

Actualización Bioterrorismo: Antrax y Viruela

Introducción

Hasta hace poco tiempo hablar sobre armas biológicas era impensable o poco probable. Desde los últimos acontecimientos sucedidos en EE.UU el 11 de septiembre pasado y, luego las muertes producidas por correspondencia con ántrax; no hemos dejado de informarnos acerca de los nuevos términos, para nosotros, "bioterrorismo" y "armas biológicas". Los médicos comenzamos a ser protagonistas de esta historia, ya que los pacientes se acercan a nuestros consultorios a informarse sobre el ántrax o la viruela, y por lo tanto quedamos en la obligación de saber sobre estos temas. Por otro lado, si hubiese algún caso confirmado en nuestro país deberíamos poder diagnosticarlo y manejarlo. El objetivo de este artículo es que los médicos se familiaricen con la patogenia, diagnóstico, prevención y tratamiento del ántrax y de la viruela utilizadas como armas biológicas en un ataque terrorista.

Hagamos historia...

Hace siglos que el ántrax, cuyo agente es el *Bacillus anthracis*; causa enfermedades en animales y muy raramente en el hombre. Las investigaciones sobre esta bacteria comenzaron hace más de 80 años. Se sabe que al menos 17 países tienen programas de armas biológicas. Los dos países que lo admitieron son Irak y Rusia.¹ Los antecedentes del uso del ántrax como arma nos lleva a la época de la Primera Guerra Mundial; el Servicio Secreto alemán experimentó con animales en los Balcanes y América del Sur, inoculando ántrax y muermo. Al no producir ningún efecto cesaron esas prácticas en 1917. Durante la Segunda Guerra Mundial, en la Isla Gruinard en el Reino Unido, se detonaron explosivos de prueba con esporas de ántrax. Esta permaneció viable en el suelo de esa isla durante 36 años. La decontaminación de la misma duró 8 años.^{1,2} En 1970 el comité de la OMS estimó que las víctimas de una liberación a través de un ataque aéreo con 50 kg. de ántrax en una población de 5 millones, sería de 250.000, contando con aproximadamente 100.000 muertes.^{1,3} El antecedente de Sverdlovsk (Rusia) en 1979, donde se produjo una liberación accidental de aerosoles con esporas de ántrax de un laboratorio Militar produjo unos 79 casos de ántrax inhalatorio con 68 muertes, sirvió para estudiar la forma inhalatoria de infección.^{1,3} Finalmente en 1995 el grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo dispersó aerosoles con ántrax y botulismo en Tokio en al menos ocho ocasiones sin producir víctimas.¹ En nuestro país, la primera descripción del ántrax humano fue en 1847 por el Dr. Muñiz. Se reportan al menos 10 casos por año, siendo la forma cutánea la más frecuente, en personas que faenan a los animales infectados.

Agentes biológicos: Generalidades

Para producir este tipo de evento de bioterrorismo, el agente biológico debe poseer las siguientes propiedades: debe ser altamente letal y ser fácilmente producido en grandes cantidades. Como la forma de aerosolización es la más probable para un ataque masivo, son necesarias la estabilidad ambiental y la capacidad de ser dispersado (partículas de 5 a 17 mm). Otras características que lo hacen más peligroso son que sea transmitido de persona a persona (Ej. viruela) y que no tenga tratamiento o vacuna.⁴

Los agentes biológicos se pueden dividir en tres categorías:

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Alta morbimortalidad, gran capacidad de diseminación (aerosol o persona a persona)	Morbimortalidad intermedia o baja, producen diarrea y se utilizaron en ataques esporádicos puntuales	Alta morbimortalidad, no se han utilizado como armas biológicas
<ul style="list-style-type: none">• Antrax• Viruela• Plaga o Peste• Toxina botulínica• Tularemia• Fiebres hemorrágicas	<ul style="list-style-type: none">• <i>Coxiella burnetii</i>• <i>Brucella</i> sp.• Enterotoxina de <i>Staphylococo B</i>• <i>Salmonella</i> sp• <i>Salmonella</i> sp• <i>Shigella</i>• Cólera	<ul style="list-style-type: none">• Hantavirus• Fiebre Amarilla• Tuberculosis multiresistente

Antrax

El *Bacillus anthracis* (del griego: carbón), es un bacilo Gram positivo aeróbico, encapsulado, formador de esporas de 1 a 5 mm. Provoca una zoonosis, es decir que afecta a los animales, especialmente a los mamíferos herbívoros. Estos se infectan por alimentarse de suelos altamente contaminados con esporas de ántrax. Estas pueden permanecer por décadas en los suelos húmedos. El ántrax no se transmite de persona a persona. Las formas de contagio del bacilo al hombre es a través de tres vías:
-cutánea (por contacto con productos de animales contaminados),
-inhalatoria (por esporas aerolizadas) y
-gastrointestinal (por ingestión de los productos contaminados).^{1,2,3,5} Las esporas son resistentes a la sequedad, calor, luz ultravioleta y a la radiación gamma. Son sensibles al formaldehído 4% (2 horas), glutaraldehído 2% (2 hs.), ácido paracético 0,25% (20 min) y al hipoclorito de sodio 0,5%.²

Patogenia

Las esporas se introducen al cuerpo a través de la piel lesionada, por vía inhalatoria o por ingestión. Son fagocitadas por los macrófagos que migran hacia los ganglios linfáticos locales. Las esporas germinan dentro de los macrófagos y se convierten en bacteria vegetativas, estas son liberadas a la circulación y se multiplican en el sistema linfático, ingresan en la sangre hasta que alcanzan una cantidad de 107 a 108 organismos/ml causando una septicemia masiva. La virulencia del bacilo se expresa por tres toxinas y una cápsula. Las toxinas son el antígeno protector (AP), el factor edema (FE) y el factor letal (FL). Son responsables de la hiperrespuesta inflamatoria de los macrófagos, liberando varios factores humorales y radicales libres, que producen edema, shock y eventualmente la muerte.^{1,2,3,5}

Manifestaciones Clínicas

- **Forma cutánea:** Representa más del 95% de los casos. Se contagia por contacto con productos contaminados con esporas de ántrax con la piel lesionada.^{1,2} Los sitios del cuerpo más frecuentemente afectados son las extremidades, cara y cuello. La incubación es de tres a cinco días. La lesión primaria es una pápula pruriginosa, indolora que en 25-36 hs. se convierte en una vesícula con necrosis central: escara negra con edema periférico rodeada de pequeñas vesículas. Luego se forma una costra central que se cae en 1-2 semanas sin dejar cicatriz. La escara no debe removerse ya que puede generar bacteriemia. Entre 80-90% de los casos se autolimita sin tratamiento antibiótico. La baja mortalidad es debida a la bacteriemia. Las complicaciones más frecuentes

son la sobreinfección (dolorosa) con gérmenes de la piel o el edema maligno (más raro).^{1,2,3,5}

- Forma inhalatoria: Se da en menos del 5% casos pero es la forma más común en el bioterrorismo por aerosolización de las esporas. Tiene un período de incubación de 2 a 43 días (máximo 60 días). Las esporas ingresan por vía aérea hasta el espacio alveolar. Son fagocitadas por los macrófagos, que luego migran a los ganglios linfáticos peribronquiales y mediastinales. Se produce una mediastinitis hemorrágica.

El cuadro clínico se divide en 2 fases:

1) inicial: fiebre, tos seca, mialgias, disnea, cefaleas, debilidad, dolor torácico, vómitos, escalofríos. Esta etapa dura uno a tres días. Luego hay un breve período de recuperación que dura unas horas, para pasar a la segunda fase,

2) curso fulminante con disnea, tos estridente, escalofríos, fiebre alta, sepsis y muerte.^{1,2,3,5} En la radiografía de tórax se puede ver el mediastino ensanchado con derrame pleural.^{1,2} Más del 50% de los casos se complica con meningitis.^{1,2}

Esta forma clínica tiene una mortalidad del 89-100% sin no se la trata a tiempo con antibióticos.

- Forma Abdominal: (<1%)

a) Gastrointestinal: Período de incubación de siete días. Los síntomas son: fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, ascitis. Tiene una mortalidad del 100%.

b) Orofaríngea: Fiebre, odinofagia, disfagia, adenopatía local dolorosa y toxemia. Luego distress respiratorio y muerte.^{1,2,3,5}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con muestras de: fluido vesicular (cutánea), heces, sangre, LCR, líquido ascítico (abdominal); líquido pleural, tejidos pulmonares, ganglios mediastinales (inhalatorio).^{1,2} Si existió exposición al ántrax: el hisopado nasal o facial tiene una sensibilidad del 50%⁶.

La forma más útil y con una mayor sensibilidad es tomar muestras del ambiente: correspondencia sospechosa, aire y polvo.²

Se pueden realizar cultivo o test especiales como PCR: detecta una espora en una muestra.

Los resultados tardan entre 2-5 días según el método y el laboratorio.

Tratamiento y Profilaxis

El tratamiento debe ser empírico y de inicio inmediato, ni bien se sospecha el contacto o síntomas iniciales que pudieran corresponder a una infección por ántrax, especialmente el inhalatorio.¹

Cuando se trata de pocos casos el tratamiento se puede iniciar de forma intravenosa (IV) y cuando los síntomas ceden se sigue con la vía oral (VO).¹ Tanto la duración de la profilaxis como del tratamiento es de 60 días.^{1,3}

La indicación de profilaxis es en toda persona que haya estado en contacto con un sobre abierto que contenga polvo, el cual debe ser analizado para búsqueda del bacilo. Una vez que esté el resultado, si es negativo se suspende la profilaxis.

Antibióticos

El bacilo es sensible a: fluoroquinolonas, penicilina, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos, vancomicina, macrólidos, clindamicina. (En estudios in vitro o en animales)

Es resistente a: sulfametoxazol, trimetoprima, cefuroxima, cefotaxima, aztreonam, ceftazidima.

	Druga	IV	VO
Adultos	Ciprofloxacina	400 mg c/12hs	500 mg c/12hs
	Penicilina G	4 millones U c/4hs	
	Amoxicilina		500 mg c/8hs
	Doxiciclina		100 mg c/12hs
Niños *	Ciprofloxacina	20-30 mg/Kg/día 2xd**	20-30 mg/Kg/día
	<12 años: Penicilina G	50.000 U/kg c/6 hs	Amoxi 40 mg/kg/d 3xd
	>12 años: Penicilina G	4 millones U c/4 hs	Amoxi 500 mg c/8hs
Embarazadas***	Idem dosis adultos		

* y *** En la relación riesgo/beneficio es preferible elegir fluoroquinolonas como tratamiento empírico inicial y luego cambiar al antibiótico menos tóxico al que sea susceptible el bacilo.

** La dosis máxima de ciprofloxacina en niños es de 1g/día.

Vacuna

La vacuna para humanos pertenece a la cepa Sterne (EE.UU.), y es acelular.^{1,2} En EEUU se utiliza en militares y en las personas que faenan a los animales en el campo. Se recomienda como profilaxis post-exposición. Se puede administrar junto al antibiótico, acortando el tiempo de profilaxis de ocho a cuatro semanas. La dosificación es: 0,5 ml a las 0, 2 y 4 semanas; se repite a las 6, 12 y 18 meses. Si se sigue expuesto se debe dar un refuerzo anual. No se recomienda administrarla a nivel poblacional.⁷

Información para médicos y pacientes

Los siguientes son algunos aspectos a considerar y aplicar en caso de recibir correspondencia sospechosa, en especial, ante la amenaza que significa el ataque con ántrax: (Recomendaciones del CDC, EE.UU)

NO ENTRAR EN PANICO

- No se contagia de persona a persona!!
- Si se detecta a tiempo se puede curar
- La forma inhalatoria es mortal
- La forma cutánea es más común

Forma de ataque más común: sobre con polvo con esporas de ántrax

Cómo identificar correspondencia sospechosa

- Excesivo estampillado
- Escrito a mano o dirección borrosa
- Errores de ortografía
- Sin nombre a quién va dirigido
- Olor o decoloración
- Sin remitente o desconocido
- Muy pesado o Contenido sonoro
- Sello postal con fecha antigua o que NO concuerda con el remitente
- Alambre o papel aluminio en paquete
- Personal o confidencial

Sobre sin abrir o paquete marcado con un mensaje como "Antrax"

- No sacudirlo, no abrirlo, no olerlo, no golpearlo
- GUARDARLO en una bolsa de plástico
- Si no, CUBRIRLO con ropa, papel, etc y no moverlo
- SALIR del cuarto y CERRAR la puerta, área o sección para prevenir que entre más gente
- LAVARSE las manos con agua y jabón para prevenir el esparcimiento del polvo a la cara
- REPORTARLO a la policía local
- Hacer una lista de la gente que pudo haber tenido contacto con el sobre sospechoso

Sobre con polvo y contacto del mismo con las superficies corporales

- NO trate de LIMPIAR el polvo. CUBRIR la superficie afectada con algo y NO MOVERLO
- SALIR del cuarto y CERRAR la puerta
- LAVAR las manos con agua y jabón
- LLAMAR a la policía local
- SACARSE la ropa contaminada lo más pronto posible y ponerla en una bolsa de plástico. SELLARLO
- DUCHARSE con agua y jabón
- Hacer una LISTA de la gente que pudo haber tenido contacto con el polvo

Contaminación de un cuarto por aerosolización

- Apagar el sistema de ventilación central en ese área
- SALIR inmediatamente del área
- CERRAR la puerta y que nadie entre
- LLAMAR a la policía local
- Hacer una lista de la gente que estuvo en el área contaminada

Se considera en exposición directa a todas aquellas personas que se encontraban dentro de la habitación, en el momento de apertura del sobre o paquete sospechoso.

Viruela

Es una enfermedad viral que fue erradicada del planeta en 1980. El último caso se dio en Somalia en 1977. En la Argentina se dejó de vacunar en 1976. La inmunidad en los vacunados tiene una duración de entre 7 a 15 años y en los que se curaron de la enfermedad es de 20 años. Ya que se dejó de vacunar hace más de dos décadas, la mayoría de la población se encuentra susceptible.^{4,9}

- La transmisión es de persona a persona y de rápida diseminación.
- La mortalidad es del 30% si no se administra la vacuna a tiempo.
- El tiempo de incubación es de 12 días.

El virus es sensible al hipoclorito de sodio al 0,5%.

Manifestaciones clínicas

Comienza como un síndrome gripal: fiebre alta, fatiga, cefalea.

Dra. Gabriela A. Lewin

[Médica de Familia. Asistente Grupo de Uso Racional de Fármacos. Unidad de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

- 1- Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. JAMA 1999;281(18):1735-45.
- 2-Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al. Anthrax. NEJM 1999;341:815-826. Review.
- 3- Ciesla K TJ, Eitzen EM. Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax. EID 1999, Vol 5, N° 4
- 4-Kortepeter MG, Parker GW. Potential biological Weapons Threats. EID 1999, vol 5, N° 4
- 5-Holmes RK. Diphtheria, Other Corynebacterial Infections, and Anthrax. McGraw-Hill. Harrison's Online. Ch 141.
- 6-CDC: Comunicado de Prensa. actualización: hechos acerca de las pruebas de ántrax e investigaciones en progreso en Florida, Nevada, Nueva York y Washington D.C. CDC.gov. Oct 16, 2001.
- 7-CDC. Facts about Anthrax. CDC.gov. Oct 14, 2001.
- 8-Breman JG, Henderson DA. Poxvirus Dilemmas-Monkeypox, Smallpox, and Biologic Terrorism. NEJM 1998;339:556-559.
- 9-Reaves J. The new Worry: Smallpox. Time.com. Oct 18, 2001
- 10- MMWR. December 7, 2001 / 50(48);1077-9. Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax - Connecticut, 2001

Luego de 2-3 días aparece el exantema variólico: mácula, vesícula, pústula y luego costras. Es monomorfo y evoluciona en 4 semanas. *El compromiso de palmas y plantas lo distinguen de la varicela.* 4,8
Complicaciones: encefalitis (1/500), queratitis, etc.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la vacuna: previene la enfermedad o disminuye la severidad de los síntomas y la mortalidad. Se debe aplicar hasta el cuarto día post- exposición.

En EE.UU. existen menos de 15 millones de dosis conservadas, de las cuales no se sabe cuantas aún siguen viables. Hay dos centros en el mundo que aún conservan el virus de la viruela, son dependientes del CDC (Atlanta, EE.UU. y Rusia), que por algún motivo prorrogaron la destrucción del mismo hasta el 2002. (debían ser destruidos en 1999). No se sabe si existen otros laboratorios capaces de cultivarlo o generar nuevo virus por medio de la ingeniería genética, que podría ser más virulento y peligroso para utilizar como arma biológica.⁹

Conclusión

En esta revisión hemos repasado la información disponible sobre el ántrax, la viruela y otros agentes que podrían estar implicados en un ataque terrorista. Es nuestra intención concientizar a los trabajadores de la salud sobre cuál es el rol que debemos tomar ante estos hechos. Se sabe que el principal objetivo de este tipo de ataque con ántrax, es el de generar pánico y como consecuencia de ello una pérdida de la perspectiva de la realidad. Como ejemplo está lo vivido en EEUU, donde hasta el 5 de diciembre hay reportados 22 casos totales (11 inhalatorios, de los cuales fallecieron cinco) y 11 cutáneos.¹⁰

Nuestro rol, como trabajadores de la salud es el de informar apropiadamente a la población que consulta, como proceder en estos casos. La realidad en nuestro país, hasta la fecha de esta publicación, es que no se ha encontrado el bacilo en ningún sobre analizado en el Instituto Malbrán. Por lo tanto, sería prudente intentar bajar el nivel de ansiedad y de pánico que generan los medios de información masivos. Para ello, es importante saber de que se trata esta patología. Como no estamos exentos de recibir un ataque de estas características, es también nuestra tarea saber cómo se diagnostican y cómo se manejan este tipo de enfermedades.