36. Tsang KW, Ho PL, Ouy GC, Yee WK et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003.
37. Wyson Pippa. *Radiology in Toronto under SARS: containment, then the deluge. Medscape Radiology* 2003; 4: 1.
38. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome: laboratory diagnostic tests. <http://www.who.int/csr/sars/diagnostictest/en/>
39. World Health Organization. PCR primers for SARS developed by WHO network laboratories. <http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>
40. World Health Organization. Recommendations for laboratory testing by PCR for presence of SARS coronavirus-RNA. <http://www.who.int/csr/sars/coronarecommendations/en/>
41. World Health Organization. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. <http://who.int/csr/sars/labmethods/en/print.html>
42. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS) – multi country outbreak – Update 34. Unanswered question: a critical point in the evolution of SARS. http://www.who.int/csr/don/2003_04_19/en/
43. AP. The Globe and Mail. Hong kong marks grim SARS record. http://www.globeandmail.com/servelet/story/RTGAM.2003419.wsars0419_1/BNStory/National
44. www.sars.gc.ca
45. Shevajumnoen. “Three-drug combination is effective”. <http://leng/mop.go.th/>
46. World Health Organization. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/>
47. En línea. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5217a5.htm>
48. World Health Organization. Update 96 – Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/print.html
49. Cruz Martínez Elpidio MD, Borja-Terán Bulmaro MD, Hernández-Rojas Ma. Eugenia MD, Velásquez-Zuñiga Cuauhtémoc MD. Síndrome agudo respiratorio severo (SARS). *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003; 17(2): 56-79.

