

Agentes biológicos y terrorismo. Medidas preventivas y recomendaciones de manejo

Gral. de Bgda. M. C. Rafael A. **Santana-Mondragón**, * Mayor M.C. José de Jesús **Almanza-Muñoz** **

Dirección General de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN

Los recientes acontecimientos de infección por ántrax en los Estados Unidos de América, en el contexto de posibles ataques bioterroristas han motivado el reflexionar sobre la gama de organismos biológicos susceptibles de utilizarse como armas en la guerra bioquímica y biológica. Dichos agentes van más allá del bacilo del ántrax e incluyen, entre otros, el virus de la viruela, las bacterias causantes de la peste, el botulismo, la brucelosis y zoonosis como la fiebre aftosa. El presente trabajo está orientado a describir las principales características de dichos problemas y las medidas sanitarias destinadas a su prevención, detección oportuna y tratamiento.

Palabras clave: terrorismo, ántrax, viruela, agentes biológicos, prevención, detección oportuna.

Introducción

Recientemente se han detectado varios casos de posibles infecciones por ántrax en diferentes ciudades de los Estados Unidos de América, algunos de los cuales han evolucionado hasta la muerte. Con ello surge la necesidad de reflexionar sobre la guerra química y biológica cuyo método es uso de agentes biológicos o químicos tóxicos o incapacitantes. En la I Guerra Mundial se utilizaron por primera vez gases como el gas lacrimógeno, el gas cloro y fosgeno (irritantes de los pulmones) y el gas mostaza (que produce graves quemaduras); también se intentó utilizar el lanzallamas, pero en principio resultaron ineficaces por su corto alcance. Los adelantos técnicos y el desarrollo del NAPALM, condujeron a un uso más amplio de las armas flamígeras durante la II Guerra Mundial.

* Subdirector operativo, Dirección General de Sanidad.

** Jefe de Salud Mental, Dirección General de Sanidad.

Correspondencia:

Dr. Rafael Santana Mondragón

Dirección General de Sanidad

Periférico. Esq. Av. Ejército Nacional s/n Edif. 3, 2º Nivel

Col. Irrigación CP 11500, México, D. F.

Biological agents and terrorism. Preventive measures and management recommendations

SUMMARY

Recent events regarding anthrax infections in USA in the context of a terrorist attack has motivated this review which try to include some of the biological organisms susceptible to be used as weapons in a biological or biochemical war. Such agents go beyond the bacillus anthrax and include: Viruela, pest botulism, brucelosis as well as the foot and mouth disease, between others. This work is oriented to describe the main characteristics of such agents as well as of their secondary diseases and the sanitary actions aimed to its prevention, early detection and treatment.

Key words: Terrorism, anthrax, biological agents, prevention, early detection.

Por su parte, Alemania desarrolló en el periodo de entreguerras gases nerviosos como el sarín, que puede causar muerte o parálisis aplicado en pequeñas cantidades. A pesar de su disponibilidad, sólo Japón utilizó gases —en China— al producirse la globalización de la contienda.

En la guerra moderna se han utilizado varios compuestos químicos que alteran el metabolismo de las plantas y causan defoliación, como el agente naranja, para reducir la cobertura del enemigo o privar a la población civil de las cosechas necesarias para su alimento. Tales agentes químicos, que se suelen lanzar desde el aire, pueden contaminar también el agua y los peces; su efecto a largo plazo sobre todo el ecosistema puede hacer que resulten devastadores.

Respecto a los agentes biológicos, éstos son seleccionados o adaptados a partir de microbios patógenos que atacan al hombre, a los animales domésticos o a las cosechas de alimentos vitales. Existen organismos naturales y la posibilidad de introducir modificaciones genéticas. Dichos agentes se clasifican como de alta prioridad (Categoría A), de prioridad secundaria (Categoría B), y patógenos emergentes (Categoría C). A continuación se describen las características principales de dichos agentes, la forma en que actúan, los riesgos inherentes a su uso con fines bélicos y las recomendaciones sanitarias pertinentes.

Agentes de categoría A

Son organismos que se transmiten fácilmente por vía respiratoria o a través de los alimentos, algunos de ellos incluso de persona a persona. Causan alta mortalidad y tiene un alto potencial de impacto negativo en la salud pública. Por ello suelen producir modificaciones sociales secundarias a reacciones de ansiedad y pánico. Entre dichos organismos se encuentran: 1. El virus de la viruela. 2. El bacilo ántrax. 3. La bacteria de la peste. 4. El clostridium botulínico. 5. El bacilo de la tularemia. 6. Los virus Marburg y Ébola.

1. Virus de la viruela (VIRUELA)

Características: Es producida por un virus de la familia POX. (Existen por lo menos 11, pero el de la viruela y el de la vacuna [vaccinia] son los más conocidos). Son virus DNA de cadena doble, que se replican en el citoplasma. El virión tiene forma de ladrillo y cuando se acumula en el citoplasma forma cuerpos de inclusión llamados de Guarnieri que pueden verse con el microscopio de luz. Otros virus pox producen en los humanos el molusco contagioso y diversas zoonosis (monkeypox). El último caso de viruela adquirido en forma “natural” se reportó en Somalia (1977), de modo que en 1980 la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente la erradicación mundial de la viruela.

A partir de su erradicación, se han suspendido las campañas de vacunación, por ello, el número de personas susceptibles es enorme. Existen dos laboratorios en el mundo que conservan el virus (Atlanta, USA y Novosibirsk, en Siberia) y se ignora si hay otros; sin embargo, es factible la diseminación a partir de una de estas cepas.

Vacunación: La vacuna contiene un virus que es diferente al que causa dicha enfermedad (virus “*Variola*”), contiene al virus llamado “*Vaccinia*”. El virus *vaccinia* se originó de uno que producía una enfermedad ampulosa en las vacas (de ahí sus nombres: vacuna y vaccinia). La respuesta inmune que produce este virus da una reacción cruzada de protección contra otros virus del género “*Orthopoxvirus*” a la que pertenece, es decir, protege contra la **Viruela** (humana, producida por el virus variola), contra la viruela de los monos (producida por el virus monkeypox) y desde luego contra la viruela de las vacas (producida por los antecesores de dicho virus *vaccinia*). Existen varias cepas de este virus “*vaccinia*” con pequeñas diferencias de acción sobre humanos y animales. La eficacia de la protección de esta vacuna nunca se midió con precisión, pero se tiene con cierta certeza la información de que existe una protección franca durante cinco años y menor hasta diez años. Las revacunaciones parecen proveer de inmunidad por mayor tiempo (se encuentran anticuerpos neutralizantes hasta 30 años después de una tercera reinmunización, por lo que es de suponer que todos aquellos que recibieron varias inmunizaciones, exhiban algún grado de protección ante una supuesta nueva exposición al virus silvestre o salvaje).

Efectos adversos: Las complicaciones mortales se observan en uno de cada millón de vacunados en la vacunación

primaria y en uno de cada cuatro millones de quienes reciben revacunaciones. Los *efectos adversos leves* aparecen ante la primera exposición a la vacuna, entre dos y cinco días después se forma una pápula en el sitio de la aplicación, evoluciona a vesícula y luego a pústula y se seca formando una costra que se cae entre los días 14 y 21. Puede haber crecimiento doloroso de los ganglios regionales entre los tres y diez días. También se ha descrito una reacción febril ligera en 70% de los niños. Otros *efectos adversos leves* incluyen las “autosiembras” inadvertidas del virus por la manipulación de las excreciones de las vesículas y los exantemas eritematosos o urticarianos que aparecen a los diez días posvacunación.

Los *efectos adversos moderados a severos* descritos incluyen el eczema vaccinatum, que es una diseminación local o sistémica en pacientes con eczemas o padecimientos dermatológicos, exfoliativos. Generalmente es moderada y autolimitada pero puede llegar a ser mortal. La “vacuna” vesicular generalizada que se observa en personas con enfermedades subyacentes, suele ser autolimitada excepto en inmunodeprimidos, pudiendo incluso ser mortal. La vacuna progresiva (*vaccinia necrosum*), que consiste en una necrosis progresiva con siembra de las lesiones a distancia, se ha observado en pacientes con inmunodeficiencias celulares. La encefalitis posvacunal, que se observa en la aplicación primaria de la vacuna. La mortalidad es de 15 a 25% y 25% queda con secuelas neurológicas.

Contraindicaciones: No debe aplicarse a embarazadas, ni a personas con inmunodeficiencias primarias o inmunosuprimidas. El virus de la vacuna no debe usarse como medida terapéutica por ninguna razón.

Aplicación de la vacuna ante una posible liberación del virus de la viruela como arma de bioterrorismo: Ante la eventualidad de que algún grupo de personas liberara en algún medio ambiente virus de la viruela como un acto de bioterrorismo, debería vacunarse a: las personas expuestas en el medio ambiente donde se efectuó dicho acto. A los contactos con una persona enferma desde el inicio de la fiebre hasta la caída de todas las costras. Al personal involucrado en el cuidado, limpieza, transporte, etc., de dichos pacientes. Al personal de laboratorio que maneje muestras de los pacientes. En ese caso aun las embarazadas o personas con los defectos inmunológicos mencionados, en contacto directo con pacientes, deberán ser vacunadas dado que el contacto con el germen “salvaje” o natural les da un mayor riesgo que el de la vacuna. En todo caso debe haber una estricta evaluación médica.

El extender programas de vacunación ante un posible brote, dependerá de las indicaciones al respecto por parte de las autoridades de salud militares y nacionales.

2. Bacilo del ántrax (ÁNTRAX O CARBUNCO)

Características: El ántrax, pústula maligna o carbunco, es una enfermedad resultante de la proliferación de las endosporas de *Bacillus anthracis* que penetran al organismo por lesiones cutáneas, inhalación o ingestión. Es una zoono-

sis (fiebre carbonosa) a la cual la mayoría de los mamíferos, en especial los herbívoros, son susceptibles. En la forma natural, los humanos se infectan por contacto con los animales contaminados. No se ha demostrado la transmisión humano-humano. La forma humana más común es la cutánea que generalmente es curable y sólo en una pequeña proporción se puede hacer sistémica. La infección sistémica resulta de la inhalación o ingestión de las esporas y tiene una mortalidad muy elevada.

Patogenia: Las esporas son resistentes a la desecación, calor, luz ultravioleta, radiaciones gamma, desinfectantes, etc. Al llegar al organismo, las esporas son fagocitadas y llevadas a los ganglios linfáticos vecinos, donde germinan y se transforman en la forma vegetativa de la bacteria, que prolifera en los mismos, se libera al torrente sanguíneo donde produce septicemia masiva. Los factores de virulencia son la liberación de exotoxinas codificadas por dos plásmidos: pX01 y pX02 y una cápsula que dificulta la fagocitosis. Una de las exotoxinas se denomina “factor de edema” es una adenilciclase unida a un factor que permite su entrada a las células, donde eleva los niveles de AMP cíclico y altera la homeostasis del agua y se piensa que es la responsable del edema. También afecta *in vitro* la fagocitosis. Otra exotoxina llamada “factor letal”, es una metaloproteasa que estimula la liberación de factor necrosante de tumores e interleucina 1b, factores a los cuales en su liberación masiva se ha responsabilizado la mortalidad. Las cepas sin uno o sin los dos plásmidos, se consideran como atenuadas.

Cuadro clínico: Existen tres formas: la cutánea, la gastrointestinal y la pulmonar.

Forma cutánea: El nombre de ántrax (del Griego *carbón*), se refiere a una costra negra en la lesión cutánea, generalmente tras el antecedente de exposición a animales o cadáveres infectados. La lesión inicial es una pápula pruriginosa, no dolorosa, que aparece de dos a cinco días después de la contaminación con las esporas. En 24-36 horas se convierte en vesícula que evoluciona a una necrosis central que al secarse se cubre de la escara negra rodeada de edema y otras vesículas. Cuando se infecta secundariamente hay pus y es dolorosa. Generalmente es autolimitada, pero se recomienda el tratamiento con antibióticos. En raras ocasiones (edema maligno) hay un gran edema muy indurado, múltiples vesículas y choque. Si afecta al cuello y región torácica puede conducir a dificultades respiratorias que obligan a la intubación y empleo de esteroides.

Forma gastrointestinal y orofaríngea: Después de dos a cinco días de la ingestión de carne con esporas, puede haber fiebre, dolor abdominal difuso, diarrea o constipación, heces melénicas. Hay ulceraciones en la mucosa gastrointestinal, vómitos hemáticos o en asientos de café. Existe edema masivo y necrosis en las mucosas, hay linfadenitis mesentérica y ocasionalmente mediastinal. Puede haber ascitis, clara o purulenta. La morbilidad resulta de trastornos hidroelectrolíticos y choque subsecuente. La muerte resulta como consecuencia o de la toxemia o de perforación intestinal. Si sobrevive, los síntomas cesan de 10 a 14 días. El cuadro

orofaríngeo es menos común, hay edema cervical y linfadenopatía regional con disfagia y dificultad para la respiración. Las lesiones mucosas parecen ulceraciones pseudomembranosas. En general es menos grave que la gastrointestinal.

Forma pulmonar: Es mortal en 80% de los casos, a pesar del uso de antibióticos. Las esporas que tienen un diámetro de 1-2 micras, al ser inhaladas pueden llegar hasta los espacios alveolares. En la mayoría de los casos van a los ganglios mediastinales y peribronquiales donde producen mediastinitis hemorrágica. El periodo de incubación se ha descrito como bimodal: 10 días y seis semanas, al parecer dependiendo del inóculo. Hay fiebre, tos seca, mialgias y malestar general. Las Rx muestran ensanchamiento del mediastino, derrames pleurales, y en uno a tres días se observa un curso fulminante con disnea, tos estridente, calosfríos y la muerte. No hay una neumonía clínica pero histológicamente se observan focos de neumonitis hemorrágica necrotizante.

La meningitis: Es una complicación rara de cualquiera de las anteriores. Generalmente es fatal a pesar de antibióticos. Se recomienda la administración conjunta con antitoxina y esteroides.

Aspectos diagnósticos: Los cultivos de las lesiones cutáneo-mucosas, suelen ser positivos en menos de 60% de los casos. Los hemocultivos generalmente son positivos. Hay medios de cultivo selectivos. Las colonias tienen un aspecto mucoso. El germen es un bacilo grampositivo con formación de esporas centrales o terminales. Desde el punto de vista de las pruebas serológicas, los principales componentes antigénicos son los capsulares y las exotoxinas. Quienes han sido infectados o vacunados, dan pruebas positivas a estos antígenos con técnicas de ELISA: 72% al Ag. “protector” 95-100% a Ag. capsulares, 42% al “factor letal”, 26% al “factor de edema”. En las infecciones agudas, se detectan tardíamente por lo que tienen poco valor para decisiones terapéuticas. Pueden tener valor las tinciones de Gram de las lesiones o del líquido cefalorraquídeo en caso de manifestaciones meníngeas. Lo más importante es la acuciosidad clínica y los antecedentes epidemiológicos. Existen métodos de reacción en cadena de la polimerasa para amplificar marcadores que están en evaluación.

Prevención: El método profiláctico recomendado para personas asintomáticas de quienes se sospecha hayan sido expuestas a esporas del ántrax es la administración de doxicilina o ciprofloxacilina por un periodo de seis semanas. Si se sospecha una exposición a una dosis alta de esporas, el periodo profiláctico será más prolongado. Para el caso de infección pulmonar, se requerirá de un largo periodo de tratamiento hasta desaparecer por completo las esporas, las cuales no son afectadas por los antibióticos. La vacuna anti-ántrax (Vacuna Ántrax Absorbida [VAA]) se administra a individuos con riesgo de exposición a las esporas. En los EUA se emplea rutinariamente para inmunizar al personal militar. La vacuna contiene *B. anthracis* atenuados, no encapsulados. La vacuna se administra subcutáneamente a dosis de 0.5-mL que se deberá repetir a las dos y cuatro semanas, así como a los seis, 12 y 18

meses. Posteriormente se aplica anualmente. La vacuna puede administrarse a personas que estén recibiendo antibiotico-terapia profiláctica. En la Federación Rusa se emplea una vacuna, tanto para humanos como para animales, utilizando endosporas atenuadas. La capacidad de las vacunas actuales para proteger a personas en caso de ser atacadas con aerosoles en caso de eventos bioterroristas o guerra biológica, no se ha evaluado a satisfacción.

La descontaminación de esporas del ántrax en instalaciones textiles ha sido exitosa usando formaldehído vaporizado. En la Isla de Gruinard se empleó formaldehído mezclado con agua de mar. En el caso de material de laboratorio, el método usual es la incineración o el empleo del autoclave.

Tratamiento: En forma primaria para el tratamiento de la infección con ántrax se emplean la penicilina y la doxicilina. Se recomienda la administración intravenosa para casos de infección respiratoria, gastrointestinal, meningea, cutánea con datos sistémicos o lesiones en cabeza o cuello. El pronóstico es pobre en pacientes con infecciones respiratorias, gastrointestinales o meningea aun con tratamiento adecuado. La antibiotico-terapia debe prolongarse por 14 días más después de que los síntomas se atenúen. En caso de alergia a la penicilina, se podrán emplear: cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina o ciprofloxacino. La doxiciclina y las tetraciclinas están contraindicadas en mujeres embarazadas y pacientes pediátricos. Ante la presencia de edema severo, meningitis o aumento importante de volumen por edema en cabeza y cuello, se deberán administrar corticoesteroides.

No se debe practicar la excisión de escaras debido a que este procedimiento pudiera favorecer una diseminación sistémica. Asimismo, la terapia de apoyo se implementará para evitar la sepsis o desequilibrio hidroelectrolítico.

3. Bacteria *Yersinia pestis* (PESTE)

Características: La enfermedad es producida por la bacteria *Yersinia pestis*, bacilo gramnegativo, de tinción bipolar, miembro de la familia de las enterobacteriáceas; del género *Yersinia* existen 11 especies, tres de ellas patógenas para los humanos (*pestis*, *pseudotuberculosis*, *enterocolitica*). Se sabe de la existencia de por lo menos tres plásmidos que codifican para varios factores de virulencia como son la producción del antígeno capsular F1 que dificulta la fagocitosis, exotoxina (Factor V), una proteasa que activa el plasminógeno y degrada factores del complemento, un componente de la endotoxina que activa los mecanismos de la CIV, etc. La forma común de transmisión de la infección es por la picadura de pulgas que han parasitado a ratas enfermas. Puede transmitirse por las gotitas emitidas al toser, y al manipular tejidos o líquidos de humanos y animales enfermos. El reservorio habitual son los roedores salvajes (ardillas, marmotas, etc.).

Cuadro clínico: Hay tres formas clínicas: 1) Bubónica: ganglios linfáticos crecidos, dolorosos, fiebre, calosfríos y ataque severo al estado general. 2) Neumónica: fiebre, calosfríos, tos, insuficiencia respiratoria, choque y muerte, sin tratamiento. 3) Septicémica: fiebre, calosfríos, ataque severo al esta-

do general, dolor abdominal, choque y hemorragias (CIV) en piel y mucosas. Otras complicaciones raras incluyen meningitis, endoftalmitis, etc.

Curso clínico: Sin tratamiento tiene una mortalidad de 50 a 90%; con diagnóstico oportuno y tratamiento la mortalidad reportada es de 15%. En quienes se recuperan prácticamente no hay secuelas, excepto las que pudiera ocasionar el evento de la coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico: Inferencia de la historia clínica y los datos epidemiológicos. El periodo de incubación es de dos a seis días. Los cultivos deben intentarse antes del inicio de los antibióticos, de los ganglios linfáticos aumentados de volumen y hemocultivos. Los cultivos de las expectoraciones pueden dar falsos resultados ante la posibilidad de crecimiento de otros gérmenes. Las tinciones de frotis de esos sitios pueden ser útiles. En la fase septicémica, los gérmenes pueden observarse en frotis de sangre periférica. Existen pruebas para detectar la presencia de anticuerpos con técnicas de hemoaglutinación o inmunofluorescencia y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para evidenciar la presencia de ADN de *Y. pestis*. Existe un antígeno capsular (F1) útil para el diagnóstico. En los cultivos, una prueba diagnóstica es la susceptibilidad de *Y. pestis* a la lisis por un bacteriófago específico.

Medidas preventivas: Saneamiento del medio para evitar la proliferación de roedores y la aplicación de insecticidas para la eliminación de las pulgas y uso de repelentes en la piel y en la ropa. En los individuos expuestos potencialmente a picadura de pulgas en casos de epidemias, o que han manipulado a pacientes o animales enfermos, se recomienda administrarles antibióticos profilácticos. Existen vacunas pero su uso es limitado.

Tratamiento: Hospitalización y aislamiento. El antibiótico de elección es la estreptomina. Otros efectivos son la gentamicina, tetraciclinas y cloranfenicol. Se recomienda continuar el tratamiento de tres a diez días después de la desaparición de los síntomas.

4. La toxina *Clostridium botulinum* (BOTULISMO)

Características: El botulismo es un problema de parálisis causado por una toxina que afecta al sistema nervioso que es producida por el *Clostridium botulinum*. Hay tres principales formas de botulismo. El botulismo de origen alimenticio es causado por ingerir alimentos contaminados con la toxina botulínica. El botulismo por heridas es causado por la toxina producida en una herida infectada por *Clostridium botulinum*. El botulismo infantil es causado por el consumo de esporas de la bacteria botulínica, la cual crece en el intestino y libera su toxina. Todas las formas de botulismo pueden ser letales y son consideradas como una urgencia médica. El botulismo alimenticio puede ser especialmente peligroso porque mucha gente puede ser envenenada por comer alimentos contaminados. El *Clostridium botulinum* es el nombre de un grupo de bacterias encontradas comúnmente en el suelo y pueden elaborar una toxina que es uno de los venenos más potentes entre los conocidos. Son baci-

los grampositivos que crecen mejor en ausencia de oxígeno. La bacteria forma esporas, de esta forma puede sobrevivir en un estado latente hasta que las condiciones de exposición le permitan crecer. Hay siete tipos de toxinas botulínicas, las cuales son designadas con las letras de la A a la G, y todas, excepto la C2, tienen actividad neurotóxica que se fijan en la porción presináptica de la unión mioneural, se internalizan en la neurona por medio de vesículas, se pasan al citoplasma y con una acción proteolítica impiden la liberación del mediador acetilcolina. La destrucción de las esporas se consigue mediante ebullición durante 30 minutos o temperaturas de 120 °C y aumento de la presión (autoclaves) y la de la toxina con calor húmedo a 80 °C durante el mismo tiempo o a 100 °C durante diez minutos (ebullición).

Cuadro clínico: Los síntomas clásicos del botulismo: es una parálisis flácida simétrica descendente hasta la parálisis respiratoria. Al afectar a los nervios craneales se inicia por diplopía, disartria y disfagia. La debilidad sistémica puede ser asimétrica, a menudo hay ptosis palpebral, pupilas fijas y dilatadas; dolores abdominales, náusea, vómito, íleo paralítico y retención urinaria sin fiebre ni pérdida de la conciencia. Los niños con botulismo tienen apariencia letárgica, falta de apetito, son constipados, tienen llanto débil y disminución del tono muscular. Estos son síntomas de parálisis muscular causado por la toxina de la bacteria. Si no se recibe tratamiento, estos síntomas pueden progresar hasta causar parálisis de los brazos, piernas, tronco y músculos respiratorios. En el botulismo de origen alimenticio, los síntomas generalmente comienzan de 18 a 36 horas después de la ingesta de comida contaminada, pero pueden ocurrir casos entre seis horas y diez días.

Diagnóstico: El médico debe de sospechar el diagnóstico si el interrogatorio y la exploración sugieren botulismo. Sin embargo, los indicios no son suficientes para permitir el diagnóstico. Otros padecimientos como el Síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad vascular cerebral y la miastenia gravis pueden confundirse con el botulismo, y se requerirán estudios especiales para excluir los diagnósticos mencionados. Estos exámenes incluyen tomografía computada de cráneo, examen de líquido cefalorraquídeo, evaluación de la conducción nerviosa (electromiografía) y el estudio de tensión para miastenia gravis. La forma más directa para confirmar el diagnóstico es la demostración de la toxina botulínica en suero del paciente o en materia fecal, inyectando éstas en ratones y esperar signos de botulismo. También puede ser aislada la bacteria en la materia fecal, en los casos de botulismo alimenticio e infantil.

Tratamiento: El manejo debe ser hospitalario, puede requerirse ventilación asistida (ventilador mecánico) y cuidados intensivos. El diagnóstico temprano permite el tratamiento con antitoxina y es recomendable inducir el vómito. Las bacterias deben removerse de las heridas mediante un procedimiento quirúrgico.

Prevención: Las personas que elaboran y enlatan comida casera deben seguir normas estrictas de higiene. Las infusiones de ajo en aceite deben ser refrigeradas, y tener precau-

ción con espárragos, ejotes, maíz y remolacha. Las papas que son horneadas en papel aluminio deben conservarse calientes hasta ser servidas o bien mantenerse en refrigeración. Debido a que la toxina botulínica se destruye a altas temperaturas, las personas que comen alimentos enlatados casera-mente deben hervir los alimentos por diez minutos antes de ingerirlos. La miel *ha sido fuente de infección, por lo tanto no debe darse a niños menores de 12 meses.*

5. Bacteria *Francisella tularensis* (TULAREMIA)

Características: Fue descrita en Japón (1837) y posteriormente en Tulare California (1911). Es una enfermedad infecciosa de los conejos que es causada por una bacteria, *Francisella tularensis*, (llamada así en 1974 en reconocimiento a los trabajos realizados por Edward Francis). Es un bacilo gramnegativo, no esporulado, inmóvil, encapsulado. Puede ser un intracelular facultativo (infectar y permanecer viable por largo tiempo en células fagocíticas y otras). Se encuentra en más de cien especies de animales salvajes, pájaros e insectos, tales como: ratones, marmotas, ardillas, castores, coyotes, ovejas y pájaros.

Formas de contagio: Por mordedura de un animal infectado o por contacto directo con un cadáver de un animal infectado, o (menos común) beber agua contaminada, inhalar polvo de tierra contaminada, manejar piel o carne de animales infectados. La mordedura de un animal infectado causa una úlcera y linfadenopatía regional, fiebre severa y síntomas gripales. Los síntomas son evidentes dentro de los 14 días posteriores. La forma inhalada causa escalofrío súbito, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, cansancio, cefalea, y afección pulmonar potencialmente fatal. Se han descrito casos de meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis, sepsis y choque séptico. La tularemia puede ser diagnosticada positivamente por una prueba de anticuerpos o por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (en valoración); los cultivos son difíciles (10% en más de 1,000 pacientes infectados).

Prevención y tratamiento: El manejo de los conejos después de la caza debe ser con guantes de caucho, y la carne debe ser muy bien cocinada. Las bacterias que causan tularemia pueden vivir durante semanas en agua, excrementos, cadáveres, y durante años en carne de conejo congelada. Evitar las mordeduras de garrapatas llevando repelentes de insectos que contengan DEET (para la piel) y/o repelentes que contengan Permetrin (sólo para la ropa de vestir). Deben quitarse todas las garrapatas adheridas al cuerpo inmediatamente, usando un par de pinzas. Se debe evitar el beber, bañarse, nadar o trabajar en agua no tratada (no clorada). Se sugiere no recoger conejos u otros animales muertos encontrados en el campo. También se debe sospechar de los conejos que parezcan estar enfermos o que sean cogidos fácilmente por sus sabuesos. El personal de laboratorio que trabaja estrechamente con conejos debe protegerse en forma especial. Existe una vacuna preventiva para las personas de alto riesgo. La mortalidad es de 5% sin tratamiento, y baja a 1% con el uso de antibióticos (estreptomicina, gentamicina,

tobramicina, cefalosporinas de tercera generación o fluoroquinolonas). La inmunidad a largo plazo seguirá a la recuperación de la tularemia. Sin embargo, la reinfección se ha informado de vez en cuando en empleados de laboratorio que no habían recibido la vacuna de tularemia.

6. Virus Marburg y Ébola (FIEBRE HEMORRÁGICA POR ÉBOLA)

Características: Los virus Marburg y Ébola son los causantes de enfermedades sistémicas agudas y febriles asociadas a un alto índice de mortalidad. Se caracterizan por un cuadro de inicio abrupto con cefalea, mialgias, faringitis con odinofagia, exantema y lesiones hemorrágicas. El contacto personal con un enfermo puede contagiar a otros individuos y eventualmente producir epidemias intermitentes.

Etiología: La familia *Filoviridae* incluye a dos miembros precursores de la familia *Rhabdoviridae*: El virus *Marburg* que es un agente único con sólo un subtipo conocido y el virus *Ébola* el cual es antigénicamente distinto del virus *Marburg* y tiene tres subtipos llamados Zaire, Sudán y Reston.

Epidemiología: El virus *Marburg* se identificó por primera vez en Alemania en laboratoristas expuestos a monos *verdes africanos* de Uganda. De 25, siete murieron. En 1976, en Zaire y Sudán ocurrieron sendos brotes epidémicos de una fiebre hemorrágica en forma simultánea. De los 550 casos reportados, 470 murieron. En ambos casos se aisló el virus *Ébola*. El contagio fue persona a persona y aplicación soluciones intramusculares con agujas usadas. El virus *Ébola* (cepa Reston) se aisló en macacos de la familia *cynomologus* originarios de las islas Filipinas e Indonesia. En esta ocasión cuatro empleados fueron infectados, pero ninguno murió. En mayo de 1995, se reportó una epidemia de fiebre hemorrágica en Kikwit, Zaire, confirmando un total de 250 casos clínicamente infectados con un 80% de mortalidad. En esta ocasión se aisló el virus *Ébola* en las glándulas sudoríparas de pacientes sintomáticos, por lo que el contacto con el sudor pudo haber contribuido en la diseminación de la enfermedad.

Patología: Ambos tipos de virus parecen tener “pantropismo”; la replicación viral toma lugar en casi todos los órganos incluyendo los siguientes: tejido linfoideo, bazo, hígado, páncreas, glándulas suprarrenales, riñones, tiroides, testículos, piel y cerebro. Es común observar necrosis focal en el hígado, órganos linfáticos, riñones, testículos y ovarios. Al nivel hepático se han observado cuerpos citoplasmáticos eosinofílicos que recuerdan a los cuerpos de “Councilman” de la fiebre amarilla. Los pulmones pueden mostrar datos de neumonitis intersticial, así como lesiones vasculares indicativas de endarteritis al nivel de pequeñas arteriolas. Los cambios neuropatológicos consisten en múltiples infartos hemorrágicos pequeños acompañados de proliferación de tejido glial. La fisiopatología de las manifestaciones hemorrágicas de la infección no es clara. Un factor desencadenante puede ser la infección viral de las células endoteliales, que se acompaña de una depleción *in situ* de fibrina. Los mediadores inflamatorios del síndrome séptico pudieran también jugar un papel importante en estas manifestaciones.

Cuadro clínico: Después de un periodo de incubación de tres a nueve días, los pacientes presentan cefalea en las regiones frontal y temporales, ataque al estado general, mialgias (especialmente en el área lumbar), náusea, vómito. La fiebre característicamente oscila entre los 39.4 y los 40 °C, y cerca del 50% de los pacientes presenta conjuntivitis. Entre uno y tres días después del inicio de los síntomas, se manifiestan una diarrea líquida severa, letargia y confusión mental. Al rededor de la primera semana de inicio de la enfermedad, se observa un enantema en el paladar y amígdalas, así como una linfadenopatía cervical. La característica clínica más confiable es la aparición de un exantema maculopapilar cutáneo no pruriginoso que comienza entre el 5° y el 7° día en la cara y cuello que posteriormente se extiende centrifugamente hacia las extremidades. Cuatro o cinco días después se observa una descamación fina de la piel afectada, especialmente al nivel palmar y plantar. Las manifestaciones hemorrágicas, incluyendo las gastrointestinales, renales, vaginales, y/o conjuntivales, se desarrollan generalmente entre el 5° y el 7° día de la enfermedad.

Durante la primera semana, la temperatura se mantiene alrededor de los 40 °C, disminuyendo por “lisis” durante la segunda semana para aumentar nuevamente entre los días 12° y 14°. Otros signos clínicos aparentes en la segunda semana de la enfermedad incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, edema facial, enrojecimiento escrotal o de los labios mayores de la región genital femenina. Las complicaciones pueden ser: orquitis, la cual puede desencadenar una atrofia testicular; miocarditis acompañada de anomalías electrocardiográficas y arritmia y pancreatitis. Las defunciones generalmente ocurren entre el 8° y el 16° día de la enfermedad. La recuperación de los sobrevivientes suele ocurrir a las tres o cuatro semanas durante las cuales se observa pérdida de pelo, dolor abdominal intermitente, hiporexia y alteraciones psicóticas prolongadas. Las secuelas tardías incluyen, entre otras, la mielitis transversa y la uveítis. El virus *Marburg* ha sido aislado de la cámara anterior ocular y semen hasta tres meses después del inicio de la enfermedad.

Estudios diagnósticos: Ante la infección por filovirus, se han reportado anomalías en la función granulocítica. En el primer día de la enfermedad se detecta leucopenia con cuentas de leucocitos tan bajas como 1,000/μL y neutrofilia alrededor del 4° día. Posteriormente, se pueden observar linfocitos y neutrófilos atípicos que muestran la anomalía de Pelger-Huet. La trombocitopenia se desarrolla tempranamente y empeora entre los días seis y 12 (frecuentemente la cuenta plaquetaria es menor a las 10,000 células/μL). Los casos fatales pueden mostrar evidencias de una coagulación intravascular diseminada. También se han reportado hipoproteïnemia, proteinuria y azotemia. Usualmente se detectan elevaciones de aspartato alanina aminotransferasas. Los hallazgos de la punción lumbar pueden ser normales o reportar una pleocitosis mínima. La velocidad de sedimentación globular es baja generalmente. Cabe señalar que, en el laboratorio, la aplicación de radiaciones Gamma es la forma más común de inactivar a estos virus.

Diagnóstico: La base para el diagnóstico de las infecciones por estos filovirus es o el curso clínico característico de esta enfermedad o su epidemiología. Un diagnóstico específico requiere del aislamiento de los virus o la detección de evidencias serológicas de la infección. En los casos fatales, se reporta títulos de viremia muy altos y escasa evidencia de respuestas inmunes por parte del huésped. La viremia coincide con la fase febril de la enfermedad; los virus se han aislado directamente de tejidos infectados, así como de muestras de orina, semen y de secreciones rectales o faríngeas.

Tratamiento: Debido a que el contagio se da por el contacto de persona a persona, todos los pacientes deben ser manejados bajo estrictas condiciones de aislamiento. En la actualidad, además de los cuidados de apoyo, no existe un tratamiento definitivo para las infecciones por filovirus. Se ha aplicado una técnica terapéutica no evaluada sistemáticamente, que consisten en administrar suero de pacientes recuperados en fase de convalecencia a los enfermos infectados; suero que, en todo caso, muy difícilmente se encuentra disponible.

Agentes de categoría B

Son agentes infecciosos secundarios en prioridad debido a que tanto su facilidad de diseminación, como su capacidad de morbilidad y su mortalidad son moderadas. De cualquier modo, son enfermedades que requieren diagnóstico en Centros de Referencia y de vigilancia epidemiológica con recursos óptimos. Los agentes incluidos son la *Coxiella burnetii*, causante de la fiebre Q; la *Brucella sp.*, que origina brucelosis, la *Burkholderia mallei*, que produce muermo equino o linfangitis; el Alfavirus, que genera encefalomiелitis equina venezolana (del este y del oeste); el *Clostridium perfringens*. A ello se suman las intoxicaciones así como los agentes patógenos relacionados con alimentos, entre los cuales se encuentran: *Salmonella sp.*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli O157:H7*, *Vibrio cholerae* (Cólera), y el *Cryptosporidium parvum*.

Agentes categoría C

Son denominados patógenos emergentes, y pueden ser manipulados y en el futuro ser diseminados en masa debido a su disponibilidad, a su facilidad de producción y diseminación, a su alta morbilidad y mortalidad, a su alto impacto social y en Salud Pública. Los organismos y padecimientos englobados en esta categoría incluyen el hantavirus, las fiebres hemorrágicas producidas por picaduras de insectos, así como las encefalitis, la fiebre amarilla y la tuberculosis multirresistente.

Fiebre aftosa

En fechas recientes, se ha difundido en la prensa internacional, la existencia de brotes de fiebre aftosa (*foot and mouth disease*), inicialmente en Inglaterra los cuales, no obstante los sacrificios masivos de ganado y las medidas de control ade-

cuadas, se han extendido a otros países de la comunidad europea. De hecho, esta enfermedad existe en forma endémica en varios países de Asia, África y Sudamérica y por las facilidades de comunicación y la rapidez con la cual se puede transmitir el agente causal, amenaza con diseminarse a países como el nuestro, actualmente libres de la enfermedad.

La noticia de estos brotes de fiebre aftosa ha sido impactante dada la importancia que tiene para la salud animal y sobre todo por el impacto económico que representa el que se disemine en un país dado. En México hace aproximadamente 60 años tuvimos que enfrentar este problema en los años de 1946 a 1954 y causó pérdidas muy graves, afectó severamente la economía y la actividad ganadera, la cual tardó muchos años para recuperarse. Desde ese entonces existe una comisión México-Norteamericana para tomar las medidas que conduzcan a evitar que esta enfermedad pueda volver a afectar a nuestro país.

Características: La fiebre aftosa es una enfermedad producida por un virus (Familia *Picornaviridae*, género *aphtovirus* con siete serotipos) que afecta a los animales de pezuña hendida (Ganado bovino, porcino, ovino, caprino) y es extremadamente contagiosa dado que el virus puede dispersarse por el viento (hasta 60 km) y permanecer infectante, se aloja también infectante en la piel o restos mortales de los animales infectados y puede ser también transportado en las llantas, suelas, etc., que de los vehículos o personas quienes han estado en contacto con los animales enfermos.

La enfermedad en los animales produce fiebre, vesículas o ampollas en la lengua, boca y en donde la piel es más fina, como en los espacios interdigitales, provocando la caída de las pezuñas: en los animales adultos provoca escasas muertes, pero los deteriora mucho y disminuye la productividad tanto de leche como de carnes. En los animales jóvenes sí puede tener una mortalidad mayor.

Los seres humanos raramente se infectan o enferman. Para que se produzca la infección en el hombre, tiene que estar en contacto muy estrecho con animales enfermos y se presenta como una enfermedad benigna que cursa con fiebre moderada, dolor de cabeza y pequeñas vesículas en la boca, con recuperación espontánea en dos o tres semanas. En el hombre no se ha comprobado que se desarrolle la enfermedad por consumo de carne. La leche no hervida o no pasteurizada de los animales enfermos sí puede provocar la enfermedad en humanos.

Tratamiento: Actualmente no hay tratamiento para combatir esta enfermedad. Existen vacunas para los animales, pero dada la existencia de varias cepas del virus y de que éstos varían antigénicamente, no son muy efectivas y tienen el problema de que al producir una respuesta de anticuerpos, se pierde la posibilidad de hacer encuestas serológicas en los animales y saber cuáles han estado en contacto con el virus silvestre y cuáles con la vacuna, con lo que se pierde la oportunidad de controlar la enfermedad en forma absoluta. Por ello, ante la existencia de brotes la decisión de vacunar es muy difícil de tomar. Actualmente se trabaja en la elaboración de vacunas que sean tanto más eficaces como que provoquen una res-

puesta que permita diferenciar a los animales inmunizados con la vacuna de los infectados o enfermos por el virus silvestre.

Medidas de control y prevención: Dadas las características del virus y de la enfermedad, las medidas de control actualmente son: 1) el sacrificio de todos los animales afectados, de sus productos y todos los animales susceptibles que hayan estado en contacto con ellos, seguidos de su incineración e inhumación (lo que se ha llamado “rifile sanitario”), aislando la región de un posible contagio. 2) Una segunda alternativa es el control mediante vacunación. El más recomendable es el primero, porque en el segundo de los casos los países que padecen la enfermedad no pueden tener relaciones comerciales que involucren a los ganados susceptibles, con países libres de esta enfermedad.

México, Norteamérica y Centroamérica están libres actualmente de la fiebre aftosa. Las medidas de prevención para evitar que pueda ingresar están basadas en la prohibición de la introducción de animales susceptibles, de los productos de origen animal y otros que pudieran estar contaminados (como vegetales), de países con brotes de aftosa; además, se establecen fuertes medidas de vigilancia a través de los servicios de inspección en puertos y fronteras. La responsabilidad más grande que tenemos como mexicanos es la de **no** permitir que se introduzcan productos u objetos contaminados con el virus, procedentes de países donde se desarrolle esta enfermedad, a través de nuestras fronteras o aeropuertos.

Comentarios y recomendaciones

En nuestros días aún no es posible predecir cómo y cuándo puede ocurrir un acto de terrorismo biológico o químico

como la diseminación aerolizada de esporas de ántrax, la contaminación de productos alimenticios, etc. Sin embargo, la posibilidad no debe ser ignorada ante los eventos recientes acontecidos en todo el mundo, y más recientemente en los Estados Unidos de América.

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes pueden ser modificables en sus patrones de diseminación, en sus agentes e incluso en aspectos epidemiológicos y terapéuticos, por lo que *debemos estar atentos para la detección oportuna, su control y eventual tratamiento* con sistemas flexibles pero sistemáticos de cuidado primario, de servicios regionales y atención, para identificar y reportar a las instancias correspondientes las lesiones o enfermedades sospechosas, inusuales o poco comunes de acuerdo con los análisis históricos, epidemiológicos de la vigilancia sanitaria.

En ese sentido, se recomienda reforzar la capacidad epidemiológica para detección de casos y la respuesta a los mismos, para actualizarse en el conocimiento de estos problemas. Debe impulsarse la educación como herramienta principal de prevención, y la comunicación intersectorial. El manejo de la información debe ser muy cuidadoso hacia la población, y finalmente deberá reforzarse constantemente la vigilancia epidemiológica de microorganismos a nivel hospitalarios.

Referencias:

1. Swartz M. N: Current Concepts: Recognition and Management of Anthrax — An Update. N Engl J Med 2001; 345:1621-1626, Nov 29, 2001; published at www.nejm.org on Nov 6, 2001 (10.1056/NEJMra012892).
2. CDC guidelines for state health departments on how to handle anthrax and other biological agent threats (revised Oct. 14, 2001). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed October 26, 2001, at <http://www.bt.cdc.gov>.)