

QUE NECESITAMOS CONOCER ACERCA DEL ANTRAX COMO ARMA BIOLÓGICA

Medicina Infantil ha convocado a una experta, la Doctora Rosa Bologna, Jefa del Servicio de Infectología del Hospital Garrahan y ex Presidente de la Sociedad de Infectología, para hacer llegar a los pediatras algunos conceptos actuales y claros sobre el uso de la bacteria Bacillus Anthracis como arma biológica.

Nuestro objetivo, ante las olas de temor que los hechos por todos conocidos desencadenan en la sociedad, es proveer a los pediatras de la mejor herramienta para combatir ese temor en sus pacientes y sus familias: el conocimiento y la información adecuadas sobre su forma de acción y las medidas más útiles para controlarla.

De este modo esperamos ubicar en su justa dimensión un problema que hasta ahora estuvo en el imaginario de los profesionales y que a partir de los últimos acontecimientos los pediatras pueden tener que enfrentar.

Frente a los hechos ocurridos en los últimos meses en Estados Unidos, consideramos necesario actualizar algunos conceptos acerca del uso de agentes biológicos con fines terroristas. Los agentes que pueden ser utilizados como armas biológicas incluyen algunas bacterias (como *B. anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*), virus (ej.: viruela) o toxinas preformadas (botulismo).

El ántrax es una zoonosis en la cual los seres humanos son afectados incidentalmente en exposiciones laborales a través del contacto con animales infectados o productos animales contaminados. El microorganismo causal, *Bacillus anthracis*, es un bacilo gram positivo esporulado que puede sobrevivir durante décadas en el medio ambiente en forma de esporas. La enfermedad puede aparecer en algunas de estas tres formas: cutánea, digestiva o inhalatoria, siendo la forma natural más frecuente es la cutánea. En la Argentina, la incidencia es baja y se registran habitualmente entre 10 a 20 casos por año de antrax cutáneo.

Uno de los brotes de ántrax más importantes de los últimos años en seres humanos ocurrió en Zimbabue, entre 1979 y 1985, donde se documentaron más de 10.000 casos de ántrax cutáneo. Esta forma cutánea ocurre cuando las esporas son inoculadas en la piel a través de pequeñas lesiones, cortes o abrasiones. Luego de un período de 12 horas a 7 días, las esporas germinan y producen la lesión inicial que puede asemejarse a una picadura de insecto. Posteriormente, aparece el eritema

y las vesículas o bullas alrededor de la lesión inicial. El líquido vesicular se oscurece y finalmente la lesión se transforma en una escara indolora de coloración azul-negruzca. Puede llegar a ocurrir diseminación con una tasa de mortalidad del 20% la que puede reducirse a menos del 1% si se trata con antibióticos en forma temprana.

La forma digestiva es muy infrecuente, se ha informado en Africa y en Asia, acompañando a la ingestión de carne contaminada insuficientemente cocida e incluye dos cuadros: a) orofaríngeo y b) abdominal.

Cuando *B. anthracis* es usado como agente biológico en actos de terrorismo, se utiliza la forma pulmonar por inhalación de esporas. Las esporas inhaladas son transportadas a los ganglios mediastinales donde germinan y se transforman en bacterias vegetativas. La germinación puede llevar desde pocos días a casi 2 meses; luego de la liberación, las bacterias se multiplican en el sistema linfático y entran en la circulación sistémica. Los bacilos en replicación pueden liberar tres tipos de toxinas que causan edema, hemorragia y necrosis. Estas toxinas incluyen el factor letal, el factor edema y el antígeno protector que posee un componente facilitador del ingreso de las toxinas dentro de la célula huésped. A su vez, la exposición de la cápsula bacteriana inhibe la fagocitosis de las formas vegetativas del bacilo.

La forma inhalatoria del ántrax se caracteriza por síntomas iniciales inespecíficos como fiebre, disnea,

tos, cefalea, dolor torácico o abdominal que pueden durar desde horas a unos pocos días. En el segundo estadio puede aparecer mayor disnea, estridor y shock. En la radiografía de tórax puede observarse ensanchamiento mediastinal secundario a la presencia de grandes linfadenomegalias. La mitad de los pacientes puede desarrollar meningitis hemorrágica. La mortalidad en esta situación puede llegar al 80% a menos que se instituya el tratamiento en la fase inicial.

El diagnóstico puede hacerse a través del cultivo de exudados (en las lesiones cutáneas), hemocultivos (en el ántrax inhalatorio) y la materia fecal (en la forma digestiva).

No existen evidencias de transmisión de la infección de persona a persona. La enfermedad es infrecuente en la edad pediátrica por ello es limitado el conocimiento de los factores de riesgo, la presentación y su manejo óptimo es limitado.

Los casos que han aparecido en Estados Unidos en octubre de este año pertenecen, aparentemente, a una única fuente y es la llamada cepa Ames, aislada originalmente en Iowa en 1950. Hasta la fecha de esta publicación, se habían informado 22 casos en total, de los cuales 17 fueron confirmados (10 casos inhalatorios, 7 cutáneos, que incluyen a un lactante de 7 meses). La fuente de exposición definida en algunos casos fue la presencia de polvo que contenía *B. anthracis* en la correspondencia.

El estudio de la sensibilidad de las cepas ha demostrado sensibilidad a ciprofloxacina, doxiciclina, cloranfenicol, clindamicina, tetraciclina, rifampicina y vancomicina, también resultaron sensibles a penicilina y amoxicilina. Las cefalosporinas de 3ª generación habitualmente son inactivas.

La eficacia del tratamiento en los cuadros de ántrax inhalatorio depende del inicio temprano, por lo cual es esencial un alto índice de sospecha clínica. El tratamiento recomendado incluye inicialmente el uso de ciprofloxacina a una dosis de 20-30 mg/kg/día dividido en 2 dosis (hasta un máximo de 1gr/día). Si bien la penicilina está aconsejada para el tratamiento de esta entidad, hay informes preliminares que indican la presencia de betalactamasas inducibles en las cepas aisladas en el brote actual de Estados Unidos, por este motivo, no se aconseja el uso de esta droga en forma aislada por el riesgo de aparición de resistencia intra-tratamiento.

Las medidas de prevención incluyen la profilaxis antibiótica frente a la exposición a aerosoles contaminados con *B. anthracis* y la inmunización activa en situaciones especiales. Las drogas recomendadas son la ciprofloxacina o la doxiciclina, luego de evidenciada la sensibilidad, podría utilizarse amoxicilina en esta situación. El tiempo de administración sugerido es de 60 días.

En relación a la inmunización activa existe una vacuna acelular inactivada que se administra en 6 dosis. Esta vacuna es obligatoria para todo el personal militar de EEUU y no esta recomendada para la población civil. La protección frente a descargas de aerosol en los seres humanos no se ha evaluado, pero estudios en animales han demostrado que podría ser eficaz. No existen datos sobre la eficacia o reacciones adversas en niños; el uso de la vacuna no esta aprobado para menores de 18 años.

El ántrax, al igual que la mayoría de las armas biológicas y químicas, se utiliza más para infundir temor y paralizar que producir muertes. En la actualidad, en el ámbito del campo de batalla, la mayoría de los soldados usan trajes de protección biológica y química y en general, han sido vacunados contra el ántrax.

La preocupación acerca de la posibilidad del uso de armas químicas y biológicas como actos terroristas se hace ahora realidad en un país al que estamos ligados económica, social, profesional y turísticamente.

Si bien se ha afirmado que se requiere un complicado equipamiento de biotecnología para realizar el ultrarrefinado de las esporas y reducirlo a un polvillo muy fino e inhalable; no resultaría tan compleja la producción de unos litros de caldo de cultivo del microorganismo y el liofilizado posterior para ser enviado a través del correo en la forma de polvo e infectar a un número limitado de personas. Aunque la dosis necesaria para producir ántrax pulmonar está calculada en unas miles de esporas (2500 a 55000), se considera que para producir una epidemia deberían liberarse grandes cantidades a través del aire. La OMS ha calculado que 50 kg de esporas de ántrax (que requeriría varios meses de fermentación) liberado desde un avión sobre una población urbana de 5 millones podría causar 250.000 casos de ántrax. Hay informes que indican que Aum Shinrikyo, el líder religioso de Japón, tuvo varios intentos fallidos con ántrax antes de concretar el ataque con gas sarin en Tokio.

Las mejores defensas contra el terrorismo biológico son la información adecuada y el estado de alerta para detectar situaciones de riesgo; en nuestro país aún no se han detectado casos ni fuentes de exposición ligados al bioterrorismo. A través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) se han enviado las "Recomendaciones para la investigación y tratamiento de agentes biológicos" que incluyen: 1) el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia sindrómica (síndrome de distress respiratorio de etiología no precisada y síndrome febril hemorrágico de etiología no precisada); 2) la mejora de las capacidades diagnósticas clínicas; 3) bioseguridad apropiada a la toma de muestras, transporte, manejo y almacenamiento de agentes sospechosos y 4) desarrollo de sistemas de res-

puesta rápida para atención de casos y control de riesgos y daños en la población.

Los procedimientos de detección y control de brotes de enfermedades debidos a terrorismo biológico o químico no son diferentes de los utilizados frente a brotes ocurridos en forma natural o accidental. La acción más efectiva es reforzar la infraestructura de salud pública y la red de vigilancia epidemiológica.

Es fundamental brindar información a la comunidad ya suficientemente afectada por el temor.

Por último, la posibilidad del terrorismo biológico y químico ha sido reconocida desde hace muchos años y ha llevado a la necesidad de hacer diferentes tratados. Uno de los más conocidos es el de la Convención de armas biológicas y toxinas de 1972, que fue firmado por 140 países que se comprometieron a la destrucción de los depósitos existentes de armas biológicas y químicas y a finalizar las investigaciones en marcha. Ante al fracaso de este tratado, se firmó en el año 1993 otro semejante que tampoco ha servido ya que los 17 países conocidos como productores de armas biológicas y químicas (que incluyen a EEUU, Iraq, Irán, Rusia, India y Yugoslavia) habían ya firmado el primer acuerdo. Es evidente entonces la necesidad de encontrar nuevos y más justos caminos para enfrentar situaciones tan graves para la humanidad.

LECTURA RECOMENDADA

- Lew Daniel. Bacillus anthracis (Antrax) in: Principles and Practice of infectious Diseases. 5th Edition. Eds Mandell G, Bennett J, Do-llin R, Churchill – Livingstone 2000. 2215-2220.
- American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health and Committee on Infectious Diseases. Chemical and biological terrorism and its impact on children. *Pediatrics* 2000; 105: 662-670. www.aap.anthraxsusp.htm. The child with a suspected Anthrax Infection. 2 Nov 2001.
- Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health Guidelines, October 2001. *MMWR* 2001;50(41):889-97.
- Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *MMWR* 2001; 50(42): 909-19.
- Donald A. Henderson. The Looming Threat of Bioterrorism. *Science* 1999; 283:1279-1282.
- Recomendaciones para la investigación y tratamiento de agentes biológicos de alto impacto negativo. Ministerio de Salud. Secretaría de Atención Sanitaria. Subsecretaría de Programas de Prevención y Promoción. SINAVE-ALERTA-Y36.6-Y36.7- 12 Oct. 2001.
- The AAP Subject Review, "Chemical-Biological Terrorism and Its Impact in Children" published in *Pediatrics*, March 2000; 105:662-670 and available at: <http://www.aap.org/policy/re9959.html>.
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999;341:815-26.
- Inglesby TV, Henderson DA, Barlett JG, et al. anthrax as biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281:1735-45.
- CDC. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. *MMWR* 2000;49(no. RR-4).

*Dra. Rosa Bologna
Jefa del Servicio de Control
Epidemiológico e Infectología
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan*