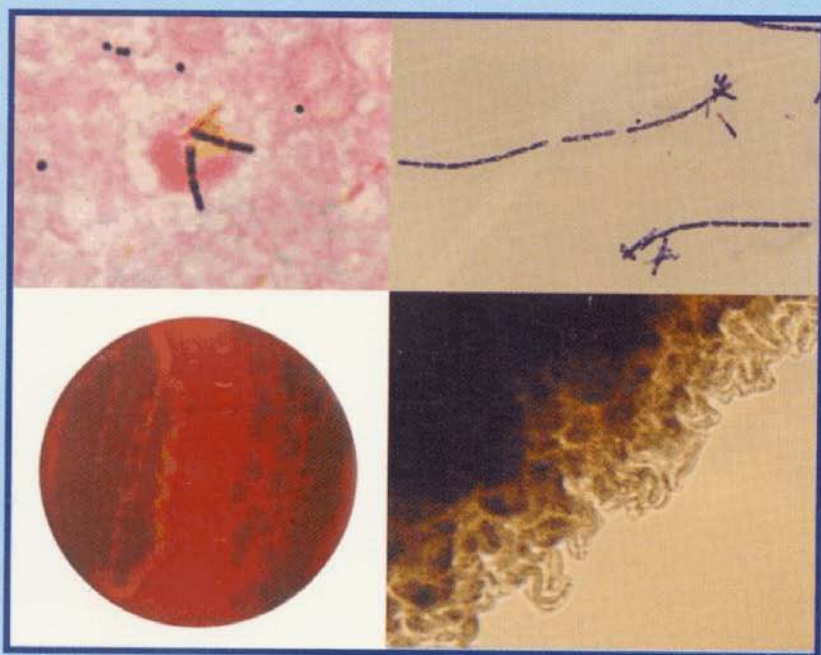


La emergencia del ántrax como arma biológica



**Documento Técnico N°2
Enfermedades Emergentes y Reemergentes**

2001



LA EMERGENCIA DEL ÁNTRAX COMO ARMA BIOLÓGICA

Lima – Perú

2001

*Documento Técnico: Enfermedades Infecciosas Emergentes y
Reemergentes: Ántrax*

Catalogación hecha por el Centro de Documentación e Información del INS

*Instituto Nacional de Salud (Perú)
La emergencia del ántrax como arma biológica. - Lima:
Instituto Nacional de Salud, 2001*

*56 p. : il.,diagrs.; 21cm. — (Documento Técnico.
Enfermedades Emergentes y Reemergentes: Ántrax; 2)*

*1. ÁNTRAX/diag 2. ÁNTRAX/prev 3. INFECCIONES
BACTERIANAS 4. PERÚ 5. MANUALES
I. Perú. Ministerio de Salud*

ISBN 9972 – 857 – 15 – 0

Hecho el Depósito Legal Nº 1501302001-4129

© Ministerio de Salud, 2001

Av. Salaverry Cdra. 8 s/n., Jesús María, Lima, Perú

Tel.:431 0410

© Instituto Nacional de Salud, 2001

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú

Tel.: 471-9920 Fax 471-0179

e-mail:postmaster@ins.sld.pe

Página Web: www.ins.sld.pe

Publicación aprobado con R.J.N Nº 0325 - 8 de noviembre 2001

CONTENIDO

HISTORIA	9
EPIDEMIOLOGÍA	10
AGENTE ETIOLÓGICO	12
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
DIAGNÓSTICO	20
ETIOPATOGENIA	29
PATOLOGÍA	31
TRATAMIENTO	32
PREVENCIÓN Y CONTROL	38
VIGILANCIA CONTRA EL BIOTERRORISMO	44
ANEXOS	49
BIBLIOGRAFÍA	52

PRESENTACIÓN

Desde los sucesos del 11 de Setiembre del 2001, ocurridos en los Estados Unidos de Norte América el mundo ha sufrido grandes cambios en lo que respecta a la seguridad ciudadana.

Se ha generado incertidumbre y a veces pánico, ante la amenaza del uso de microorganismos infecciosos como armas biológicas, que por sus características patogénicas significaría un gran problema de salud pública, ya que muchas de las enfermedades causadas por ellos tienen tasas de letalidad que pueden llegar cerca al 100 %.

La globalización en la cual nos encontramos inmersos, obliga a tomar medidas de prevención, que deben estar enmarcadas, en el conocimiento amplio del problema y el desarrollo de actividades coordinadas, con todas las instituciones responsables de velar por el bienestar y seguridad de la población. De este modo, se deben conocer los microorganismos potencialmente utilizados como armas biológicas, las enfermedades que ellos producen, los protocolos de diagnóstico, su tratamiento y las medidas necesarias para la vigilancia los mismos.

El Ministerio de Salud, a través del Instituto Nacional de Salud, presenta este documento técnico, que tiene como objetivo proporcionar información que permita el mejor conocimiento y la aplicación de medidas de prevención, diagnóstico y control, sobre enfermedades emergentes y reemergentes, que pudieran ser utilizadas como armas terroristas.

HISTORIA

Por siglos, el ántrax (o carbunco) ha causado enfermedad en los animales y ocasionalmente serios problemas en humanos en todo el mundo. El ántrax fue la primera enfermedad infecciosa en la que se demostró que una bacteria era el agente causal. Robert Koch, con el descubrimiento del *Bacillus anthracis* en el siglo XIX fundó la infectología.

Investigaciones sobre ántrax como arma biológica vienen realizándose desde hace más de 80 años. Actualmente, al menos 17 naciones probablemente cuentan con programas para el desarrollo de armas biológicas ofensivas; es incierto cuántos países están trabajando con ántrax. Irak ha reconocido que produce ántrax como arma biológica.

Muchos expertos señalan que la producción de ántrax letal bajo la forma de aerosol está más allá de la capacidad de individuos o grupos que no cuentan con acceso a biotecnología avanzada. Sin embargo, grupos autónomos con fondos substanciales y contactos pueden adquirir los materiales necesarios para un ataque exitoso. Un grupo terrorista Aum Shinrikyo, responsable de la liberación de gas sarín en la estación del tren en Tokio, Japón, en 1995 dispersó aerosoles de ántrax y botulismo en hasta 8 ocasiones; por razones desconocidas el ataque no produjo enfermedad.

La liberación accidental en aerosol de esporas de ántrax de una institución militar de microbiología en Sverdlovsk en la antigua Unión Soviética en 1979 resultó en al menos 79 casos de infección por ántrax y 68 muertos demostrando así el potencial letal del ántrax en aerosol. Ántrax en aerosol puede no tener olor y ser invisible luego de su liberación y podría tener un potencial de viajar muchos kilómetros antes de su diseminación. Evidencias sugieren que luego de su liberación en aerosol fuera de la casa, las personas dentro de ella podrían estar expuestas a condiciones similares de las que están fuera.

En 1970, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud estimó que una liberación aérea teórica de 50 kilos de ántrax en una población urbana de 5 millones afectarían a 250,000 habitantes, de los cuales 100,000 morirían de no contar con tratamiento. En 1993 un reporte en los Estados Unidos estimó que entre 130,000 y 3 millones de muertes podrían producirse por la liberación en aerosol contra el viento de 100 kilos de esporas de ántrax en Washington D.C.; la letalidad sería superior a la de una bomba de hidrógeno. Un modelo económico desarrollado por el CDC sugiere un costo de 26.2 billones de dólares por 100,000 personas expuestas.

El ántrax probablemente haya llegado al Perú con el intercambio biológico que se produjo durante la conquista. El médico peruano Hermógenes Maúrtua realizó estudios sobre ántrax, habiendo publicado, diez años después de iniciada la guerra con Chile el libro: "La vacuna carbonosa", en el que propone la vacunación del ganado contra el ántrax.

Durante la era pre antibiótica en el Perú se desarrollaron trabajos de tesis sobre el tratamiento del ántrax, como la desarrollada por Aspiazu que enfoca el tratamiento del ántrax cutáneo con formol, y la desarrollada por Escobar que propone el tratamiento quirúrgico. A fines del siglo XIX otro médico peruano, utilizó inyecciones endovenosas de ácido fénico para el tratamiento del carbunco, aunque este tipo de tratamiento fue abandonado por el efecto tóxico del mismo.

EPIDEMIOLOGÍA

En su forma natural, es una enfermedad de animales herbívoros domésticos o salvajes que expulsan bacilos al desangrarse. Al exponerse al aire, las formas vegetativas esporulan y las esporas pueden mantenerse viables en el suelo durante años. Así, la piel de animales y los cueros secos también pueden contener esporas durante años. Los seres humanos y carnívoros son huéspedes accidentales; es una enfermedad endémica en áreas agrícolas de todo el mundo. Es considerada un riesgo ocupacional de trabajadores ganaderos o agrícolas que manipulan animales infectados. Los cambios ambientales, tales como inundaciones o sismos se han relacionado con la aparición de epizootias.

La mayoría de las infecciones naturales (95%) se producen por el contacto entre la piel del huésped y los tejidos de animales que han muerto de la enfermedad, como pelo, cuero, lana, etc. e incluso, por productos elaborados con los mismos.

La infección intestinal u orofaríngea es ocasionada por la ingestión de carne contaminada, mientras que la infección adquirida por vía inhalatoria es poco frecuente como infección natural, estando relacionada con procesos industriales como el curtido de cuero o el procesamiento de lana, en los cuales es posible la diseminación de esporas como aerosoles.

La enfermedad en el Perú es endémica. En 1904 el doctor Ricardo Pazos Varela escribió su tesis sobre la sero terapia del carbunco. De 1990 a 1992 se notificaron 460 casos de carbunco (ántrax); el mayor número de casos (223) se registró en 1992; en 1993 y 1994 no se notificaron casos; en 1995 se comunicaron 25 y en 1996, 12. Se ha continuado observando casos en los años 1997 y 1998 esporádicamente, particularmente en los departamentos de Lima e Ica, así como la provincia constitucional del Callao. Bajas coberturas de vacunación del

ganado bovino, caprino y ovino estarían relacionadas con el problema.

Una investigación epidemiológica retrospectiva de un brote epidémico de carbunco ocurrido en Enero de 1995 en una localidad ubicada en la Provincia Constitucional del Callao reveló que la fuente de infección por *Bacillus anthracis* fue el contacto directo con animales (vacas, cerdos). Las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre, cefalea y lesión cutánea característica. En mayo de 1995 se realizó el estudio de otro brote epidémico de carbunco, presentado en el Centro Poblado de Pampa Grande en Pachacamac registrándose un total de ocho casos, 5 mujeres y 3 varones. La edad promedio fue de 31.25 años con un rango de edad de 16-57 años, con un tiempo de enfermedad promedio 3 días, siendo el contagio en todos los casos, a través de manipulación y consumo de carne; y compromiso de piel, caracterizado por lesiones papulares pruriginosas e indoloras, seguido de lesión ulcerativa con necrosis central negruzca (75%), acompañado de leve edema local periuclerativo (75%). Todos presentaron lesiones en miembros superiores y un caso en miembros inferiores. El 25% de los pacientes presentó fiebre cuantificada en 38°. Uno de los casos presentados fue un paciente HIV (+), quien presentó cuatro lesiones papulares pruriginosas pequeñas no ulcerativas, no presentó fiebre y tuvo buena respuesta a tratamiento único con oxitetraciclina por diez días.

En Estados Unidos, entre 1981 y 1990, sólo se comunicaron 4 casos de ántrax. Poco después de los atentados terroristas en Nueva York en setiembre de 2001, en diferentes ciudades de Estados Unidos se han reportado casos sospechosos de ántrax transmitidos por vía inhalatoria a través de correspondencia contaminada. Hasta el momento de la edición del presente resumen se han confirmado 20 casos, dos de los cuales han sido fatales como se puede apreciar en la tabla N°1.

Tabla N° 1. Casos sospechosos y confirmados de ántrax presentados en Estados Unidos entre el 11 de setiembre hasta el 30 de octubre de 2001.

Estado de Casos	Florida	New York City	New Jersey	Washington, DC	Total
Confirmados	2	4	5	5	16
Cutáneos	0	3	3	0	
Inhalacionales	2	1	2	5	
Sospechosos	0	3	1	0	4
Cutáneos	0	3	1	0	
Inhalacionales	0	0	0	0	

En nuestro país, desde el 15 de octubre del presente año se viene reportando la existencia de correspondencia sospechosa de contener ántrax. Más de 300 sobres sospechosos han sido examinados por el Instituto Nacional de Salud, todos con resultados negativos. Sin embargo, en un paquete de seis que llegaron de Washington a Lima el jueves 25 de octubre de 2001 fue informado como positivo por el laboratorio del Centro de Investigación Médica de la Marina de Estados Unidos ubicado en el Perú (NAMRID).

AGENTE ETIOLÓGICO

Morfología y tinción

El *Bacillus anthracis* es una de las bacterias patógenas de mayor tamaño. Su longitud es de 4 - 8 μm y su espesor de 1 - 1.25 μm . La forma vegetativa puede presentarse de dos formas: en el huésped, aparecen células aisladas, en pares unidas por los extremos y en cadenas cortas de extremos ligeramente redondeados; en el cultivo, forman cadenas largas de extremos cóncavos y algo hinchados, el aspecto es comparado con una caña de pescar de bambú grueso.

La cápsula, es producida por cepas virulentas de *Bacillus anthracis* in vivo y puede observarse en frotis de animales inoculados, no en cultivos excepto cuando crecen en medios especiales incubados en 20% de CO_2 . El material capsular no es un polisacárido como en la mayoría de las bacterias, sino un polipéptido de alto peso molecular compuesto exclusivamente de ácido D-glutámico (esteroisómero «anormal»), que es el inverso óptico del que se encuentra en la mayoría de los seres vivos. La síntesis de la cápsula se hace hacia el final de la fase de crecimiento exponencial y aparece en su inicio en las extremidades de la célula.

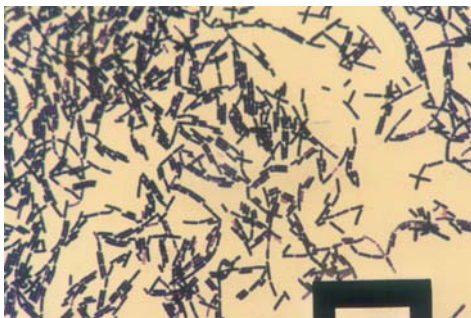


Figura N° 1. Coloración de Gram: Morfología microscópica a 1000X.

Fuente: Laboratorio de Bacteriología Especial INS.

El *Bacillus anthracis* forma esporas, cuyo diámetro no excede el de la célula vegetativa; se forman en mayor cantidad entre 32° a 35°C y solo en aerobiosis,

no *in vivo*. Son formadas bajo condiciones desfavorables para la multiplicación de la forma vegetativa. Al final de la fase logarítmica de crecimiento las esporas aparecen en cultivos y son numerosas después de 24-48 horas de incubación sobre todo en los casos de crecimiento exuberante.

Los bacilos son Gram positivos, inmóviles, se tiñen fácilmente con colorantes normales de anilina, pero frecuentemente lo hacen en forma desigual. El material granular del interior de la célula está constituido por grasas, volutina o glucógeno. Las esporas se tiñen con dificultad (ver Figuras 1 – 4).

Las colonias son irregulares, de estructura rizada o vellosa a lo que se denomina «cabeza de medusa», que son fácilmente visibles con una lupa o esteroscópico. En los medios de cultivo ricos en suero o en atmósfera con un 20% de CO₂, las colonias son de tipo S (smooth = lisa), regulares, húmedas y hasta mucoides. Sobre agar ordinario, las colonias son de tipo R (rough = rugosa) están formadas por gérmenes desprovistos de cápsula, debido a la ausencia en el medio de cultivo de elementos necesarios para su síntesis. Si se resiembra esta cepa en un medio albuminoso, las colonias serán de tipo S.



Figura N° 2. Cultivo de 48 horas: Observación de esporas de *B.anthraxis*.

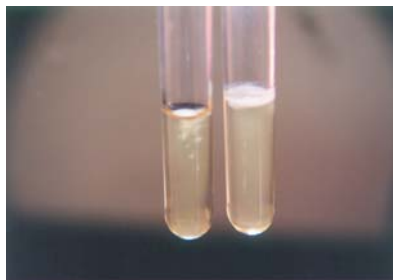


Figura N° 3. *B.anthraxis*. Movilidad negativa (izquierda).

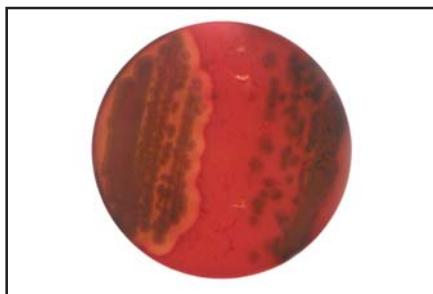


Figura N° 3. Derecha *B. anthracis*, colonias no hemolíticas en agar sangre (izquierda).

Fuente: Laboratorio de Bacteriología Especial INS.

Fisiología y metabolismo

El *Bacillus anthracis* no es exigente, su crecimiento es fácil en todos los medios ordinarios de laboratorio. El organismo crece bien en agar sangre y son no hemolíticos. Sus requerimientos nutricionales incluyen tiamina y ciertos aminoácidos, el uracilo, guanina, adenina y magnesio estimulan el crecimiento. Fermentan la Glucosa, maltosa, sacarosa, fructosa, trehalosa y dextrano. Son proteasa, amilasa, catalasa, lecitinasa y colagenasa positivos. La temperatura óptima de crecimiento es de 37°C y pueden crecer hasta a 40°C.

Es anaerobio facultativo. Las condiciones aerobias son requeridas para la esporulación pero no para la germinación. La esporogénesis depende de ciertas condiciones de temperaturas y de medio. La temperatura óptima de esporulación es de 25 a 37 °C; por debajo de 14°C las esporas son poco abundantes, y por encima de 42°C la esporulación no tiene lugar; el oxígeno del aire es indispensable, la presencia de glucosa la impide y un medio pobre en sustancias orgánicas la favorece. En el laboratorio la esporulación es precoz y abundante en un agar sin peptona.

Las células vegetativas del *Bacillus anthracis* no presentan una resistencia mayor a la habitual y es tan frágil como los otros gérmenes, pero sus esporas presentan una resistencia relativamente alta, aunque no tanto como las esporas de *B. subtilis*. Los bacilos se han aislado del suelo contaminado de forma natural, almacenados durante largo tiempo, hasta 60 años. Las esporas se destruyen generalmente mediante ebullición durante 10 minutos y mediante calor seco a 140°C durante 3 horas; también presentan relativa resistencia a los desinfectantes químicos, pueden sobrevivir por 70 horas en 0.1% de cloruro de mercurio. Los agentes oxidantes son más eficaces: 3% de peróxido de hidrógeno los mata en 1 hora y 4% de permanganato de potasio en 15 minutos.

El bacilo del ántrax no puede desarrollarse en presencia de *Klebsiella* o de *Pseudomonas aeruginosa*; este antagonismo microbiano es debido a la producción de sustancias inhibitoras (la piocianasa bloquea el desarrollo del bacilo carbonoso). Las células vegetativas mueren a los pocos días sobre los animales en descomposición, pero las esporas son viables por muchos meses.

Estructura antigénica y toxinas:

La antigenicidad del *Bacillus anthracis* se debe a dos grupos de antígenos: los antígenos celulares (cápsula y antígeno somático) y a los componentes de la Exotoxina.

- * **Cápsula:** Compuesta por un polipéptido de ácido D-glutámico. Es antifagocítica y juega un papel importante en la patogenia. Su presencia

condiciona la virulencia del germen, lo protege contra los mecanismos de defensa celulares y humorales del organismo y le permite multiplicarse localmente. Convierte en incoagulable la sangre de los animales enfermos y es responsable de las reacciones inflamatorias y necróticas.

- * **Antígenos somáticos**, están unidos en el cuerpo microbiano con proteínas: son el polisacárido de Ivanovic que da reacción cruzada con el tipo 14 del polisacárido del *Streptococcus pneumoniae* y con suero humano grupo A y el polisacárido de Combiesco que son haptenos que precipitan con un suero anticarbuncoso; es el principio de la reacción de Ascoli, que permite descubrir su presencia, pero no juegan papel importante en la patogenia.

- * **La exotoxina:** Esta es producida solo in vivo en los tejidos de los animales afectados. La exotoxina presenta tres componentes:
 - a. Factor I o Factor Edema (FE) es un adenilato ciclasa calmodulina-dependiente, inactiva en la bacteria, pero que al ingresar al citosol de células susceptibles es activado y eleva los niveles del AMPc produciendo edema.
 - b. Factor II o Antígeno Protector (AP) es una proteína. El antígeno protector toma ese nombre porque en inyecciones a animales de experimentación da protección inmunitaria.
 - c. Factor III o Factor Letal (FL) compuesta por una proteína cuyo mecanismo de acción es desconocido pero es letal para muchos animales de experimentación.

Cada uno por separado no produce ningún efecto en el huésped, se presenta edema o es letal si se unen el AP al FE o al FL respectivamente. El FE y el AP inhiben la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares, y este efecto puede incrementar la susceptibilidad al ántrax.

La toxina del ántrax es más compleja porque consiste de tres componentes: La función del AP es unirse a receptores en la superficie de las células. La presencia del AP en el límite celular sirve para que se pueda unir a esta tanto el FL como el FE, puedan sufrir una endocitosis en la cual son translocados al citosol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres formas de manifestaciones clínicas de ántrax en humanos son: la cutánea, pulmonar y gastrointestinal. De las tres formas, las dos últimas, pueden ser fatales, si no son tratadas oportunamente. Más del 95% de casos de ántrax tiene manifestaciones cutáneas. Antes del uso de antibióticos y de la vacuna, de 10 a 20% de las formas cutáneas evolucionaban a formas fatales.

Las formas gastrointestinales y pulmonares son las más letales, por que no son reconocidas oportunamente, lo que retrasa el tratamiento; sin embargo, evidencias epidemiológicas y serológicas sugieren que formas gastrointestinales y pulmonares leves, no diagnosticadas, pueden ocurrir y no son infrecuentes entre los expuestos. El desarrollo de las meningitis es un riesgo potencial de las tres formas de ántrax.

ÁNTRAX CUTÁNEO

El período de incubación puede oscilar entre 9 horas a 14 días, en promedio es de 2 a 7 días. La evolución es la siguiente:

- | | |
|----------|--|
| Día 0 | Entrada de la infección por <i>Bacillus anthracis</i> (usualmente esporas) a través de una lesión superficial (corte, abrasión, picadura de insectos, etc.). |
| Días 2-3 | Aparece un pequeño grano ó pápula. |
| Días 3-4 | Un anillo de vesículas rodea a la pápula. El fluido vesicular puede tener un exudado. Empieza a desarrollar marcado edema. A menos que exista una infección secundaria no hay pus en la lesión y no hay dolor, aunque puede haber dolor en nódulos linfáticos satélites a la lesión. |
| Días 5-7 | La pápula original se ulcera (ver figura N°5). El edema se extiende a mayor distancia de la lesión. Las manifestaciones clínicas pueden ser más severas, si las lesiones están ubicadas en la cara, el cuello o el pulmón. En estas formas más severas se puede evidenciar fiebre alta, adenopatía regional dolorosa, edema extenso, toxemia, shock y puede devenir la muerte. |
| Día 10 | La lesión empieza su resolución, toma casi seis semanas, y no se acelera por el tratamiento. Un pequeño número de pacientes que no recibe tratamiento puede desarrollar ántrax sistémico con sintomatología hiperaguda. |



Figura Nº 5. Lesiones de ántrax cutáneo en falange media del dedo(A), y en el cuello (B).

Fuente: <http://www.emedicine.com/med/topic148.htm>

Diagnóstico diferencial

Quemaduras (lesión inicial), chancro sífilítico, erisipela, úlcera tropical. En estos falta el edema que es característico del ántrax. La ausencia de pus, la falta de dolor y la ocupación de paciente pueden orientar al diagnóstico.

En las formas cutáneas severas de ántrax, que incluyen cara y cuello, el diagnóstico diferencial debe plantearse celulitis de órbita, dacrocistitis y la infección de tejidos profundos del cuello. También en esta forma de presentación deben considerarse, las infecciones necrotizantes de tejidos blandos, particularmente infección por estreptococos, la gangrena gaseosa y la celulitis severa por estafilococos.

ÁNTRAX GASTROINTESTINAL

Ocurre luego de la ingestión de *Bacillus anthracis* con agua o alimentos contaminados. Se pueden dar las siguientes formas:

Ántrax intestinal: Los síntomas incluyen náuseas, vómito, fiebre, dolor abdominal, diarrea con sangre y ascitis masiva. Si no hay tratamiento temprano conlleva al desarrollo de toxemia y shock. Hay evidencias que casos leves no diagnosticados se recuperan satisfactoriamente de la enfermedad.

Ántrax orofaríngeo: Las manifestaciones clínicas incluyen dolor de garganta, disfagia, fiebre, linfadenopatía regional del cuello y toxemia. Inclusive con tratamiento la mortalidad es alrededor del 50%.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye envenenamiento (en estadios tempranos del ántrax intestinal); abdomen agudo debido a otras causas; gastroenteritis

hemorrágicas debidas a otros microorganismos particularmente debido a *Clostridium perfringens*.

En ántrax faringeo se debe considerar como diagnóstico diferencial, la faringitis estreptocócica, angina de Vincents, angina de Ludwig, absceso parafaríngeo e infección de tejidos blandos del cuello.

ÁNTRAX PULMONAR

Los síntomas no son específicos y requieren de la sospecha de ántrax en razón al conocimiento de la historia del paciente. La enfermedad tiene un inicio insidioso, con fiebre, malestar, fatiga, dolor torácico de uno a mas días. Esta fase inicial es seguida por el desarrollo súbito de disnea, cianosis, desorientación y muerte. La muerte ocurre en las 24 horas de la fase hiperaguda.

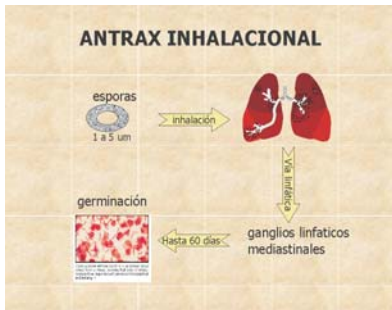


Figura Nº 6. Esquema del mecanismo de infección en ántrax inhalacional.

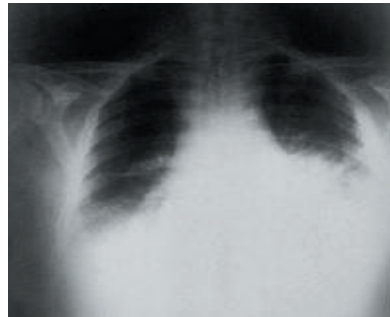


Figura Nº 7. Radiografía de un caso con manifestación de efusión pleural.

Fuente: <http://www.emedicine.com/med/topic148.htm>

Esporas aerolizadas de ántrax mayor 5mm de tamaño son depositadas en las vías respiratorias altas (faringe, laringe y tráquea) y pueden ser atrapadas y eliminadas efectivamente por el sistema mucociliar. Esporas ente 2 y 5 mm de tamaño pueden llegar a los ductos alveolares y a los alveolos. Estas eporas son captadas por macrófagos pulmonares y transportados a los ganglios linfáticos mediastinales e hiliares. Luego de un periodo de germinación, una gran cantidad de toxina es producida. A partir de estos ganglios la toxina es diseminada por la circulación sistémica, dando como resultado edema, necrosis y shock séptico que conlleva al fallecimiento. Aunque el micro-organismo es inicialmente transportado a los ganglios mediastinales, un mayor lugar para su desarrollo

es el mediastino (ver figura 6). El edema y toxina letal causan una mediastinitis hemorrágica, que es típica del ántrax inhalacional.

La dosis inhalatoria mínima necesaria para causar infección en el humano no está en determinada. En chimpancés, esta dosis es de 40,000 a 65,000 esporas. El Departamento de Defensa de los Estados Unidos, estiman que la dosis letal de 50% para sujetos expuestos está entre 8,000 y 10,000 esporas.

En la naturaleza, el ántrax inhalacional es usualmente de comportamiento bifásico. El periodo de incubación es alrededor de 6 días. El inicio de la primera etapa es insidioso y dura en promedio 4 días; se presentan: mialgias, malestar, fatiga, tos no productiva, sensación de opresión retroesternal y fiebre. Antes de iniciar una segunda etapa, que en promedio dura 24 horas, puede haber una transitoria y aparente mejoría, luego de lo cual se desarrolla un rápido deterioro del paciente presentando distrés respiratorio, hipoxemia y cianosis, terminando con la muerte del paciente. En algunos casos puede presentarse hipotermia y desarrollar shock. Al examen clínico hay evidencias de efusión pleural. En el 50% de los casos puede haber compromiso meníngeo. La radiografía de tórax muestra aumento del mediastino y efusión pleural, pudiendo el parénquima pulmonar parecer normal (ver figura 7).

MENINGITIS POR ÁNTRAX

La meningitis por ántrax es una seria manifestación que se desarrolla a partir de las otras tres manifestaciones clínicas descritas. La tasa de letalidad es cercana al 100%. Se observan signos de meningitis, con intensa inflamación de las meninges, marcada elevación de la presión del líquido cefaloraquídeo (LCR) y la aparición de sangre en el mismo, seguido de compromiso de conciencia y muerte. En muy pocos casos, en los que se sospecha de ántrax y se instaura tratamiento tempranamente, puede haber recuperación.

El diagnóstico diferencial incluye a otras etiologías bacterianas. El diagnóstico definitivo es obtenido por la visualización del bacilo capsulado en el LCR o en el cultivo.

SEPSIS POR ÁNTRAX

La sepsis en el ántrax, se desarrolla después de la diseminación del *Bacillus anthracis* por vía linfática y hematógena, a partir de una lesión primaria (cutánea, gastrointestinal o pulmonar). Las manifestaciones clínicas son fiebre alta, toxemia y shock con la consiguiente muerte en un periodo relativamente corto.

En el diagnóstico diferencial debe ser considerado la sepsis por otras bacterias. El diagnóstico definitivo es hecho mediante el aislamiento bacteriano de la lesión primaria y de los hemocultivos.

DIAGNÓSTICO

1. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE *Bacillus anthracis*

Generalidades

- Los procedimientos descritos son exclusivos para el búsqueda de *Bacillus anthracis* y su diagnóstico diferencial con otras bacterias. Si se sospecha otro tipo de agentes, se deben utilizar medios y procedimientos adecuados para cada uno de ellos.
- Se deben tomar las precauciones de bioseguridad descritas en el capítulo correspondiente, teniendo en cuenta que es una bacteria que se puede transmitir por aerosoles y que se debe manejar en una cabina de seguridad biológica.
- Una de las características importantes de esta bacteria es la presencia de esporas resistentes.

Obtención de muestras

Material

- Hisopos con punta de dacrón o de algodón.
- Frascos de plástico estériles descartables.
- Material para obtención de hemocultivos.
- Láminas portaobjetos.
- Tubos estériles.
- Medio de transporte de Cary-Blair o de Aimes.
- Láminas porta-objetos nuevas, limpias y desengrasadas.
- Recipiente estéril de boca ancha para obtención de muestra focal.

Ántrax cutáneo

- Vesículas: Realizar la asepsia de la piel alrededor de las vesículas, utilizando alcohol de 70%. Embeber dos hisopos estériles secos en el fluido de las vesículas a partir de una que esté intacta. Colocar en un tubo seco estéril. Realizar dos extensiones en láminas portaobjetos.
- Escaras: Realizar la asepsia de la piel alrededor de la escara con alcohol al 70%. Rotar dos hisopos debajo del borde de la escara negra sin removerla. Colocar en un tubo seco estéril. Realizar dos extensiones en láminas portaobjetos.

Ántrax gastrointestinal

- Obtener una muestra de heces en lo posible.

- En fases tardías de la enfermedad, los hemocultivos pueden ser positivos, sobre todo si se han tomado antes de la administración de antibióticos.

Ántrax por inhalación

- Si hay presencia de síntomas respiratorios y el paciente puede expectorar, se debe obtener una muestra de esputo para Gram y cultivo.
- En fases tardías de la enfermedad (2 a 8 días post exposición), los hemocultivos pueden ser positivos, sobre todo si se han tomado antes de la administración de antibióticos.
- Despidaje en contactos.
- Utilizando hisopos con punta de dacrón, rayón u otro material sintético, se obtienen muestras de ambas fosas nasales, de la cara y de las manos.

Investigación de objetos o sobres sospechosos

- La apertura de un sobre sospechoso solo se debe realizar en una cabina de seguridad biológica y utilizando guantes, protección respiratoria y colocando un campo que permita absorber cualquier espora que pueda salir del sobre o envoltorio.
- Con un hisopo recorrer la parte interna del sobre y los documentos que contenga.
- Si hay presencia de material como polvo o tierra, recoger un poco de este material y depositarlo en dos viales estériles con tapa rosca, utilizar el polvo para inocular los medios de cultivo.

Transporte de las muestras

- Las muestras deben ser inoculadas lo más rápido posible.
- Las muestras o hisopos pueden ser transportadas en tubos secos estériles o en medios de transporte. Las bacterias del género *Bacillus* permanecerán viables debido a la formación de esporas, mientras que otras bacterias perderán viabilidad.
- Las muestras en ningún caso deben ser refrigeradas (esto evita la formación de esporas).
- Las muestras de sangre para hemocultivos deben ser inoculadas en medios de hemocultivo y transportadas a temperatura ambiente, si es que no se pueden procesar en el laboratorio de origen.

Procesamiento de los cultivos

Materiales necesarios

- Placas de agar sangre de carnero (ASC).
- Placas de agar tripticasa soya (TSA).
- Placas de Agar Mac Conkey.
- Caldo tripticasa soya.

- Láminas portaobjetos.
- Hisopos con punta de algodón.
- Asas de cultivo descartables.

Muestras clínicas de hisopado de piel, esputo

- Inocular la muestra en una placa de ASC y otra de TSA, sembrar por agotamiento e incubar por 18 horas a 35°C en atmósfera normal (Figura N° 8).
- Realizar extendidos y colorearlos con Gram.



Figura N° 8. Cultivo de una muestra en agar sangre. Cultivos de sangre.

- Los medios de cultivo usuales son adecuados para el aislamiento de *Bacillus anthracis*.
- Puede haber suficiente cantidad de bacterias en la sangre, como para verlas en extendidos coloreados con Gram. *Bacillus anthracis* aparece en cadenas cortas de 2 a 4 bacterias encapsuladas que se evidencia por la presencia de zonas claras alrededor del bacilo.
- Si el frasco de hemocultivo indica crecimiento, realizar una coloración de Gram y buscar la presencia de bacilos Gram positivos encapsulados. Realizar un subcultivo en ASC y TSA.

Muestras de heces

- Realizar cultivos en ASC, TSA y agar Mac Conkey.

Muestras de líquido céfalo raquídeo (LCR)

- Centrifugar las muestras de LCR a 1500 g por 15 minutos.
- Decantar el sobrenadante.
- Con el sedimento realizar una coloración de Gram.
- Inocular el sedimento en una placa de ASC, una de TSA que se colocan a 35°C otra de agar chocolate de carnero a 35°C con atmósfera de CO₂.
- Inocular placas adicionales de acuerdo al resultado de la coloración de Gram.

Incubación y examen de los cultivos

- Los cultivos deben incubarse a 35-37°C en condiciones normales de oxígeno.
- Los cultivos deben examinarse entre las 18 a 24 horas de incubación.
- El crecimiento de *Bacillus anthracis* puede observarse incluso con 8 horas de incubación.

Pruebas diferenciales para la identificación presuntiva de *Bacillus anthracis*

Características de la colonia

- En ASC, las colonias aisladas de *Bacillus anthracis* tienen un diámetro de 2 a 5 mm, son planas o ligeramente convexas, son redondas en forma irregular con los bordes ligeramente ondulados y tienen una apariencia de vidrio pulido. Se observa la presencia de pequeñas proyecciones en los bordes de la colonia, que se describe como la «cabeza de Medusa».
- Las colonias tienen una consistencia densa (tenaz). Cuando se levantan con el asa de cultivo, la colonia se levanta como si fuera clara batida.
- Las colonias de *Bacillus anthracis* son no hemolíticas, mientras que las colonias de otros bacillus como *B. cereus* o *B. thuringiensis* son b-hemolíticas. Sin embargo se puede observar un hemólisis débil en áreas de crecimiento confluyente en cultivos viejos, lo cual no debe ser confundido con b-hemólisis.
- Se debe comparar el crecimiento obtenido en ASC con los otros medios. *Bacillus anthracis* crece rápidamente pudiendo observarse crecimiento en 6 a 8 horas y colonias individuales entre 12 a 15 horas. Esto puede servir para aislarlo a partir de cultivos con presencia de otras bacterias de crecimiento lento.

Coloración de Gram

- Realizar la coloración de Gram con los procedimientos descritos.
- *Bacillus anthracis* es un bacilo Gram positivo largo (1-1.5 X 3-5 µm), con esporas ovales centrales o subterminales (1 X 1.5 µm). Las esporas no se observan en las muestras clínicas.
- Las células vegetativas que se observan en la sangre o en las lesiones son cadenas cortas de 2 a 4 bacterias encapsuladas.
- Las bacterias a partir del ASC se observan como cadenas largas, no encapsuladas.

Demostración de cápsula en muestras clínicas (Sangre o LCR)

- Materiales: láminas portaobjetos y cubreobjetos, tinta china (Pelikan o Rotring) y microscopio con objetivo de inmersión 100x.
- Controles:
 - Positivo: *Klebsiella pneumoniae* en TSA.
 - Negativo: *E. coli* ATCC 25922 en TSA.

- Procedimiento: Tomar 5 a 10 μl de la sangre o LCR y colocarlo en una lámina portaobjetos y cubrirlo con un cubreobjetos. Añadir 5 a 10 μl de tinta china en uno de los bordes del cubreobjetos, esperar que la tinta china difunda a través de la lámina y observar con objetivo de 100x colocando aceite de inmersión encima del cubreobjetos.
- Realizar pruebas de control con las cepas patrón todos los días que se realice la prueba.
- Interpretación: La cápsula aparece como una zona clara bien definida alrededor de las células en los casos positivos, mientras que no hay zonas en las muestras negativas.

Movilidad

- Finalidad: Demostrar la presencia de movilidad en un tubo con medio SIM.
- Materiales: Medio de movilidad SIM en tubos 13 x 100 con 4 mL de medio y aguja de inoculación.
- Controles: positivo con *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* y negativo con *Acinetobacter spp* o *Klebsiella pneumoniae*.
- Procedimiento: Usando una aguja de inoculación, sembrar en forma perpendicular en el medio y retirar la aguja de tal manera que se forme solo un línea de inoculación. Incubar a 35-37°C por 18 a 24 horas.
- Realizar el mismo procedimiento para los cultivos y las cepas patrón cada vez que se realice la prueba.



Figura Nº 9. Toma de muestra de material contaminado.

- Interpretación: las bacterias inmóviles formarán una sola línea de crecimiento en el lugar de la inoculación. Las bacterias móviles formarán un crecimiento difuso alrededor de la línea de inoculación.

Identificación presuntiva y reporte

- En muestras clínicas: Bacilos Gram positivos encapsulados: Bacilos sospechosos de *Bacillus anthracis*.
- Cultivos de muestras clínicas: Bacilos Gram positivos con esporas ovales que no deforman la célula, colonias de aspecto de vidrio pulido, inmóviles y no hemolíticas: *Bacillus anthracis*.
- Cultivos de muestras ambientales con similares características: Cultivo sospechoso de *Bacillus anthracis*.

Envío de cultivos

- Todos los cultivos sospechosos de ser *Bacillus anthracis* deben ser enviados al Instituto Nacional de Salud para su confirmación y pruebas complementarias.
- Se debe sembrar en un tubo con agar tripticasa de soya en plano inclinado y enviarlo lo más pronto posible.
- Los cultivos deben ser enviados siguiendo las normas de bioseguridad para envío de muestras y cultivo, en forma resumida lo que se debe hacer es envolver en tubo con gasa o algodón y colocarlo en un recipiente a prueba de golpes y derrames (plástico o metal) y luego ser colocado en un envase secundario como una caja de cartón resistente. Se debe colocar el remitente, y las etiquetas de seguridad correspondientes.

Pruebas confirmatorias en el laboratorio de referencia

- El Laboratorio de Referencia Nacional en el Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública, tiene como finalidad confirmar la presencia de *Bacillus anthracis* en muestras clínicas y obtenidas del medio ambiente y realizar pruebas especiales para determinar su patogenicidad, virulencia, susceptibilidad antibiótica, diferenciando de cepas vacunales y otras especies de *Bacillus* que puedan tener similares características. Para lo cual se pueden realizar las siguientes pruebas:
 - Demostración de la presencia de cápsula utilizando agar bicarbonato de sodio 0.8% y CO₂.
 - Lisis por fago gamma.
 - Crecimiento en anaerobiosis.
 - Prueba del crecimiento en forma de cadena de perlas.
 - Susceptibilidad antibiótica para Penicilina, Doxiciclina, amoxicilina/ácido clavulánico y Ciprofloxacina.
 - PCR para determinar la presencia de marcadores de virulencia: plásmidos, toxinas, cápsula (realizados por Laboratorios de Referencia Internacionales).

Muestras nasales para descarte de *Bacillus anthracis*

Generalidades:

- Las muestras nasales solo deben ser utilizadas para estudios epidemiológicos en los que hubo una exposición confirmada a *Bacillus anthracis*. No se recomienda utilizar la coloración de Gram.

Materiales:

- Hisopos de dacrón, rayón u otro material sintético; no se recomienda utilizar hisopos con punta de algodón.
- Medios de transporte para cultivo.

Procedimiento:

- Humedecer el hisopo en solución salina o agua destilada e introducir por lo menos 1 cm dentro de la nariz.
- Obtener la muestra rotando el hisopo y dejándolo en la nariz, por lo menos, 10 a 15 segundos.
- Retirar el hisopo, colocarlo en el medio de transporte y enviarlo al laboratorio.
- Identificar la muestra e indicar, en lo posible, el grado de exposición.
- Transportarlo al laboratorio tan pronto como sea posible, no refrigerar la muestra.
- En el laboratorio, sacar el hisopo y colocarlo en un tubo que contenga 1.5 mL de solución salina estéril o un caldo nutritivo como caldo tripticasa soya, infusión cerebro corazón o un equivalente. Rotar vigorosamente el hisopo y volver a tapar el tubo.
- Colocar el tubo en baño María a 65°C por 30 minutos y luego sembrar 100 a 200 µl del caldo en placas de ASC e incubar a 35-37°C por 18 a 24 horas.
- *Bacillus anthracis* puede crecer en 12 a 18 horas, observar las características e identificar como se ha descrito anteriormente.
- Se puede sembrar las muestras directamente en placas de agar sangre, sin embargo la flora nasal normal puede impedir aislar *Bacillus anthracis* cuando esta en un pequeño número.

Limitaciones:

- Este procedimiento para evaluar la presencia de *Bacillus anthracis* no ha sido evaluado para determinar su sensibilidad o especificidad. Por lo que sus resultados, sobre todo los negativos deben ser interpretados con cautela.
- No se recomienda obtener muestras nasofaríngeas o faríngeas; tampoco se recomienda realizar hisopados nasales en personas asintomáticas y sin riesgo de exposición.
- No se recomienda este método en pacientes sintomáticos, en los cuales se deben tomar las muestras apropiadas.

2. PRUEBAS SEROLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS

Las principales proteínas inmunogénicas del *Bacillus anthracis* están conformadas por los antígenos capsulares y los componentes de las exotoxinas. La determinación mediante técnicas de ELISA de un aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos contra alguno de los componentes de los bacilos, es diagnóstico de infección pasada o vacunación.

Los indicadores más confiables para el diagnóstico son los títulos de anticuerpos contra los antígenos protectores y a los componentes de la cápsula. En estudios realizados para determinar la sensibilidad diagnóstica de la técnica ELISA según el antígeno de *Bacillus anthracis* utilizado se encuentra una sensibilidad de 72 % para los antígenos protectores, 95 a 100% para los antígenos de la cápsula, 42% para el factor letal y 26 % para el factor de edema.

La hemaglutinación indirecta brinda resultados similares a los obtenidos con ELISA pero tiene ciertas limitantes, incluyendo el tiempo de vida media de los antígenos que son sensibilizados en preparaciones de glóbulos rojos, limitada reproductibilidad del test y largos periodos requeridos para la preparación del test.

Es posible realizar la detección inmunológica de las exotoxinas en sangre durante infección sistémica, cuando se dispone de anticuerpos para toxinas de ántrax, sin embargo estos test no son indicados para realizar el diagnóstico; aunque estos test son de valor epidemiológico, ellos tienen poco valor diagnóstico en la enfermedad aguda.

Durante infecciones sistémicas, los anticuerpos dirigidos a las toxinas o los componentes capsulares no pueden ser detectados hasta después de iniciada la enfermedad, muchas veces cuando es demasiado tarde para iniciar el tratamiento.

El test dérmico antraxina, desarrollada inicialmente por la unión soviética, consiste en la inyección subdérmica de un extracto químico comercial de una cepa atenuada de *Bacillus anthracis* el cual está disponible para el diagnóstico de casos agudos y pasados. En un estudio de test dérmicos se logró diagnosticar el 82 % de los casos entre uno y 3 días luego del inicio de los síntomas y en 99% de los casos hacia el final de la cuarta semana. Así este test puede ser usado para el diagnóstico de casos agudos y análisis retrospectivos de casos de ántrax.

Métodos Moleculares

Nuevas técnicas para el diagnóstico de ántrax se han enfocado en el uso de la reacción de cadena de polimerasa (PCR) amplifica marcadores específicos de *Bacillus anthracis* o del grupo de *Bacillus cereus*. Dos marcadores, *vrrA* and *Ba813*, han sido sujetos de amplios estudios. También se ha utilizado el PCR para amplificar marcadores específicos de plásmidos de virulencia que están presentes en diferentes cepas de ántrax están en estudio. Estos nuevos métodos rápidos pueden ser de gran utilidad para el manejo clínico de los pacientes donde tener un diagnóstico temprano es crucial.

ETIOPATOGENIA

Una vez que las esporas han entrado al organismo, por cualquiera de las vías ya descritas (cutánea, oral o respiratoria), se depositan en la placa subcutánea, mucosa gastrointestinal o espacios alveolares. En la localización cutánea y gastrointestinal se produce germinación de la bacteria en pocas cantidades, pero que produce edema y necrosis local. Luego las esporas son fagocitadas por los macrófagos y llevadas a los ganglios linfáticos regionales. Dentro del macrófago las esporas germinan y toman la forma vegetativa, produciendo una linfadenitis hemorrágica regional. Al ser liberadas empiezan a multiplicarse e invaden el torrente sanguíneo. Cuando llegan a una concentración de 10^7 a 10^8 organismos por ml. de sangre causan septicemia masiva. En unos pocos casos, el ántrax sistémico lleva a un compromiso meníngeo por medio de diseminación linfática o hematógena. La linfadenitis hemorrágica peribronquial puede bloquear el drenaje linfático y causar edema pulmonar. La muerte resulta de septicemia, toxemia o complicaciones pulmonares y puede ocurrir uno a siete días después de la exposición (Figura N° 10).

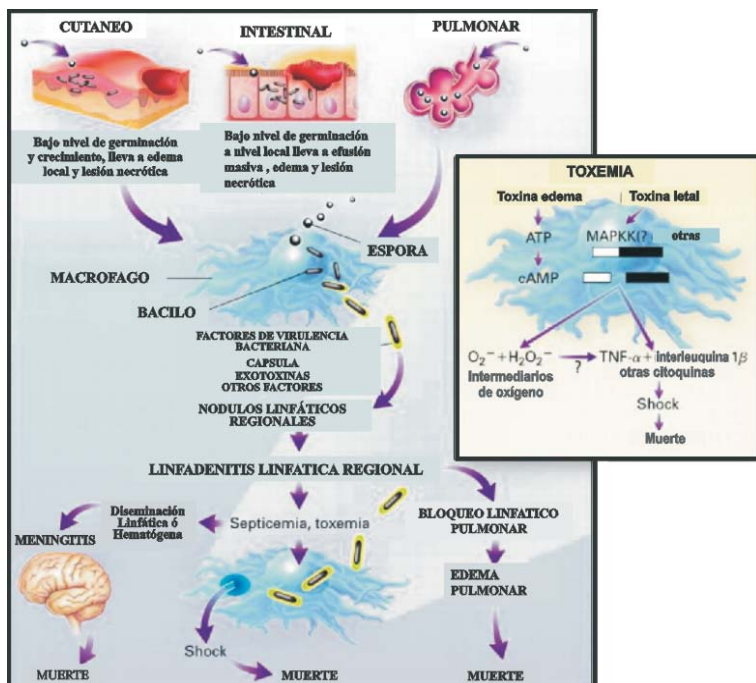


Figura N° 10. Síntesis del desarrollo etiopatogénico del ántrax.

Fuente: NEJM 1999; 341: 815 - 826.

Los principales factores de virulencia del *Bacillus anthracis* son el polipéptido capsular y la toxina de ántrax. La cápsula consiste de ácido poli-D-glutamico y le confiere resistencia para la fagocitosis. La toxina del ántrax esta compuesta por tres proteínas: factor edema, factor letal y el antígeno protector. Este último es una proteína de 83-kd y el rol que juega este ultimo es el de adherirse a la superficie de la célula y facilitar la entrada de los otros dos factores. Es así que, el antígeno protector cuando se combina con el factor edema forman la toxina edema y cuando se combina con el factor letal forma la toxina letal. Este es el principal factor de virulencia del *Bacillus anthracis* y es la causa de muerte en los animales infectados.

Los factores de virulencia mencionados se encuentran codificados en dos plásmidos, el pXO1 y el pXO2. La toxina edema es una adenilato ciclasa dependiente de calmodulina y convierte la adenosina trifosfato en adenosina monofosfato cíclico (AMPc), incrementando sus concentraciones intracelulares. Niveles incrementados de AMP cíclico altera la homeostasis del agua, lo cual sería la causa del edema masivo en el ántrax cutáneo. También inhibe la función de los neutrofilos. La toxina letal es una metaloproteasa de zinc; dentro del macrófago induce un influjo de calcio y la inhibición de la síntesis de macromoléculas. Causa también apoptosis y necrosis vía proteínas fosfatasas, llevando a lisis del macrófago en 2 horas. Estimula al macrófago a liberar el factor de necrosis tumoral alfa e interleukina-1 β , las cuales son parcialmente responsables de la muerte súbita en los pacientes con Antrax. Se cree que IL-1 y otros mediadores pro inflamatorios son almacenados dentro del macrófago en los inicios de la infección por ántrax, cuando los niveles de la toxina son menores que las concentraciones criticas requeridas para la lisis. Posteriormente, cuando la infección progresa y el número de bacterias se incrementa, el umbral para lisis es alcanzado y grandes cantidades de mediadores pre-formados son liberados a la circulación. Esta rápida liberación de mediadores inflamatorios puede explicar la muerte súbita en los pacientes con Antrax. Para evaluar la hipótesis que los macrófagos son importantes en la patogenesis de la enfermedad, se ensayó la aplicación de la toxina letal en ratones depletados de macrófagos y en ratones normales. En estos últimos, la sobrevivencia fue <10% mientras que los ratones depletados de macrófagos fue de 100%.

Dosis infecciosa:

Para la forma cutánea es probable que no sean necesarias muchas esporas para producir infección. El riesgo es incrementado significativamente cuando existen abrasiones en la piel, lo cual logra disminuirse con el uso de guantes, lavado de manos y cubriendo las heridas que pudiera tener la persona. Para el ántrax inhalatorio, la dosis letal 50 (DL50) en primates es de 2,500 a 760,000 esporas. Se estima que para humanos la DL 50 debe ser 8,000 a 10,000 esporas. Ello evidencia que es necesario una exposición sustancial para que el riesgo de enfermedad sea significativo. La probabilidad que las esporas penetren lo suficiente como para inducir ántrax por inhalación depende del tamaño de las partículas a las cuales están adheridas. Una espora de un tamaño por

encima de 5 mm de diámetro difícilmente alcanzara los alvéolos. En relación a la infección por la ruta oral, el riesgo es incrementado con la existencia de una lesión en el epitelio a través de la cual la espora pueda entrar.

PATOLOGÍA

Ántrax cutáneo:

El examen histológico de la lesión cutánea muestra necrosis y edema masivo con infiltrado linfocitario. No hay licuefacción ni formación de abscesos, indicando que las lesiones no son supurativas. Puntos focales de hemorragia son evidentes, con alguna trombosis. La tinción de Gram revela bacilos en el tejido subcutáneo.

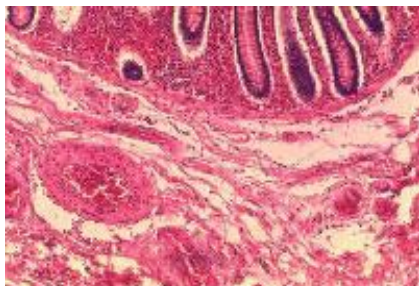


Figura N° 11. Histopatología de intestino delgado mostrando trombosis y edema en submucosa.

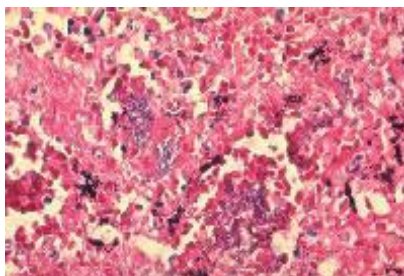


Figura N ° 12. Histopatología de ganglio linfático mediastinal, mostrando el *Bacillus anthracis*.

Fuente: <http://www.emedicine.com/med/topic148.htm>

Ántrax inhalacional:

Los hallazgos en monos rhesus con esta forma de la enfermedad, en la microscopía de luz consisten en edema, hemorragia y necrosis.

La hemorragia fue vista en ganglios mediastinales, mesentericos y traqueobronquiales, en las meninges, pulmones y serosa del colon.

La revisión de las 42 autopsias de los pacientes que fallecieron en el accidente en la Unión Soviética en 1979, confirman estas observaciones. Todos tuvieron linfadenitis torácica hemorrágica y mediastinitis. ántrax inhalacional no es considerado usualmente causa de neumonitis o neumonía. Sin embargo, 11 de los casos presentaron neumonía necrotizante, hemorrágica focal. También se encontró leptomeningitis hemorrágica en 21 casos y lesiones gastrointestinales en 39 casos. Edema es también un hallazgo significativo, incluyendo edema gelatinoso del mediastino, derrame pleural, edema leptomeningeo y edema pulmonar.

Ántrax gastrointestinal y orofaríngeo:

Los bacilos pueden ser observados microscópicamente en el tejido linfático de la mucosa y submucosa y hay evidencia de linfadenitis mesenterica. Siempre es vista ulceración, no estando claro si es por una infección bacteriana o es causada por la toxina del ántrax. El examen microscópico de los tejidos afectados revela edema masivo y necrosis de la mucosa en los sitios infectados. Se observa infiltrado inflamatorio que es similar al observado en la forma cutánea. En el ántrax orofaríngeo se observa edema cervical y linfadenopatía local. Pueden ser vistas lesiones en la orofarínge y usualmente tienen la apariencia de ulceraciones pseudomembranosas.

TRATAMIENTO

El *Bacillus anthracis* es altamente susceptible a penicilina, amoxicilina, cloranfenicol, doxiciclina, eritromicina, clindamicina, estreptomycin, vancomicina, cefalosporinas de primera generación y ciprofloxacina; existe resistencia natural de este bacilo a sulfametoxazol, trimetropim, cefuroxime, cefotaxime, aztreonam, y ceftazidime, por tanto, estos últimos antibióticos no deberán ser utilizados para su tratamiento o profilaxis.

La terapia antimicrobiana apropiada negativiza los cultivos en cuestión de horas; pero se debe recordar que los efectos letales de esta bacteria están relacionados a los efectos de las toxinas.

Casos leves no complicados: Ántrax Cutáneo.

En casos leves no complicados de ántrax cutáneo, el uso de penicilina V oral 500 mg, cada 6 horas por 5 –7 días es adecuado, una alternativa es el uso de penicilina Procaínica 600 mg (1 millón de unidades) cada 12 – 24 horas por un período de 3 a 7 días ó penicilina G, 250,000 unidades a intervalos de 6 horas.

Las lesiones se vuelven estériles a las 24 horas de usar estos regímenes, aunque el tratamiento temprano puede detener el curso de la enfermedad, las lesiones establecidas siguen su evolución natural. El tratamiento de ántrax cutáneo generalmente previene la progresión de la enfermedad hacia una forma sistémica. En lugares donde se sospecha de utilización del ántrax como arma biológica el consenso internacional sugiere prolongar el tratamiento por un período de 60 días, presumiendo que la exposición primaria haya sido mediante aerosol.

Casos severos o que potencialmente ponen en peligro la vida: ántrax inhalacional y Gastrointestinal.

Los antibióticos y las unidades de cuidados intensivos son la base principal para el tratamiento de la forma inhalacional del ántrax. Se estima que aproxima-

damente el 20 % de los casos cutáneos no tratados podrían causar la muerte de pacientes, mientras que la inhalación del ántrax es casi siempre fatal.

Debido al rápido curso de los síntomas de ántrax inhalacional, la administración temprana de antibióticoterapia es esencial. Un retraso en el tratamiento de los pacientes disminuye significativamente su expectativa de vida. Dado que el diagnóstico microbiológico antes de 24 horas es difícil de obtener, todo paciente con fiebre, evidencia de enfermedad sistémica en una área geográfica donde se están presentado cuadros de ántrax, el paciente debe ser tratado para esta entidad hasta que la enfermedad sea descartada.

La resistencia de manera natural del ántrax a la penicilina es muy rara; sin embargo es posible producir cepas resistentes, lo cual es una materia de preocupación en el contexto de ser usado como arma biológica, este sería uno de los motivos de utilizar la ciprofloxacina como primera elección para el tratamiento de casos en áreas donde se sospecha de uso de estos microorganismos como arma biológica.

Para pacientes afectados con las formas pulmonar o gastrointestinal de ántrax, el tratamiento inicial es con ciprofloxacina 400mg. EV c/ 12 horas; debe verificarse prontamente la sensibilidad de la cepa a los antibióticos y cambiar el tratamiento si fuese necesario (ver tabla N°1).

No existen estudios clínicos de tratamiento por ántrax inhalacional en humanos.

Las unidades de cuidados intensivos son de especial utilidad en el monitoreo hemodinámico de pacientes y el manejo de shock hemorrágico y séptico. La insuficiencia respiratoria progresiva puede requerir el uso de soporte ventilatorio, especialmente en pacientes con cuadros de mediastinitis hemorrágica y edema pulmonar.

Tabla N° 1
Tratamiento del ántrax

NOMBRE	PENICILINA G - Interfiere con la síntesis de la pared celular de la bacteria. Acción bactericida.
Dosis Adultos	4 millón U EV c/4h (dosis meningitis)
Dosis Pediátrica	Neonatos < 7 días y < 2000 grs: 50,000 U/kg/d EV dividido c/12h; Neonatos < 7 días y > 2000 grs: 75,000 U/kg/d dividido c/8h; Neonatos > 7 días: 75,000 - 200,000 U/kg/d EV dividido c/6-8h; Niños < 12 años: 50,000 U/kg EV dividido c/4h; Niños > 12 años: 24 millón U/d EV dividido c/4h.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Probenecid puede incrementar efectos; co-administración de tetraciclinas pueden disminuir los efectos.

Embarazo	B - Usualmente seguro pero los beneficios deben sobrepasar los riesgos de desarrollar la enfermedad. Precauciones Debe tenerse cuidado con los pacientes con falla renal.
NOMBRE	DOXICICLINA - Tetraciclina de segunda generación. Mayor actividad que la tetraciclina contra muchos patógenos. No hepatotóxico. Inhibe la síntesis de proteínas de las bacterias susceptibles.
Dosis Adultos	200 mg VO/EV c/12h; Uso de dosis de carga para infecciones severas: 200 mg (EV) c/12h x 72 horas ó 200 mg EV c/12h según la duración la condición del enfermo.
Dosis Pediátrica	> 8 años y < 45 Kg: 2.2 mg/kg VO c/12h; > 8 años y > 45 Kg: 100-200 mg/d VO dividido c/12h; >12 años: dosis adultos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada ; Niños < 8 años.
Interacciones	La biodisponibilidad disminuye con antiácidos que contienen aluminio, calcio, magnesio, fierro o bismuto; tetraciclinas pueden incrementar efectos anticoagulante; pueden disminuir los efectos de los anticonceptivos orales.
Embarazo	D - No seguro en el embarazo.
Precauciones	Raramente puede causar fotosensibilidad.Tetraciclinas utilizadas durante el desarrollo dental pueden causar decoloración permanente de los dientes.
NOMBRE	AMOXICILINA - Interfiere con la síntesis de la pared celular durante la multiplicación activa. Actividad bactericida contra las bacterias susceptibles.
Dosis Adultos	500 mg VO c/8h.
Dosis Pediátrica	20 - 50 mg/kg/d VO dividido c/8h.
Contraindicación	Hipersensibilidad documentada.
Interacción	Reduce la eficacia de los anticonceptivos orales.
Embarazo	B - usualmente seguro, pero los beneficios deben sobre pasar los riesgos de enfermar.
Precauciones	Ajustar las dosis en casos de daño renal.
NOMBRE	AMPICILINA - Actividad bactericida contra organismos susceptibles. Es una alternativa a la amoxicilina cuando los pacientes no toleran la vía oral.
Dosis Adulto	2 gm EV c/4h.
Dosis Pediátrica	50 - 100 mg/kg/d VO dividido c/4-6h 100 - 400 mg/kg/d EV dividido c/4-6h.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.

Interacciones	Probenecid y disulfiram elevan los niveles de ampicilina; Allopurinol disminuye los efectos de ampicilina; Puede disminuir los efectos de los contraceptivos orales.
Embarazo	B - usualmente seguro pero los beneficios deben sobre pasar los riesgos de enfermar.
Precauciones	Ajustar dosis en pacientes con falla renal.
NOMBRE	CIPROFLOXACINA - Inhibe la síntesis del DNA bacteriano y consecuentemente el crecimiento de la bacteria por inhibición de la DNA - girasa en organismos susceptibles.
Dosis Adulto	500 mg VO c/12h 400 mg EV c/12h pacientes severamente enfermos.
Dosis Pediátrica	15 mg/kg VO c/12h, no exceder de 500 mg/dosis; 10 -15 mg/kg EV c/12h; no exceder 400 mg/dosis.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Antiácidos, fierro y sales de Zinc pueden reducir los niveles séricos; en caso que el paciente requiera usar antiácidos administrarlos 6 horas antes o 2 horas después de tomar las fluoroquinolonas; Ciprofloxacina reduce los efectos terapéuticos de la fenitoína; Probenecid puede incrementar las concentraciones séricas de Ciprofloxacina. Puede incrementar la toxicidad de la teofilina, cafeína y ciclosporina; puede incrementar los efectos de los anticoagulantes (monitorear tiempo de protombina).
Embarazo	C - La seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.
Precauciones	Evitar en pacientes con daño renal, convulsiones, o anomalidades del SNC. Resistencia o super infecciones pueden ocurrir con terapia prolongada o repetida.
NOMBRE	LEVOFLOXACINA - Quinolona de segunda generación. Actúa por interferencia en la DNA girasa de células bacterianas. Altamente activas contra organismos gram-negativos y gram-positivos. Baja potencial de resistencia.
Dosis Adulto	500 mg VO/EV c/24h.
Dosis Pediátrica	< 18 Años: no recomendado; > 18 Años: dosis adulto.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Antiácidos, sales de fierro y sales de zinc puede reducir los niveles séricos; levofloxacina reduce los efectos terapéuticos de la Fenitoína; Probenecid puede disminuir las concentraciones séricas de la levofloxacina.
Embarazo	C - La seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.
Precauciones	Ajustar la dosis a la función renal.

NOMBRE	CLORANFENICOL - Inhibe la síntesis de proteínas de los organismos susceptibles. Efectivo contra bacterias gram-negativas y gram-positivos.
Dosis Adulto	500 mg VO/EV c/6h.
Dosis Pediátrica	50-75 mg/kg/d VO/EV dividido c/6h.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad documentada.
Interacciones	Administrada conjuntamente con barbitúricos disminuye los niveles séricos de Cloranfenicol mientras que los niveles de barbitúricos incrementan; manifestaciones de hipoglicemia pueden ocurrir con el uso concomitante de Sulfonilureas; Rifampicina puede reducir los niveles séricos de Cloranfenicol; puede incrementar los efectos de los anticoagulantes; puede incrementar los niveles séricos de hidantoína.
Embarazo	C - Seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.
Precauciones	Reportes de discrasias sanguíneas severas (anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia); evaluar líneas de base; discontinuar la terapia al observar cambios en los recuentos sanguíneos ajustar dosis en disfunción hepática; precaución en su uso en pacientes gestantes a término o durante labor de parto debido al potencial efecto tóxico sobre el feto (síndrome del niño gris).

Fuente: *Medicine Journal, October 26 2001, Volume 2, Number10.*

Profilaxis Post-Exposición:

No existe regímenes de antibióticos post exposición aprobados por la FDA luego de una exposición de ántrax en aerosol. El consenso recomienda el uso de los antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad por un período de 60 días. (ver tabla N° 2).

Tabla Nº 2
Profilaxis post exposición

GRUPO	TERAPIA INICIAL	TERAPIA ÓPTIMA SI SE DEMUESTRA QUE LA CEPA ES SUSCEPTIBLE	DURACIÓN
Adultos	Ciprofloxacina 500 mg VO c/12h	Amoxicilina 500 mg c/8h Doxiciclina 100 mg VO c/12h	60 días
Niños	Ciprofloxacina, 20–30 mg/Kg/d VO dividido c/12h (no > 1 gr/d)	Peso > 20 Kg: Amoxicilina, 500 mg VOc/8h Peso< 20 Kg. amoxicilina 40 mg/Kg. dividido c/8h	60 días
Embarazadas	Ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h	Amoxicilina, 500 mg VO c/8h	60 días
Inmunosuprimidos	Similar a dosis Adultos o Niños	Similar a dosis de Adultos o Niños	60 días

Fuente: JAMA , May 12 , 199 – vol 281, Nº18.

Manejo de Grupos Especiales:

Es recomendado que en niños menores de 16 a 18 años no debe usarse quinolonas debido a la asociación de artropatías presentadas en un número pequeño de niños, sin embargo sopesando los riesgos que ocasionaría el ántrax es que se considera a la Ciprofloxacina droga para la profilaxis inicial. La sensibilidad del germen debe ser evaluada prontamente para realizar el cambio hacia penicilina o sus derivados. Similar consideración merece el uso de Doxiciclina en niños menores de 9 años.

En el caso de mujeres embarazadas el uso de fluoroquinolonas generalmente no es recomendado debido a su asociación con artropatías en los productos de la gestación, no se ha demostrado teratogenicidad con esta droga; pero no se han realizado estudios controlados de ciprofloxacina en gestantes. El beneficio de su uso en casos de inhalación de ántrax excede al riesgo de los efectos adversos de la droga.

Complicaciones:

Pacientes con ántrax cutáneo puede persistir con una cicatriz en el punto de formación de la lesión inicial.

Pacientes con las formas inhalacional, gastrointestinal o cutánea (cuello), pueden desarrollar obstrucción de la vía aérea.

Pacientes con formas inhalacional también pueden desarrollar leptomenigitis hemorrágica.

Pronóstico:

Pacientes tratados adecuadamente de las formas cutáneas tienen buen pronóstico.

En pacientes con ántrax inhalacional la mortalidad alcanza al 85 - 95% hasta en los mejores centros.

El pronóstico de pacientes con las formas orofaríngeas y gastrointestinales es relativamente buena.

PREVENCIÓN Y CONTROL

ELIMINACIÓN DE CADÁVERES INFECTADOS

Debido a que el *Bacillus anthracis* requiere de O₂ para esporular, se prohíbe el examen post mortem de los cadáveres de los animales muertos por ántrax. Las formas vegetativas contenidas en el cadáver mueren en unos pocos días por el proceso de putrefacción. El método preferido de eliminación del cadáver es la incineración; de no ser posible debe ser enterrado. Este método no es totalmente confiable para eliminar la presencia de esporas, ya que se han encontrado estas en el lugar del entierro muchos años después. Probablemente son removidas a la superficie por actividades como el arado, drenajes o excavaciones. Por ello la incineración es el procedimiento recomendado. Idealmente, el suelo que se encuentra circundante y debajo del cadáver, particularmente alrededor de la región nasal y anal en cuyas secreciones es posible encontrar el bacilo, deben ser descontaminadas y luego incineradas. El tratamiento con calor controlado es una alternativa, la cual consiste en un proceso de cocimiento resultando en esterilización de materiales crudos de origen animal. De esta manera, partes del cadáver pueden ser utilizadas posteriormente con propósitos comerciales.

CONTROL DE LA INFECCIÓN EN EL MANEJO DE CASOS HUMANOS DE ÁNTRAX

Las lesiones cutáneas de ántrax deben ser cubiertas durante las primeras 24 a 48 horas después de iniciado el tratamiento. Se debe usar guantes para la manipulación de la herida y durante la eliminación de especímenes contaminados o la esterilización de materiales y equipos.

Profilaxis con antibióticos o vacunas no son necesarias para el personal de salud o para los contactos en la familia.

En los casos fatales, la cremación es preferible al entierro. El cuerpo debe ser colocado en una bolsa impermeable para su transporte y ya no debe ser extraído de la bolsa.

DESINFECCIÓN, DESCONTAMINACIÓN Y ELIMINACIÓN DE MATERIAL CONTAMINADO O INFECTADO

1. El guano, alimento de los animales y el lugar donde dormían para ser eliminados deben ser incinerados o autoclavados (121 ± 1 °C por 30 minutos). La inmersión en formaldehído al 4% (formalina al 10%) por 12 horas puede ser una alternativa, pero la penetración completa de los fluidos debe ser asegurada.
2. Desinfección de superficies en cuartos, casas de animales, vehículos, etc.
 - Desinfección preliminar: puede ser utilizado alguno de los desinfectantes en cantidades de 1 – 1.5 litros por m² con un tiempo de exposición de dos horas:
 - Formaldehído 10% (aproximadamente formalina 30%).
 - Glutaraldehído 4% (pH 8.0 – 8.5).
 - Limpieza: todas las superficies debe ser lavadas y escobilladas con abundante agua caliente. El operador debe usar ropa que lo proteja e incluso los guantes y la cara deben ser protegidos. La limpieza debe ser hecha hasta que las superficies recuperen sus colores originales y el agua quede libre de partículas de suciedad.
 - Desinfección final: debe usarse alguno de los siguientes en una proporción de 0.4 litros por m² por un tiempo de exposición de dos horas:
 - Formaldehído 10% (aproximadamente formalina 30%).
 - Glutaraldehído 4% (pH 8.0 – 8.5).
 - Peróxido de hidrógeno 3%.
 - Ácido peracético 1%.

El peróxido de hidrógeno y el ácido peracético no son apropiados si hay presencia de sangre. Cuando se usa glutaraldehído, peróxido de hidrógeno o ácido peracético, las superficies deben ser tratadas dos veces

con un intervalo de al menos una hora. Formaldehído y glutaraldehído no deben ser usados a temperaturas debajo de 10°C. Después de la desinfección final, los espacios cerrados deben ser bien ventilados.

3. Fumigación: los laboratorios pueden ser fumigados con 4 litros de agua conteniendo 400 ml de formalina concentrada.
4. Accidentes en el laboratorio: material de uso frecuente como pipetas, láminas, etc. Deben ser sumergidas en soluciones de hipoclorito con 10,000 ppm y luego transferidas en una bolsa para autoclavarlas o incinerarlas. Las salpicaduras en el piso, asientos o aparatos deben ser cubiertas por soluciones de hipoclorito con 10,000 ppm y las superficies verticales deben ser lavadas con esta solución. Debe usarse en el laboratorio mandiles descartables dada la posibilidad de salpicaduras en las ropas. En caso de producirse salpicaduras en la piel, esta debe ser lavada con solución de hipoclorito con 5,000 ppm durante un minuto y luego lavado con agua y jabón. En el caso de un accidente percutáneo debe estimularse el sangrado de la zona afectada y lavar con abundante agua. Si cayera una salpicadura en el ojo, este debe ser lavado con bastante agua y no debe friccionarse. De producirse una contaminación de la boca, el trabajador debe escupir y lavarse la boca con solución de hipoclorito con 2,000 ppm; posteriormente debe enjuagarse la boca varias veces con agua.
5. Tratamiento del suelo: Si es posible, el suelo donde ha estado el cadáver debe ser removido hasta una profundidad de 20 cm e incinerado o tratado con calor (121°C por 20 minutos). Si no es posible, debe ser desinfectado con 50 litros de formaldehído 5% por m². Otra alternativa es cubrir el suelo con concreto o alquitrán.
6. Otros materiales: todos los materiales contaminados deben ser incinerados o autoclavados a 121°C por 30 minutos. De no ser posible como en el caso de ropas, botas, herramientas, etc., deben ser puestas en bolsas de autoclavadas, refregadas luego sumergidas en formaldehído 4% o glutaraldehído 2%.

VACUNA

Las vacunas humanas fueron desarrolladas en la unión soviética por los años 1940, mientras que en los Estados Unidos y Gran Bretaña se desarrolló en los años 50. La vacuna actual utilizada en USA fue formulada en 1960 y obtuvo licencia por la FDA en 1970(2 años antes que datos sobre eficacia fueran requeridos para la licencia).

Rusia y China usan cepas atenuadas, estas pueden ser utilizadas en forma de aerosol, escarificación o inyección subcutánea.

Actualmente se reconoce que la eficacia de la vacuna es controversial, así

mismo la CDC refiere que aunque la actual vacuna ha mostrado efectividad en prevención de las formas cutáneas de esta enfermedad en humanos, están conscientes que no se cuentan con datos definitivos que demuestren la eficacia de esta vacuna en humanos expuestos a cepas de *Bacillus anthracis* genéticamente modificados.

La inmunidad que protege contra el desarrollo de la enfermedad esta dirigida contra el antígeno protector. La inmunidad contra los otros dos antígenos (factor letal y factor edema) no confiere protección significativa.

Vacuna animal: esta vacuna utiliza la cepa de *Bacillus anthracis* 34F₂, toxigenica, no encapsulada. Una aplicación de esta vacuna confiere un efecto protector de un año. Se requiere dosis de refuerzo anuales para el ganado. La vacuna parece tener algún grado de virulencia para las cabras.

Vacuna en humanos: en 1954 se desarrollo la vacuna para humanos a partir de un filtrado libre de células de un cultivo aerobico precipitado en sulfato de potasio aluminio. Fue probada en monos, mostró pocas reacciones adversas y fue usada en el único estudio hecho sobre eficacia en humanos. Durante 1957-1960 se realizaron tres mejoras: se empezó a utilizar una cepa productora en mayor proporción del antígeno protector, produciendo un medio libre de proteínas y cambiando el sulfato por el hidróxido de potasio. Recibe la denominación de vacuna absorbida para ántrax (AVA). La cepa utilizada es conocida como V770-Np₁-R, la cual es toxigénica y no encapsulada. El esquema de vacunación es el siguiente:

- Tres dosis subcutáneas a las 0, 2 y 4 semanas.
- Dosis de refuerzo a los 6, 12 y 18 meses.
- Dosis de refuerzo anual.

La eficacia de la vacuna en desarrollar una respuesta inmune, mediante la prueba de hemaglutinación, mostró una seroconversión del 95% de los vacunados después de tres dosis. Un ensayo clínico mostró una protección de 92.5% para ántrax cutáneo e inhalatorio combinado. La duración de la eficacia en humanos es desconocida.

Las contraindicaciones son: historia de infección previa por ántrax o reacción anafiláctica por una dosis previa o por cualquiera de sus componentes. Mujeres embarazadas deben ser vacunadas contra ántrax solo si el beneficio potencial de la vacunación es mayor que el riesgo potencial para el feto. No hay datos que sugieran un riesgo incrementado o eventos adversos relacionados temporalmente con la aplicación de la vacuna en madres que dan lactancia o en los lactantes.

Las reacciones adversas asociadas a la vacuna son las siguientes:

- Reacciones locales: reacciones leves consisten de eritema más una ligera induración de 1 a 2 cm, en 30% de los vacunados. Reacciones moderadas (>5 cm de diámetro) ocurre en el 4% de los vacunados con la segunda dosis. Reacciones locales más severas ocurren infrecuentemente y consisten de edema extenso del antebrazo, además de reacción inflamatoria local.
- Reacciones sistémicas: ocurre en menos del 0.2% de los vacunados y se caracteriza por malestar general y lasitud, menos frecuentemente se observa fiebre y escalofríos.

Indicaciones de vacunación:

1. Pre exposición: está indicada de manera rutinaria para personas que trabajan en la producción de cantidades o concentraciones de cultivos de *Bacillus anthracis* y en aquellos que desarrollan actividades con una alta producción de aerosoles. Laboratorios que trabajan procesando muestras clínicas con un nivel de bioseguridad 2, no tienen un riesgo incrementado. La vacunación podría estar indicada en veterinarios y otras personas en riesgo, que manipulan animales potencialmente infectados en áreas con una alta incidencia de ántrax. En los militares, como parte de una preparación para ataques bioterroristas, la vacunación puede estar indicada.
2. Post exposición: solo un estudio ha comparado el uso de antibióticos más vacuna con el uso de antibiótico solo, luego de una exposición a aerosoles. Este estudio no mostró diferencias significativas en la supervivencia de animales tratados con Doxiciclina sola por 30 días comparados con aquellos que recibieron 30 días de Doxiciclina más dos dosis de vacuna de ántrax post exposición. Sin embargo, el estudio sugiere un posible beneficio de la combinación de antibióticos más vacunación post exposición (Tabla N°3).

Tabla Nº 3
Vacunas humanas para Ántrax

PAÍS	DESCRIPCIÓN	DOSIS
REINO UNIDO	Cepa 34F2 /precipitado en Aluminio	3 dosis de 0.5 ml I.M con intervalos de 3 semanas una cuarta dosis a los 6 meses. Dosis de Refuerzo 0.5 MI I.M cada año
CHINA	Suspensión de Esporas vivas	Dosis única por escarificación en la piel de la cepa A16R 20 uL (aprox)
FEDERACIÓN RUSA	Suspensión de esporas vivas de la cepa STI, Nikolai Ginsberg 1940	2 dosis iniciales con intervalos de 21 días y dosis anuales de refuerzo, administración por escarificación en la piel de 10 –20 uL ó 0.5 mL subcutáneo.
ESTADOS UNIDOS	Cepa V770 adsorvido en hidróxido de aluminio	3 dosis subcutáneas con 2 semanas de intervalo c/u, seguidas por 3 inyecciones subcutáneas de 0.5 mL cada una a intervalos de 6 , 12, y 18 meses , subsecuentes refuerzos anuales de 0.5 mL

Fuente: WHO/EMC/ZDI/98.6 *Guidelines for the surveillance and control of anthrax in Human and Animals . 3rd Edition.*

VIGILANCIA CONTRA EL BIOTERRORISMO: *

El primer paso en resolver cualquier problema de salud pública es observar cualquier correlato de la salud de la comunidad que se halle por fuera de los parámetros esperados. Esta observación desencadena una respuesta que podría incluir investigación adicional o alguna intervención. Dicha metodología para la evaluación se llama vigilancia en salud pública. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control) define la vigilancia en salud pública como la recolección, el análisis y la interpretación progresiva y sistemática de información esencial de la salud para el planeamiento, implementación y evaluación de la práctica de la salud pública, integrada con la diseminación a tiempo de dicha información para aquellos que requieran conocerla.

El problema del bioterrorismo contra las comunidades representa problemas especiales para los sistemas de vigilancia rutinaria de salud pública por diversas razones. Primeramente, las infecciones con muchos agentes utilizados en bioterrorismo se presentan en una modalidad difusa e insidiosa, caracterizada por síntomas no específicos que semejan influenza.

Los clínicos atareados, con facilidad podrían pasar por alto el diagnóstico del paciente en su presentación inicial, considerando que tiene un síndrome viral común; y los laboratorios no estarían preparados para hacer diagnósticos inusuales.

En segundo término, como dichos agentes podrían diseminarse en una modalidad que produzca una curva epidémica inusualmente concentrada y empinada, existe poco tiempo para iniciar investigaciones e intervenciones de salud pública que potencialmente salven vidas.

En tercer lugar, la magnitud potencial de las intervenciones de salud pública necesarias, así como la ansiedad de la comunidad, requieren que los sistemas de vigilancia suministren un nivel apropiado de detalle demográfico y geográfico; de modo tal que las medicinas, vacunas y personal potencialmente escasos puedan ser distribuidos con rapidez en una modalidad altamente focalizada; en tanto que los líderes cívicos puedan utilizar información epidemiológica creíble para hacer la comunicación del riesgo a la población.

Tales retos a menudo demandan algo que va más allá de los sistemas de vigilancia de rutina, sobre la base de los reportes por los prestadores de salud o los laboratorios indicando que los pacientes cumplen con una definición específica de casos.

De acuerdo con los estándares tradicionales de salud pública, dichos sistemas innovadores podrían verse como no específicos y un tanto rudimentarios. Su virtud se halla en su capacidad de ofrecer una alerta rápida ante un problema potencialmente serio en la salud pública de la comunidad. En esta forma, un sistema de vigilancia contra el bioterrorismo puede verse como análogo a un detector para humo en el hogar o en la oficina. La alerta suministrada por tales detectores se da a tiempo y potencialmente salva vidas, pero está lejos de ser específica acerca de la causa asociada y el grado de peligro.

Los sistemas de vigilancia de salud pública contra el bioterrorismo deben poseer características tales como sensibilidad, especificidad, uniformidad y flexibilidad. No deben plantear demandas inaceptables sobre los clínicos que suministran la información. Dichos sistemas deben diseñarse de manera tal que capturen los resultados de los indicadores médicos en una modalidad que permita formular generalizaciones apropiadas para la comunidad observada en su conjunto.

El rastreo de indicadores en solamente una parte de la ciudad o en solo un segmento social no sería suficiente para cumplir con los objetivos del sistema. Si se utiliza un sistema de vigilancia centinela o haciendo muestreos, debe haber una penetración suficiente en la comunidad para producir una sensibilidad adecuada.

Un reto en la producción de una sensibilidad adecuada es que los escenarios de ataque pueden variar ampliamente, sobre la base de los objetivos, la habilidad y los métodos de los terroristas. Generalmente, es probable que los escenarios más aterradoradores con miles de personas cayendo enfermas sean menos comunes – por razones técnicas – que los ataques que dañen relativamente a unos pocos. Los ataques a pequeña escala, si bien aun son críticos para detectar, podrían apuntar a “experimentos” por parte de los terroristas o a intentos fracasados; y permiten que ya haya aprensión por anticipado antes de algún desenlace a mayor escala. Por tanto, los sistemas de vigilancia deben diseñarse no solamente para detectar los ataques contra las masas lo más tempranamente posible, sino también para detectar números pequeños de causas potencialmente inexplicables de morbilidad y mortalidad.

Para detectar los eventos a lo largo de todo el rango de agentes bioterroristas, las modalidades de suministro de tales agentes y los recuentos de bajas, es probable que ninguna metodología de vigilancia sea suficiente. En consecuencia, un enfoque profundo para la vigilancia requiere una serie de sistemas complementarios que en algunos casos pudieran ser redundantes. Probablemente, lo más crítico es tener prestadores de servicios de salud, especialmente servicios de salas de emergencia, médicos de atención primaria y laboratoristas bien entrenados en la presentación y el diagnóstico de los posibles agentes. Ello rinde muchos dividendos, los cuales incluyen la sensibilización a la importancia de una vigilancia de calidad y a sus fuentes de expertos en salud pública y consultas clínicas. En conjunto son siempre valiosos los “clíni-

cos y laboratoristas astutos". Actualmente se halla en estudio un gran número de métodos innovadores en la vigilancia. Estos incluyen un rastreo cercano en tiempo real de las razones para los sistemas de llamadas a la central de emergencias (911); una línea directa para atención de enfermería con respecto a molestias o síntomas; diagnósticos en la consulta externa, diagnósticos de ingreso, diagnósticos de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, solicitudes de ciertos tipos de pruebas de laboratorio (por ejemplo, exámenes de heces); ventas de medicamentos de expendio sin receta (OTC, over-the-counter), tasas de ausentismo en las escuelas, muertes no explicadas y enfermedades en animales.

Un término comúnmente aplicado para algunos de estos enfoques es la denominada "vigilancia sindrómica". Ello es porque dicho método rastrea grupos de síntomas antes que diagnósticos precisos. Como se ha observado con anterioridad, muchos agentes involucrados en bioterrorismo, tales como el ántrax o la peste se presentarán primero como una enfermedad febril inespecífica. La condición es típicamente tan inespecífica que diferentes clínicos podrían plantear diagnósticos tan variables como "influenza", "síndrome viral" o "fiebre" ante la misma presentación del paciente.

En consecuencia, para resumir mejor un brote de casos similares en la comunidad a menudo es útil agrupar dichos diagnósticos de los médicos en categorías amplias, tales como síndromes respiratorios, gastrointestinales, dermatológicos, muerte inexplicable y fiebre. Dicho enfoque, en diversos sistemas, ha indicado con buena sensibilidad brotes de influenza, cólera y dengue en ciertas comunidades. Se anticipa que tal método también debe apuntar a brotes potenciales de bioterrorismo.

Las manifestaciones más esporádicas y menos comunes de infecciones emergentes, tales como la Encefalitis del Oeste del Nilo, el síndrome pulmonar por Hantavirus o el ántrax pulmonar probablemente no serían evidentes en un sistema que se centra en síntomas generales en una población de pacientes ambulatorios.

Para este fin, la vigilancia de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos podría apuntar a los casos que ameriten una investigación rigurosa orientada desde el punto de vista de la salud pública. Por ejemplo, un ingreso sospechoso podría ser una persona saludable sin factores predisponentes, con una edad entre 15 a 65 años, que es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por una insuficiencia respiratoria súbita. Mientras que una incidencia baja de dichos pacientes pudiera parecer hallarse dentro de los límites normales a nivel de un clínico individual o aun en el ámbito de un hospital individual; una perspectiva epidemiológica, tomando en cuenta a todas las UCI en una localidad dada, podría apuntar a una incidencia inusual, la cual no sería aparente desde la perspectiva de alguien que se halla en un nivel más bajo en la jerarquía de la atención de la salud.

Similarmente, la vigilancia en la comunidad de muertes inexplicables podría ofrecer una alerta sobre tendencias sospechosas que no son aparentes para un clínico individual. Algunos brotes podrían causar síntomas tales como diarrea, los cuales inicialmente no tienen la severidad suficiente para llevar a una persona a buscar atención profesional; pero, dicha persona podría comprar medicamentos de venta libre para automedicación, o buscar ayuda en una línea telefónica de consejería de enfermería.

El empleo de sistemas de inventario con códigos de barras gobernados por computadoras para el rastreo en “tiempo real” de las ventas de productos que no requieren prescripción médica en las cadenas de farmacias o el uso de sistemas de rastreo por computadora por parte de la enfermera que ofrece la consejería estaría en la capacidad de identificar problemas emergentes, sean naturales o de otra índole.

Aun las solicitudes de exámenes de laboratorio podrían ser un marcador centinela. Por ejemplo, muchos laboratorios no harían rutinariamente pruebas en busca de todas las causas potenciales de diarrea de origen infeccioso, tales como *Cryptosporidium*, pero un aumento en la demanda de exámenes generales de heces, registrado a través de la vigilancia de las solicitudes de tales análisis, aun cuando la mayoría de los resultados sean negativos, podría apuntar a alguna sintomatología gastrointestinal subyacente que lleve a los pacientes a buscar atención. El rastreo de tales solicitudes también podría mejorar el reconocimiento a tiempo de un brote, ya que los resultados de las pruebas tomarían días en salir.

La vigilancia de los animales es vista crecientemente como un indicador potencialmente importante de las infecciones emergentes, incluyendo al bioterrorismo. Como muchos animales viven en exteriores, su nivel de exposición al medio ambiente es alto. Como tales, ellos serían los primeros centinelas de una infección emergente, tal como la Encefalitis del Oeste del Nilo o de un ataque por agentes de bioterrorismo que se difunden por el aire. Es más, los seres humanos no siempre serían el blanco del bioterrorismo. Los terroristas también podrían lograr sus efectos sobre la sociedad arruinando la industria agrícola, por ejemplo.

El análisis de los resultados de la vigilancia sindrómica y otros indicadores de salud puede ofrecer aportes críticos acerca de si un brote probablemente se deba a un evento natural o fuera causado malévolamente. La forma de la curva de la epidemia (por ejemplo, altamente concentrada), la distribución geográfica cuando los casos son graficados en un mapa de acuerdo a la localización del hogar o el centro de trabajo (un agrupamiento espacial inusual), el patrón de la tipificación o subtipificación genética o molecular o la resistencia a los antibióticos (consistente con cepas contemporáneas o históricas) pueden en su totalidad apuntar a un comportamiento epidemiológico sospechoso. Las claves demográficas (por ejemplo, un foco exclusivo en niños escolares) pueden sustentar o debilitar la hipótesis de un ataque.

La implementación de los sistemas de vigilancia para el bioterrorismo puede ser un reto desde los puntos de vista administrativo y técnico. Debe asegurarse la calidad de éstos y otros sistemas de vigilancia; y se deben integrar cuidadosamente en los procesos existentes en el campo. Idealmente, deben estar permanentemente en el lugar de acción, de manera tal que puedan valorarse las tendencias aparentemente anormales contra los patrones históricos para temporadas y días de la semana comparables. El empleo de los mismos métodos estandarizados en diferentes comunidades equiparables también puede ampliar la perspectiva ante las variaciones que se observan con el tiempo. Frecuentemente, se requiere resolver los temas legales referentes a la privacidad de los pacientes o información de propiedad privada, a menudo a través de la forma en que se manejan los identificadores. Dichos sistemas claramente requieren integrar muchos procesos humanos, de laboratorio y de tecnología de la información para que trabajen bien y con rapidez. La atención que se ponga en dichos procesos puede mejorar su calidad. Si se planifica y ejecuta bien la citada integración, la salud pública obtendrá beneficios en formas que van más allá de la defensa contra el bioterrorismo.

* Manuscrito original: Dr. Patrick Kelley, EE.UU. Director DoD-Global Emerging Infections Surveillance & Response System.

ANEXOS

I.- CÓMO MANEJAR SOBRES O PAQUETES SOSPECHOSOS DE CONTENER EL AGENTE CAUSAL ÁNTRAX

Muchas comunidades han recibido en Estados Unidos sobres que contienen ántrax. La mayoría son sobres vacíos; algunos contienen sustancias en polvo.

El ántrax en el Perú (Carbunco) no es una enfermedad nueva por lo que los médicos saben reconocerla y tratarla, además el país cuenta con un Laboratorio de Referencia Nacional (Instituto Nacional de Salud), para la confirmación de su diagnóstico.

El propósito de esta guía es recomendar el manejo adecuado de sobres y paquetes sospechosos de contener el agente causal del ántrax.

PRIMERO MANTENGA LA CALMA

El ántrax puede causar infección en la piel y en el aparato gastrointestinal o respiratorio. Penetra, por la piel a través de heridas abiertas, por la respiración, por la inhalación o en pequeñas partículas dispersas en el aire (aerosol). La enfermedad se puede prevenir después de la exposición al ántrax. Cabe aclarar que no se transmite de una persona a otra.

MANEJO DE SOBRES O PAQUETES NO ABIERTOS

1. No abra cartas o paquetes sospechosos.
2. No agite o vacíe el contenido de ningún sobre o paquete sospechoso.
3. Ponga el paquete o el sobre sospechoso en una bolsa de plástico o en otro tipo de contenedor para prevenir el escape del contenido.
4. Si usted no tiene ninguna bolsa de plástico o algún otro tipo de contenedor, entonces cubra el sobre o paquete con tela, trapo o papel, y no quite la protección.
5. Salga del cuarto y cierre la puerta o el área para prevenir que otros entren. Manténgalos alejados.
6. Lave sus manos con agua y con jabón para prevenir la transmisión y el contacto con su cara.

7. Qué hacer luego...
 - a. Si usted está en su casa reporte el incidente a la autoridad de salud y a la policía local.
 - b. Si usted está en el trabajo reporte el incidente y notifique al oficial de seguridad de su edificio o a un supervisor del mismo.
8. Haga una lista de las personas que tuvieron contacto con el material sospechoso, incluyendo sus direcciones. Entregue esta lista a las autoridades de salud y policiales para que inicie la investigación.

SOBRES O PAQUETES ABIERTOS Y CON POLVO O PARTÍCULAS DE POLVO DERRAMADAS SOBRE LA SUPERFICIE

1. No trate de eliminar o limpiar el polvo. Cubra inmediatamente el polvo con algo (por ejemplo con tela, trapo o papel.) y no lo remueva.
2. Abandone el salón y cierre la puerta del área para prevenir que otras personas entren.
3. Lave sus manos con agua y con jabón para prevenir la transmisión y el contacto con la piel.
4. Qué hacer luego...
 - a. Si usted está en su casa reporte el incidente a las autoridades de salud y policiales.
 - b. Si usted está en el trabajo reporte el incidente a las autoridades de salud y policía local, y notifique al oficial de seguridad de su edificio o a un supervisor del mismo.
5. Quítese la ropa sospechosa de estar contaminada tan rápido como sea posible, sin sacudirla y póngala en una bolsa plástica o en otro contenedor que pueda ser bien cerrado. Esta bolsa con la ropa debe ser entregada a los responsables de la emergencia para que hagan un adecuado manejo.
6. Lávese la cara y las manos con agua y jabón (de cualquier tipo) lo más rápido posible. No use lejía u otros desinfectantes sobre su piel.
7. En lo posible, haga una lista de todas las personas que tuvieron contacto con el material sospechoso e incluya sus direcciones. Entregue esta lista a las autoridades de salud y policiales para que inician la investigación.

ACERCA DE LA CONTAMINACIÓN DEL ÁREA CON AEROSOL

Por ejemplo: si se advierte que el sistema de manejo de aire está contaminado o que se ha liberado un agente biológico en un espacio público, entonces:

1. Apague los ventiladores o las unidades de ventilación del área.
2. Abandone el área inmediatamente.

3. Cierre la puerta, o la sección o el área para prevenir que otros entren (manténgalos afuera).
4. Qué hacer luego...
 - a. Si está en casa notifique el incidente a las autoridades de salud y policiales.
 - b. Si está en el trabajo reporte el incidente a las autoridades de salud y notifique al oficial de seguridad del edificio o a un supervisor autorizado.
5. Cierre el sistema de aire del edificio.
6. Haga una lista de todas las personas que estuvieron en el área e incluya sus direcciones. Entregue esta lista a las autoridades de salud y policiales para que inicien la investigación.

CÓMO IDENTIFICAR PAQUETES Y CARTAS SOSPECHOSAS

Estas son algunas características de paquetes y cartas sospechosos incluyen lo siguiente:

- Excesivos franqueos
- Direcciones escritas a mano o mal escritas
- Títulos incorrectos
- Títulos, sin nombre
- Errores de escritura en palabras comunes
- Manchas aceitosas
- Sin remitente
- Peso excesivo
- Sobre ladeado o desigual
- Excesivo material de seguridad como cintas, estampillas, etc.
- Distractores visuales
- Sonido de tic tac
- Marcas con endosos restrictivos como «Personal» o «Confidencial»
- Muestra una ciudad o Estado en la marca postal distinta a la del remitente.

Fuente: Instituto Nacional de Salud – Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública
CDC Health Advisory

BIBLIOGRAFÍA

Asenjo E, Valencia V. Brote epidémico de carbunco en Pampa Grande-Pachacámac. Bol Soc Per Med Intern, 1996, 9 (1).

Basic laboratory protocols for the identification of *Bacillus anthracis*. CDC, 2001, 16 p.
<http://www.bt.cdc.gov/Agent/Anthrax/levelAProtocol/B.anthraxisv8BasicProtocol.doc>

Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16ª.ed. Washington, OPS, 1997.

Biosafety Office, LCDC. MSDS Infectious Diseases, *Bacillus anthracis*, <http://www.lcdc.ca> de noviembre de 2001.

Cunha B A. Anthrax. Med J, 2001, 2 (10) October.

Doganay Maydin N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. Scand J Infect Dis, 1991; 23: 333-335.

Guillén A, Morales S, Díaz S. La obtención de muestras para el diagnóstico de Laboratorio de *Bacillus anthracis* (ántrax, fiebre carbonosa, pústula maligna, carbunco). Bol Inst Nac Salud, 1998, 4 (8): 44-46.

Inglesby TV, Henderson DA, Barlett JG, Ascher MS y et al. Anthrax as a Biological Weapon, Medical and Public Health Management. (for the Working Group on Civilian Biodefense). JAMA, 1999, 281 (18): 1735-45.

Manual de normas de bioseguridad. Lima: Instituto Nacional de Salud, 1996. (Serie de Normas Técnicas N° 18). 61 p.

Murray P, Kobayashi G. Microbiología Médica. 2ª. ed. Barcelona, 1997.

Nass M. Anthrax vaccine. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13: 187-208

Lew D. *Bacillus anthracis* (Anthrax), principles and practice of infectious diseases. 4ª ed. Chapter 186: 1885-1889

Portugal W, Nakamoto I. Brote epidémico de carbunco en el Callao, 1995. Rev Per Epidemiología, 1995, 8 (2) diciembre: 5-13.

Public health emergency preparedness and response: confirmed cases of anthrax. Atlanta, CDC, 2001.

Sistema de información y análisis de la reforma del sector Salud. Washington, OPS, 1997.

Turnbull PCB. Guidelines For the surveillance and control of anthrax in human and animals. 3ª ed. WHO. Emerging and other communicable Diseases, Surveillance and control, 1998.

Diseño e Impresión

SOLVIMA graf S.A.C.

Jr. Saint Saenz 670 - San Borja
Telef : (51-1) 471 - 7766 Telefax:(51-1) 476 - 1206
Email: solvima@terra.com.pe
Lima - Perú
Noviembre - 2001
Tiraje: 1 500 ejemplares



Esta publicación fue realizada gracias al apoyo financiero del proyecto VIGIA "Enfrentando las Amenazas de las Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes": Convenio de Cooperación entre el Ministerio de Salud del Perú y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, USAID

