

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume 48

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Ántrax

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Ántrax.

Microbiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención y tratamiento

Palabras clave: *Bacillus anthracis*, ántrax, bioterrorismo, armas biológicas, microbiología del ántrax.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, bioterrorism, biological weapons, anthrax microbiology.

Recibido: 5/11/01
Aceptado: 9/11/01

Gustavo Barriga Angulo,* Silvia Giono Cerezo,** Lourdes Osorio Carranza***

- * Jefe Laboratorio Clínico "Dr. Pablo Mendoza Hernández" Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.
- ** Presidente de la Academia de Bacteriología Médica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.
- *** Química Jefe de Sección Bacteriología Sanitaria, Laboratorio Clínico "Dr. Pablo Méndez Hernández". Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Barriga Angulo
Hospital de Infectología
Centro Médico Nacional La Raza
Circuito Interior (s/n) y Seris
C.P. México, D.F.

Resumen

Por siglos, el ántrax ha sido causa de enfermedad en animales y menos frecuente en humanos; la investigación del ántrax como arma biológica comenzó a realizarse hace más de 80 años. De los numerosos agentes biológicos que pueden ser utilizados como armas el ántrax es uno de los más importantes. En 1970 un Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud estimó que el número de casos después de la liberación de 50 kg de esporas de ántrax por vía aérea sobre una ciudad de 500,000 habitantes sería de 125,000, de los cuales 95,000 morirían si no se les administrara tratamiento oportuno.

Para responder de manera efectiva a un ataque terrorista con ántrax la comunidad médica requiere del conocimiento acerca de la genética, patogénesis, prevención y tratamiento de tal enfermedad, además del apoyo de un laboratorio clínico; si el laboratorio es alertado sobre la posibilidad de ántrax, las tinciones de gram, las pruebas bioquímicas y las características tintoriales del organismo pueden proporcionar un diagnóstico preliminar 12 a 24 horas después.

Un diagnóstico definitivo puede requerir de 1 o 2 días adicionales de pruebas en un laboratorio de referencia.

En esta revisión se analizarán la microbiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, epidemiología, diagnóstico prevención y tratamiento del ántrax.

Summary

For centuries, anthrax has caused disease, in animals and, uncommonly, serious illness in humans, research on anthrax as biological weapon began more than 80 years ago, of the numerous biological agents that may be used as weapons, anthrax is one of the most serious. In 1970 a World Health Organization Expert Committee, estimated the casualties following the theoretical aircraft release of 50 kg of anthrax spores over a developed urban population of 500,000, would be 125,000, 95,000 of whom would be expected to die without treatment.

To develop a maximally effective response to a bioterrorist incident involving anthrax, the medical community will require knowledge of the organism, its genetics, pathogenesis, prophylactic and therapeutic regimens, and the support of the clinical laboratory. If the laboratory has been alerted to the possibility of anthrax, gram stains, biochemical testing and review of colonial morphology should provide a preliminary diagnosis 12 to 24 hours late. Definitive diagnosis would require an additional 1 to 2 day of testing in a reference laboratory.

In this review we analyzed the microbiology, pathogenesis, clinical manifestations, epidemiology, diagnosis, prevention and therapy of anthrax.

Introducción

El ántrax es una de las enfermedades infecciosas más conocidas de la antigüedad, es evidente que la quinta y sexta plagas del Éxodo Bíblico fueron brotes epidémicos de ántrax en el ganado y en humanos;¹ en 1500 a.C. Moisés lo cita como un padecimiento de caballos, ovejas y vacas; en 1780 Charberten distinguió diferentes formas clínicas de ántrax en el hombre; en 1823 Barthelemy relaciona el contagio natural de la enfermedad en animales; entre 1849 y 1855 Davaine, Royer y Pollender observaron en forma independiente, y casi simultáneamente, bacilos en la sangre de animales muertos por ántrax; Bravell, en 1867, consigue transmitir la enfermedad inoculando ovejas sanas con sangre de animales infectados.²

Históricamente el ántrax es la primera enfermedad bacteriana del hombre y de los animales en que se demuestra un agente causal, en cumplir con los postulados de Koch (1876) y en disponerse de una inmunización adecuada (1881).³

En la era moderna han ocurrido brotes graves,⁴ representando actualmente uno de los mayores retos de una guerra biológica. La Organización Mundial de la Salud⁵ estima que tres días después de liberar 50 kilogramos de esporas al viento a lo largo de dos kilómetros, en condiciones atmosféricas adecuadas, en una ciudad de 500,000 habitantes se presentarían 125,000 personas infectadas y 95,000 morirían.

Microbiología

Bacillus anthracis es un organismo aeróbico, gram positivo, inmóvil, formador de esporas, en su forma vegetativa mide de 1 a 8 micras de largo por 1 a 1.5 micras de ancho, el tamaño de la espora es de aproximadamente una micra, de forma oval y de localización central o subterminal, capsulada.

El microorganismo crece fácilmente en medios como agar sangre de carnero, agar nutritivo, agar

soya tripticasa, agar infusión cerebro corazón adicionado de bicarbonato al 0.5% y medios especiales como el agar PLET (agar infusión cerebro corazón, EDTA, acetato de talio y Polimixina) PEM-BA (Polimixina, piruvato, yema de huevo manitol y azul de bromotimol). Después de incubar a 37°C durante 14 a 18 horas en ambiente de CO₂ al 5% en agar sangre de carnero *Bacillus anthracis* forma colonias características de superficie rugosa de color gris claro y blanco con aspecto de “vidrio translúcido”, de 4 a 5 milímetros, planas o ligeramente convexas, de bordes redondos e irregulares, no hemolíticas, de consistencia espesa y que vistas con lupa presentan un aspecto de “cabeza de medusa” o de “cabello rizado” (figura 1), si se cultiva en presencia de una concentración elevada de CO₂, o se añade bicarbonato de sodio al medio, forma cápsulas dando lugar a colonias lisas y mucoides.

En los tejidos de personas infectadas las bacterias se presentan aisladas, en pares unidos por los extremos o formando cadenas cortas (figura 2).

En cultivos de laboratorio forman cadenas largas y empalizadas con aspecto de cañas de bambú; en frotis de sangre se observan bacilos encapsulados (figura 3).

Bacillus anthracis deberá diferenciarse de otras especies del género *Bacillus* a través de diversas pruebas que se señalan en el cuadro 1, además de pruebas adicionales como la observación con tinta india de formación de cápsulas, anticuerpos fluorescentes, cromatografía de gases, fagotipificación, ELISA, reacción en cadena de la polimerasa, etc., algunas de ellas disponibles sólo en laboratorios de referencia.⁶⁻⁸

Dependiendo del tipo clínico de infección, *Bacillus anthracis* puede ser aislado en diversas muestras clínicas como secreciones respiratorias, lesiones cutáneas, heces y otras muestras gastrointestinales, líquido cefalorraquídeo y sangre, cuyo manejo y procesamiento deberá realizarse utilizando medidas de seguridad biológicas tipo 2, por lo que el laboratorio clí-



Figura 1. Colonias típicas de *Bacillus anthracis* (cabeza de medusa).

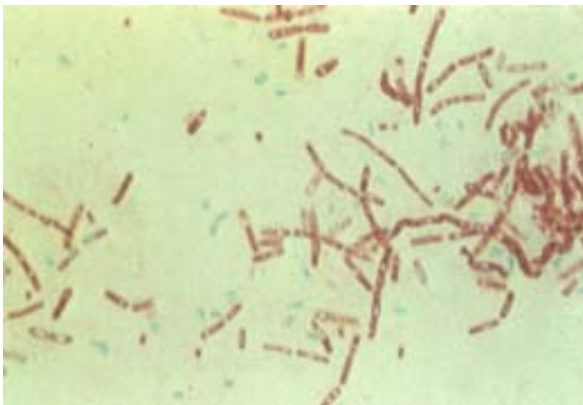


Figura 2. *Bacillus anthracis* en tejidos infectados.

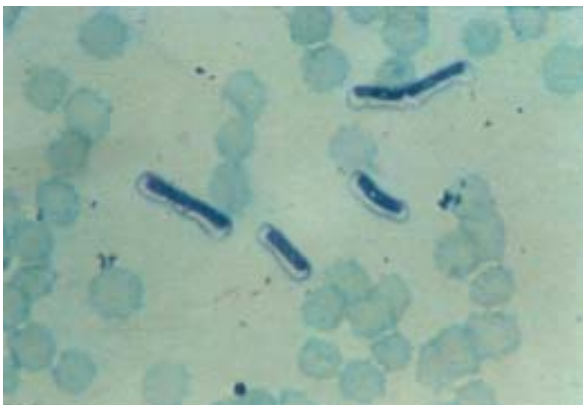


Figura 3. Frotis de sangre, *Bacillus anthracis* encapsulados.



Figura 4. Forma cutánea de ántrax en donde destaca el color negro de la costra.

El laboratorio de diagnóstico deberá de contar con cabina de bioseguridad tipo III.

Epidemiología

Las esporas de ántrax tienen la tendencia a formar aerosoles y a resistir la degradación ambiental e incluso sobrevivir por décadas; algunas condiciones ambientales pueden producir “zonas de ántrax” en donde el suelo está altamente contaminado, tales condiciones incluyen: suelo rico en materia orgánica, pH de 6.0, abundante lluvia después de sequía prolongada, es por ello que el ántrax es una importante zoonosis especialmente en herbívoros, en 1945 en Irán murieron un millón de borregos por esta infección.⁹ Se han reportado esporas de ántrax en muestras del suelo en todo el mundo.¹⁰ Las esporas cuando se depositan en el suelo dan lugar a partículas de mayor tamaño, evitándose así aerosolizaciones secundarias, lo que explica la rareza del ántrax humano en áreas de alta contaminación.

La mayoría de los casos endémicos de ántrax son cutáneos (2000 anuales), la mayor epidemia ocurrió en Zimbabwe⁴ (1979 a 1985) con 10,000 casos. El ántrax cutáneo se contrae por el contacto directo de la piel, con abrasiones o cortaduras,

Cuadro I. Características diferenciales de especies de *Bacillus*.

Característica	<i>B. anthracis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>B. subtilis</i>
Movilidad	(-)	(+)	(+)	(+)
Gelatina	Arborescente	(+)	(+)	(+)
Almidón	(+)	(+)	(+)	(+)
Hemólisis	(-)	(+)	(-)	(+)
Leche	Peptonización	(+)	V	(+)
Nitratos	(+)	(+)	(-)	(+)
Voges proskaver	(+)	(+)	(-)	(+)
Ácido de glucosa	(+)	(-)	(+)	(+)
Arabinosa	(-)	(-)	(+)	(+)
Manitol	(-)	(-)	(+)	(+)
Salicina	(-)	V	(-)	V
Agar penicilina	(-)	(-)	(+)	(-)
Morfología colonial: agar bicarbonato	Rugosa, dura, Gris, plana	Rugosa, dura, Gris, plana	No crece	No crece
Acrobiosis y tinción CO ₂	Lisa, mucoide, grande elevada	Rugosa, dura gris y plana	Rugosa, dura	(-)
Patogenicidad:				
Ratón	(+)	(-)	(-)	(-)
Cuyo	(+)	(-)	(-)	(-)
Cápsula	(+)	(-)	(-)	(-)

(+) Positivo (-) Negativo V: Variable

con productos derivados de herbívoros infectados, principalmente vacas, ovejas y cabras, incluyendo pelos, lana, huesos, cuero y carne; el nombre de ántrax deriva del griego “*anthrakis*” (carbón) por las lesiones que se producen en la piel (figura 4).

El tamaño de las esporas (2 a 6 micras) las hace ideales para llegar a las vías respiratorias, el inóculo requerido (dosis infectante 50) es de 8,000 a 10,000 esporas, dando lugar al ántrax por inhalación, la forma más grave de la infección, conocida también como enfermedad de los cardadores de lana o enfermedad de los traperos.¹¹

Un tercer tipo de ántrax es el adquirido por vía gastrointestinal, la forma menos frecuente; se han reportado brotes en Asia y África¹² y es debido a la ingestión de carne contaminada e insuficientemente cocida.

El ántrax tiene poco potencial para transmitirse de persona a persona.

Manifestaciones clínicas

Ántrax por inhalación

Después de la exposición a las esporas y el depósito de las mismas en los espacios alveolares, aquéllas sufren fagocitosis por parte de los macrófagos pulmonares que las transportan a los ganglios linfáticos traqueobronquiales o mediastinales en donde encuentran un medio favorable para su crecimiento y desarrollo a una fase vegetativa; en ésta producen una cápsula antifagocítica y tres proteínas de virulencia conocidas como FE (factor de edema), FL (factor letal) y AP (antígeno protector) que originan la necrosis del tejido retículo histiocitario que, en general, a su vez libera grandes cantidades de microorganismos que, en general, dan origen a una septicemia fatal.

El término de ántrax por inhalación refleja sólo la manera de adquirir la infección ya que no ocurre

una bronconeumonía típica, los estudios *post mortem* muestran linfadenitis y mediastinitis hemorrágica; se han encontrado evidencias de eventos neumónicos con lesiones focales, hemorrágicas y necrotizantes análogas al complejo de Ghon de la tuberculosis.¹³

El diagnóstico temprano del ántrax inhalado es difícil y requiere de un alto índice de sospecha clínica. La presentación clínica se ha descrito como una enfermedad de dos estadios; el primero se desarrolla después de un período de incubación de uno a tres días con síntomas inespecíficos como fiebre, disnea, tos, cefalea, vómito, escalofríos, debilidad, dolor abdominal y torácico; el segundo se presenta horas o días después del primero y se caracteriza por fiebre muy elevada, disnea, diaforesis, shock, linfadenopatía masiva, expansión del mediastino y estridor. Las radiografías del tórax muestran un mediastino ensanchado, cerca de la mitad de los pacientes desarrollan meningitis hemorrágica con delirio, obnubilación, meningismo, cianosis, hipotensión y muerte. En los casos fatales el intervalo entre el inicio de los síntomas y la muerte es, en promedio, de tres días, similar a lo observado en monos infectados experimentalmente, también se observan importantes cambios metabólicos como alcalosis respiratoria y acidosis terminal con hipocalcemia, hipoglicemia, hiperkalemia, depresión de centros respiratorios, hipotensión y anoxia.

La muerte ocurre en 95% de los casos no tratados o cuando la terapia antimicrobiana se inicia 48 horas después del comienzo de la sintomatología.¹³⁻¹⁷

Ántrax cutáneo

El ántrax cutáneo ocurre después de que el microorganismo logra atravesar la piel, con abrasiones o laceraciones previas; las áreas más frecuentemente afectadas son los brazos, manos, cara y nuca. La producción de toxinas resulta en edema local, máculas y pápulas pruríticas que crecen hasta ulcerar-

se al segundo día; posteriormente aparecen vesículas de 1 a 3 milímetros que drenan un líquido serosanguinolento conteniendo numerosos microorganismos, seguido de la formación de una escara indolora, deprimida y de color negruzco, asociada a edema local, la cual se desprende en una a dos semanas sin dejar cicatriz permanente; pueden presentarse linfangitis y linfadenopatía dolorosa asociada a síntomas generales; sin tratamiento antimicrobiano la mortalidad es de 20% (Figura 4).

Ántrax gastrointestinal

Esta forma clínica se presenta en dos formas, después del depósito y germinación de esporas en el tracto gastrointestinal alto o bajo; la primera resulta en la forma orofaríngea de la enfermedad, en la cual se desarrolla una úlcera esofágica con linfadenopatía regional, edema y sepsis; la segunda resulta en lesiones intestinales en íleon terminal y ciego con náuseas, vómito, diarrea sanguinolenta, abdomen agudo y sepsis. Se ha observado también ascitis masiva.^{12,15,18,19}

El ántrax como arma biológica

Aproximadamente 17 países, incluyendo a cinco conocidos como patrocinadores de terrorismo internacional, tienen un programa activo de investigación y desarrollo de armas biológicas. Estados Unidos, Rusia e Iraq han admitido poseer ántrax como una de ellas, inclusive un accidente en 1979 en el complejo militar de Sverdlovsk, Rusia, resultó en 65 muertes debidas a la inhalación de esporas de ántrax;²⁰ en el complejo industrial Bio-Preparat del mismo país se llegaron a producir 30 toneladas métricas de esporas de ántrax.

Sus características biológicas, elevada patogenicidad, dosis infectante, aerosolización, tamaño de sus partículas, facilidad de producción, acondicionamiento, diseminación, periodo de incubación y resistencia a la descontaminación (la descontaminación de la isla de Gruinard en Escocia requirió

de 280 toneladas de formaldehído, 2,000 toneladas de agua de mar y ocho años) hacen ideal al *Bacillus anthracis* como arma biológica.¹⁹⁻²¹

Diagnóstico

Dada la rareza de la infección natural con ántrax, los primeros casos originados por guerra biológica pueden pasar desapercibidos, es por ello que se deberá de estar alerta ante la aparición súbita de un gran número de casos de infecciones respiratorias en una ciudad o región; la presencia de bacilos gram positivos en frotis de muestras de sangre, exudado nasal o piel, así como el mediastino ensanchado en un paciente previamente sano son altamente orientadores de la presencia de ántrax; las pruebas bioquímicas pueden proporcionar un diagnóstico preliminar en el término de 12 a 24 horas y uno definitivo a las 48 horas en un laboratorio de referencia; los hemocultivos pueden ser positivos en un lapso de 6 a 24 horas, todos los aislamientos primarios deberán enviarse para su confirmación a un laboratorio de referencia y reportarse a las autoridades sanitarias correspondientes.

Prevención y tratamiento

Dado que la muerte ocurre hasta en 95% de los casos no tratados, o cuando la terapia se inicia después de 48 horas del comienzo de la sintomatología, es vital iniciar quimioprofilaxis en todos los casos en que existan evidencias clínicas o epidemiológicas de infección con *Bacillus anthracis*; la mayoría de las cepas endémicas son sensibles a varios antibióticos incluyendo la penicilina G; sin embargo, las adquiridas por bioterrorismo pudieran haber sido manipuladas genéticamente, por lo que se recomienda realizar en todos los aislamientos pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y utilizar como profilaxis ciprofloxacina oral de 500 miligramos cada 12 horas o doxiciclina de 100 miligramos cada 12 horas; en caso de no disponerse de ellas podrían utilizarse amoxi-

cilina, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, penicilinas de espectro extendido, macrólidos, aminoglucósidos, vancomicina y cefalosporinas. Debido a que existe resistencia natural de *Bacillus anthracis* a trimetoprim sulfametoxazol, cefuroxima, cefotaxima, aztreonam y ceftazidima nunca deberán utilizarse en casos de ántrax.

La quimioprofilaxis puede retardarse un máximo de 24 a 48 horas hasta la verificación de la infección. La doxiciclina no deberá emplearse en menores de nueve años de edad, ya que puede retardar el crecimiento óseo y colorear los dientes. Además de recibir quimioprofilaxis, las personas expuestas al ántrax deberán ser inmunizadas; la vacuna disponible se prepara a partir del sobrenadante de cultivos atenuados no capsulados de *Bacillus anthracis* tratados con formalina y se administra a intervalos de 0, 2 y 4 semanas y 6, 12 y 18 meses con refuerzos anuales. La quimioprofilaxis deberá continuarse hasta que las personas expuestas hayan recibido por lo menos tres dosis de vacuna (mínimo cuatro semanas); si no se dispone de vacuna, la quimioprofilaxis deberá prolongarse hasta por ocho semanas después de la exposición.

No existen datos que sugieran transmisión de persona a persona por lo que, en el manejo de los pacientes, únicamente se recomienda el empleo de precauciones normales; tampoco existe la necesidad de inmunizar o administrar quimioprofilaxis a quienes hayan estado en contacto con los pacientes a menos que hubieran estado expuestos de la misma manera que ellos. El laboratorio clínico que maneje muestras sospechosas de ántrax deberá de contar con cabinas de bioseguridad tipo 3. La realización de autopsias y el embalsamamiento de pacientes fallecidos por ántrax tiene un elevado riesgo de transmisión, por lo que las personas que las realizan deberán tomar las precauciones necesarias durante estos procesos como el empleo de mascarillas de alta eficiencia, guantes, batas, esterilización y descontaminación del instrumental utilizado y de las áreas físicas involucradas.²²⁻²⁵

El mayor riesgo para humanos después de la aerosolización de esporas de ántrax sucede durante el periodo en el cual las esporas permanecen suspendidas en el aire o aerosolización primaria, la cual está en relación directa con las condiciones meteorológicas prevalecientes y con las propiedades aerobiológicas del aerosol dispersado; bajo circunstancias de máxima sobrevivencia y persistencia el aerosol se dispersará en un término máximo de 24 horas.²⁶

Referencias

1. Éxodo 9:1-12.
2. Flambleton P, Turnbull PCB. Anthrax vaccine development a continuing story. In: *Bacterial vaccines*. New York: A Liss Inc., 1990: 105-122.
3. Pasteur L, Chamberlain CE, Roux E. Compte rendu sommaire des experiences faites a lovilly -le- Fort, pares Melon, sur la vaccination charbonneuse. *Comptes rendus des sciences de L. Academie des Sciences* 1881;1(92):1378-1383.
4. Tumer M. Anthrax in humans in Zimbabwe Cent. *Afr J Med* 1980; 26: 160-161.
5. Report of a W.H.O. group of consultants. Health aspects of chemical and biological weapons. Geneva: World Health Organization, 1970: 97-99.
6. Vázquez SC, Quiñones RG, Moreno R. *Bacilos gram positivos esporulados en bacteriología médica*. 2ª ed. México, D.F.: Editorial Cuellar, 1999: 455-472.
7. Giono CS. *Diferencias entre el género Bacillus de interés médico*. En: *Bacteriología Médica Diagnóstica*. México, D.F.: Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, 1993; 40: 229-233.
8. Forbes ABS, Sahm DF, Neissfold SA. *Bacillus and similar organisms*. In: Bailey S. *Diagnostic Microbiology*. 10ª ed. 1998; 54(9): 638-644.
9. Kuhout E, Sehat A, Ashraf M. Anthrax: a continuous problem in South West Iran. *Am J Med Sci* 1964: 247-565.
10. Titball RN, Turnbull PCB, Hutson RA. The monitoring and detection of *Bacillus anthracis* in the environment. *Jour Applied Bacteriol* 1995; 70 (Suppl): 95-185.
11. Dragon DC, Rennie RP. The ecology of anthrax spores. *Can Vet J* 1995; 36: 295-301.
12. Santhana TS, Ke N, Ezzell JW, Ahshire TG. Serological studies of patients with cutaneous and oral-pharyngeal anthrax from Northern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39: 575-581.
13. Brachman PS. Inhalation anthrax. *Ann NY Acad Sciences* 1980; 353: 83-93.
14. Albrink WS, Brooks SM, Biron RE, Kopel M. Human inhalation anthrax. *Am J Pathol* 1960; 36: 457-471.
15. Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73: 485-495.
16. Dallfort F, Kaufmann AF, Brachnon RS. Woolsorter disease. *Arch Pathol* 1971; 92: 418-426.
17. Vesal K, Yeganehdoust J, Dutz W, Kohout E. Radiologic changes in inhalation anthrax. *Clin Radiol* 1975; 26: 471-474.
18. Dutz W, Sardi F, Kouhout E. Gastric anthrax with massive ascites. *JAMA* 1970; 11: 352-354.
19. Franz DR, Jahrling PB, Friendlendes I. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
20. Amramoud FA, Grinberg LM, Yampols Kaya O, Walker PA. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Svordlovsk outbreak in 1979. *Proc Nath Acad Sci USA* 1993;90:2291-2298.
21. Manchee RJ, Stewart WD. The decontamination of Gruinard Island Chem. *Br July* 1988: 690-691.
22. Doganay M, Aydin N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 333-335.
23. Lightfoot NT, Scott RJ, Turnbull J. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. Proceedings of the international workshop on anthrax. *Salisbury Med Bull* 1990; 68: 95-98.
24. Turnbull PC. Anthrax vaccines, past, present and future. *Vaccine* 1991; 9: 533-539.
25. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FA, Werrin M, Ingraham WA. Field evaluation of human anthrax vaccines. *Am J Public Health* 1962; 52: 632-645.
26. Walker JS, Lincoln RE, Klein F. Pathophysiological and biochemical changes in anthrax. *Fed Procd* 1967; 26: 1539-1544.