

Bioterrorismo.

El ántrax como agente de guerra biológica, un microbio olvidado

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías-Salcedo*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN

El *Bacillus anthracis* ha sido utilizado como agente en la guerra bacteriológica desde hace más de 60 años y quizá pueda ser usado por los terroristas por las siguientes consideraciones: Por ser sus esporas muy estables comparadas con otros agentes y se mantienen en estado vegetativo en el medio ambiente o en el hospedero incluso varios años. Tener gran facilidad para ser transmitidas por la vía respiratoria. Su alta mortalidad en el ántrax inhalado. Las recomendaciones para reducir su impacto han sido desarrolladas en todo el mundo y en los Estados Unidos encaminados a la preparación de un posible ataque, a la detección, vigilancia y análisis de laboratorio para estar en condiciones de responder ante una emergencia, también han sido desarrollados.

Palabras clave: ántrax, bioterrorismo.

Bioterrorism.

Anthrax as an agent in bacteriological war, a forgotten microbe

SUMMARY

Bacillus anthracis has been used as an agent in bacteriological war during more than 60 years and perhaps could be used by terrorist due to: It has an stable spores as compared with other agents; they remain in a vegetative state for many years; they have a great facility to be transmitted through the air; the highest risk of mortality. The plan recommendations to reduce its impact and has been developed in USA and everywhere in the world, and include terrorism-preparedness, planning, detection and surveillance, laboratory analysis, emergency response and communications systems.

Key words: Anthrax, bioterrorism.

Generalidades

El *Bacillus anthracis* ha sido utilizado como agente en la guerra bacteriológica desde hace más de 60 años y quizá pueda ser empleado por los terroristas por las siguientes consideraciones:

- Por ser sus esporas muy estables comparadas con otros agentes y se mantienen en estado vegetativo en el medio ambiente o en el hospedero incluso varios años.
- Tener gran facilidad para ser transmitidas por la vía respiratoria.
- Su alta mortalidad en el ántrax inhalado.

La Organización Mundial de la Salud estima que 50 kg de *B. anthracis* liberado en el centro de una población de 500,000 personas, puede resultar en 95,000 muertes (19%) y 125,000 hospitalizaciones.¹⁻³

La dosis infectante en humanos por cualquier ruta no está bien precisada, basada en datos de estudios de primates, se estima que por la vía respiratoria se requieren entre 8,000 y 50,000 esporas. La influencia entre las cepas de bacterias o los factores del hospedero en la dosis infectante no están completamente entendidos.

La aerosolización primaria o secundaria son factores importantes a considerarse en casos de bioterrorismo por liberación deliberada de las esporas. La primaria resulta de la liberación inicial del agente; la secundaria por agitación de las partículas que han sido sedimentadas en el suelo durante la liberación primaria como resultado de movilización del polvo contaminado por el viento durante las actividades humanas o agropecuarias.

En la generación de aerosoles infectantes, éstos están compuestos de dos diferentes partículas: de 1 a 5 micras de diáme-

* Jefe de Infectología Hospital Central Militar

Correspondencia:

Dr. José Antonio Frías Salcedo

Servicio de Infectología, Hospital Central Militar

Blvd. Ávila Camacho esq. Periférico Norte s/n
Lomas de Sotelo, C.P. 11664, México, D.F.
friassja@prodigy.net.mx

Recibido: Septiembre 25, 2001.

Aceptado: Marzo 18, 2002.

tro y mayores de 5, estas últimas son más pesadas y fácilmente caen al suelo o se adhieren a cualquier superficie, requieren de gran energía para ser resuspendidas, por lo que es difícil que puedan ser sujetas de aerosolización secundaria.

Las partículas menores de 5 micras se comportan como gases y se mueven a través del ambiente sin grandes problemas ni efectos biológicos.

a) El periodo de incubación en el ántrax inhalado es variable, entre seis horas y 43 días, con promedio de 9-10 días, pero está relacionado con la dosis infectante, incluso en quimioprofilaxis postexposición puede prolongarse.

b) Las esporas ingeridas por los macrófagos se mantienen en estado vegetativo por semanas o pueden germinar tardíamente. Mientras no estén activadas las esporas, los antimicrobianos no son efectivos y evaden su acción y la enfermedad se desarrolla en forma lenta.

c) El *B. anthracis* evade la respuesta inmunológica por la producción de la cápsula antifagocítica.

El carbunco, pústula maligna o ántrax, es una enzootia de bóvidos y cápridos, producida por *Bacillus anthracis*, que afecta a la especie humana a partir de dichos herbívoros o de sus productos.

Etiología. *B. anthracis* es un bacilo de 3-8 mm por 1-2 mm, recto y de extremos cortados en ángulo recto. Cuando proviene de productos patológicos se presenta aislado o en cadenas cortas, con una cápsula que suele rodear varios elementos.

Si se observa a partir de un cultivo, las cadenas son más largas y se asemejan a una caña de bambú. Es grampositivo, inmóvil y esporulado en cultivos viejos, en el suelo y en restos cadavéricos de animales infectados; la spora es central y no deformante. Es una bacteria aerobia estricta y de fácil crecimiento en medios comunes. Además del antígeno polipeptídico capsular antifagocitario, posee una exotoxina con tres factores: edematógeno, protector y letal. Su producción está codificada por un plásmido. Mientras que las formas vegetativas de *B. anthracis* se destruyen fácilmente por el calor y los desinfectantes, las esporas son muy resistentes, requiriéndose para su destrucción la ebullición durante 10 min. el autoclave a 120 °C o el horno a 160 °C durante 6 min.¹⁻³

Epidemiología. Los animales, principalmente el ganado bovino y ovino, se infectarían por ingestión de pastos contaminados con esporas del suelo, donde pueden persistir durante años, sobre todo si fallecen animales, en cuyos restos cadavéricos y huesos dejados sin enterrar o a escasa profundidad, se produce la esporulación. La enzootia está extendida por todo el mundo.⁴⁻⁶ El ántrax agrícola afecta a personas que se hallan directamente en contacto con animales, como pastores, vaqueros, obreros del campo, esquiladores, veterinarios, matarifes, carniceros. Accidentalmente es posible la ingesta de carne o vísceras de animales enfermos (ántrax digestivo) o la inhalación de esporas en individuos que manejan cuero, pelos, lanas o crines de animales enfermos, siendo una enfermedad profesional de peleteros, traperos, colchoneros, cardadores de lana.

Está considerado el ántrax en la categoría A de los agentes biológicos capaces de ser utilizados en actividades de

bioterrorismo,⁷⁻⁹ por lo que toda persona expuesta a las esporas o la bacteria es capaz de ser infectada o sufrir la enfermedad en cualquiera de sus formas.

Fisiopatología. Las vías de entrada son: la piel, el pulmón o el intestino. Tras un periodo de incubación y germinación, que dura 2-5 días, se produce localmente la toxina, que causa necrosis de los tejidos. Aparece así una zona edematosa, inflamatoria y hemorrágica, con necrosis, que se extiende a las áreas próximas. El exudado contiene leucocitos, hematíes y *B. anthracis*. Por vía linfática, los microorganismos pasan a la circulación general y localizarse en pulmón, mediastino, meninges o provocar una sepsis generalizada.^{10,11}

Cuadro clínico. La forma clínica más frecuente en el hombre es el ántrax cutáneo (95% de los casos), y la localización habitual es en las zonas descubiertas (manos, cabeza, piernas). Tras 2-5 días aparece prurito en el lugar de la inoculación y, sucesivamente, una pápula y una vesícula, que se transforman en un anillo de vesículas, con producción de un exudado claro, muy rico en bacilos. Poco a poco, en el centro de la lesión, se observa una escara que produce una úlcera negra, irregular, indolora, de 1-3 cm.

En algunos casos pueden aparecer linfangitis y linfadenopatías, con afectación febril. La escara negra puede curar en varios días, en cuyo caso se desprende y el cráter ulceroso cicatriza por tejido granulomatoso. Tiene una letalidad de 20%,¹²⁻¹⁴ pero gracias al tratamiento médico oportuno disminuye hasta 1%.

El ántrax pulmonar, con puerta de entrada aérea, comienza con signos inespecíficos de enfermedad respiratoria (febrícula, tos, mialgia, fatiga) que, tras 2-4 días, da lugar a un cuadro grave de insuficiencia respiratoria con disnea, cianosis, estridor, fiebre alta, intensa sudación y tos con expectoración hemoptoica. La rapidez del ensanchamiento mediastínico es característica. La enfermedad puede progresar a septicemia o meningitis y la letalidad es muy elevada, hasta de 90%.¹⁵⁻¹⁷

El ántrax gastrointestinal, sumamente raro, aparece a los 2-5 días de la ingestión de carne contaminada. Los síntomas son inespecíficos (fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal) o más graves, como vómitos y diarrea sanguinolentos o confundirse con intoxicaciones alimenticias.¹⁸⁻²⁰

Diagnóstico. La historia clínica, que incluya la profesión del paciente y el contacto con posibles animales enfermos, es fundamental. En el ántrax cutáneo la lesión descrita es altamente sospechosa del cuadro. Se debe obtener una muestra a partir de la serosidad o del líquido de las vesículas y someterla a una tinción de Gram para documentar el microorganismo, en todos los casos hay que realizar un cultivo en medios habituales para comprobar que estos bacilos esporulados son aerobios, inmóviles, capsulados. Además, es factible, con reacción de polimerasa en cadena, con la determinación de anticuerpos séricos en muestras pareadas determinados por el método de ELISA u otras técnicas en investigación, apoyar el diagnóstico preciso, en especial cuando se genera ansiedad, angustia y terror ante posibles cambios en la historia natural de este padecimiento por manos criminales.²¹⁻²³

Tratamiento. El antibiótico de elección es la penicilina G, que debe administrarse lo más precozmente posible, en dosis de 2-3 millones de unidades, cada 4-6 horas, al menos durante siete días. Si el cuadro es grave o se trata de localizaciones no cutáneas, las dosis deben llegar a 20-24 millones de unidades, por vía intravenosa, durante 10-15 días. Otros medicamentos usados son: doxiciclina, tetraciclinas y macrólidos. En casos respiratorios severos o en riesgo de alta mortalidad (en los extremos de la vida) en fechas recientes la ciprofloxacina *in vitro* e *in vivo* ha dado buenos resultados, pero se debe estar alerta, dado que si hay cambios en su epidemiología e historia natural, también es factible que emerjan cepas con diferencias en su virulencia, patogenicidad y resistencia a antimicrobianos.^{24,25}

Profilaxis. Las mejores medidas para la prevención de la enfermedad en los individuos expuestos son la protección de piel y mucosas y la vacunación. La vacuna, realizada con el antígeno protector purificado, requiere tres inyecciones subcutáneas de 0.5 mL con dos semanas de intervalo, y una dosis de recuerdo anual, actualmente sólo se ha usado en personal militar expuesto a guerra biológica o en áreas expuestas.

Recomendaciones para el uso de vacuna contra ántrax absorbida (AVA)

En caso de bioterrorismo, los grupos inicialmente que requieren la vacunación preexposición incluye a los integrantes de los grupos de emergencia de primer contacto, militares expuestos en zonas de riesgo y médicos. No se recomienda a ciudadanos comunes. En la actualidad, el calcular el riesgo real de exposición es difícil y no puede ser predeterminado, además de que la posibilidad de aerosolización secundaria es muy baja, en caso de que se identificara la aerosolización primaria en una zona conocida, se deberá de evaluar el riesgo de exposición al organismo sobre la base de la concentración de las esporas, y considerar la profilaxis con antibióticos solos o en combinación o el uso de vacuna en casos de profilaxis postexposición.²⁶⁻³⁰

El tratamiento con antimicrobianos es efectivo contra las formas germinativas, no contra la spora. Han tenido actividad *in vitro* e *in vivo* la penicilina, doxiciclina y ciprofloxacina por cinco a 10 días (en casos de ántrax inhalado) con la finalidad de reducir la incidencia o progresión de la enfermedad después de la exposición a aerosoles y se pueden usar como quimioprofilaxis en caso de ataques de bioterrorismo incluso antes de conocer la susceptibilidad del microorganismo.

Otras recomendaciones

No abrir sobres de correo o de envíos no esperados procedentes de ciudades de los Estados Unidos de América en donde se han documentado casos: Reno, Nevada; Ciudad de Nueva York; Miami, Florida, y posiblemente en el estado de California. También correspondencia de Malasia.

Reforzar las acciones en el Servicio de Sanidad encaminadas a información para el médico para la detección oportuna de casos sospechosos, así como difundir en las unidades los aspectos epidemiológicos de la enfermedad y de medicina preventiva entre el personal militar y sus derechohabientes.

México, como cualquier otro país en la actualidad, se encuentra en riesgo, pero hasta el momento no se han detectado casos humanos que hagan pensar que sean otras las vías de diseminación, diferentes a la forma natural de la enfermedad (cutánea más de 95%, digestiva y rara vez la respiratoria).

Tranquilizar a la población ante el pánico, miedo y terror de sufrir enfermedades desconocidas o poco comunes que, además, hasta el momento son casos aislados y no se ha demostrado que tengan su origen criminal.

Referencias

1. CDC. Biological and chemical terrorism: Strategic plan for preparedness and response. MMWR 2000; 49: RR-4: 1-14.
2. Davis CJ. Nuclear blindness: An overview of the biological weapons programs of the former Soviet Union and Iraq. Emerg Infect Dis 1999; 5: 509-12.
3. Tucker JB. Chemical/biological terrorism: Coping with a new threat. Politics and the Life Science 1996; 15: 167-84.
4. Federal Emergency Management Agency. Federal response plan. Washington, DC: Government Printing Office, 1999. Available at: <http://www.fema.gov/r-n-r/frp>
5. Shireley L, Dwelle T, Streitz D y col. Human anthrax associated with an epizootic among livestock. North Dakota 2000. MMWR 2001; 50: 677-9.
6. Brachman PS. Inhalational anthrax. Ann NY Acad Sci 1980; 353: 83-93.
7. Bell JH. On anthrax and anthracemia in wool sorters, heifer and sheep. Br Med J 1880; 2: 656-61.
8. Davies JC. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. Centr Afr J Med 1982; 28: 291-8.
9. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Engl J Med 1999; 341: 815-26.
10. Turnbull PCB. Guideline for the surveillance and control of anthrax in human and animals. Geneva, Switzerland: WHO, 1998: EMC/ZDI/98.6.
11. Van Ness GB. Ecology of anthrax. Science 1971; 172: 1303-7.
12. Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med 1998; 158: 429-34.
13. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG. Anthrax as a biological weapon. JAMA 1999; 281: 1735-45.
14. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzer EM. Biological warfare: A historical perspective. JAMA 1997; 278: 412-7.
15. Brachman PS, Plotkin SA, Bumford FH. An epidemic of inhalation anthrax: The first in the twentieth century. Am J Hyg 1960; 72: 6-23.
16. Farrar WE. Anthrax: Virulence and vaccine. Ann Intern Med 1994; 121: 379.
17. Fox J. Bioterrorism: Microbiology key to dealing with threats. Letter. ASM New 1998; 64: 255-6.
18. Atlas RM. Biological weapons pose challenge for microbiology community. ASM News 1998; 64: 383-9.
19. CDC. Diagnosis and management of food borne illnesses, MMWR 2001; 50: RR2.
20. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR 1997; 46: RR-10.
21. OPS. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 1972: 19-23.
22. Do anay M, Aydin N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. Scand J Infect Dis 1991; 23: 333-5.

23. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agent. JAMA 1997; 278: 399-411.
24. Lighfoot NF, Scott RJD, Turnbull PCB. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. Salisbury Med Bull 1990; 68: 95-8.
25. Barnes JM. Penicillin and *B. anthracis*. J Pathol Bacteriology 1947; 194: 113-25.
26. Ashford DA, Rotz LD, Perkins BA. Use of anthrax vaccine in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR 2000; 49RR: 15.
27. Friedlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine: Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. JAMA 1999; 282: 2104-6.
28. CDC. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management. US 1998. MMWR 1999; 48: 69-74.
29. Friedlander AM, Welkos SL, Pitt MLM y col. Post exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. J Infect Dis 1993; 167: 1239-42.
30. CDC. Surveillance for adverse events associated with anthrax vaccination-US. Department of Defense 1998-2000. MMWR-49: 341-55.