

## ÁNTRAX: ENFERMEDAD AÚN VIGENTE

### ANTHRAX: DISEASE STILL CURRENT

Camilo Guzmán-Terán<sup>1</sup>, Alfonso Calderón-Rangel<sup>2</sup>, Ella Soto-Gómez<sup>3</sup>

Recibido para publicación: Mayo 3 de 2017 - Aprobado para publicación: Junio 28 de 2017

#### RESUMEN

El ántrax es una zoonosis producida por *Bacillus anthracis*, único miembro del género *Bacillus* que es capaz de causar enfermedad epidémica en humanos y otros mamíferos. Afecta principalmente a los animales herbívoros domésticos y silvestres. Los humanos son hospederos accidentales y se infectan por contacto directo o indirecto con animales o productos contaminados. Las esporas pueden vivir en el suelo por años y los humanos pueden contraer el ántrax al tener contacto con animales infectados, productos provenientes de estos que al consumir carne infectada; esto se presenta principalmente en países poco desarrollados donde los niveles de vacunación animal contra esta enfermedad son bajos. Este escrito tiene por objetivo presentar una revisión sobre el tema, especialmente sobre aspectos como el modo de infección, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** *Bacillus anthracis*, brotes, esporas, suelo, zoonosis (MeSH)

#### ABSTRACT

Anthrax is a zoonosis produced by *Bacillus anthracis*, the only member of the genus *Bacillus* that is capable of causing epidemic disease in humans and other mammals. It mainly affects wild and domestic animals. Humans are accidental hosts and are infected through direct or indirect contact with animals or contaminated animal products. *B. anthracis* spores can live in the soil for many years and humans can become infected with anthrax by contact with infected animals or products contaminated from eating meat infected. This disease occurs mainly in developing countries where vaccine levels are low. The objective of this paper is to present a review on the subject, especially on aspects such as mode of infection, clinical features diagnostic assessment and treatment of the disease.

**Keywords:** *Bacillus anthracis*, disease outbreaks, soil, spores, zoonoses (MeSH).

<sup>1</sup> Químico farmacéutico. M.Sc. Profesor Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Córdoba. E-mail: cguzman40@hotmail.com

<sup>2</sup> Médico Veterinario y Zootecnista. M.Sc. Profesor Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Córdoba. E-mail: acladeonr@correo.unicordoba.edu.co

<sup>3</sup> Bacterióloga. M.Sc. Laboratorio Santa Lucía. E-mail: elpasogo2@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El ántrax o carbunco es una zoonosis que afecta particularmente a cabras y ovejas y las esporas del *Bacillus anthracis* pueden vivir en el suelo por millones de años y los humanos pueden contraer el ántrax al manejar productos provenientes de animales infectados o al inhalar esporas provenientes de productos cárnicos contaminados o también puede diseminarse al consumir carne mal cocinada de animales infectados (1,2,3).

Las esporas de los suelos contaminados logran fácil acceso al animal, cuando las ingiere junto con vegetación espinosa o irritante. En los humanos, la infección generalmente se adquiere por la entrada de las esporas a través de la piel lesionada y en ocasiones por inhalación de las mismas que logran llegar a los pulmones, o por el consumo de carne procedente de animales muertos por carbunco (Figura 1).

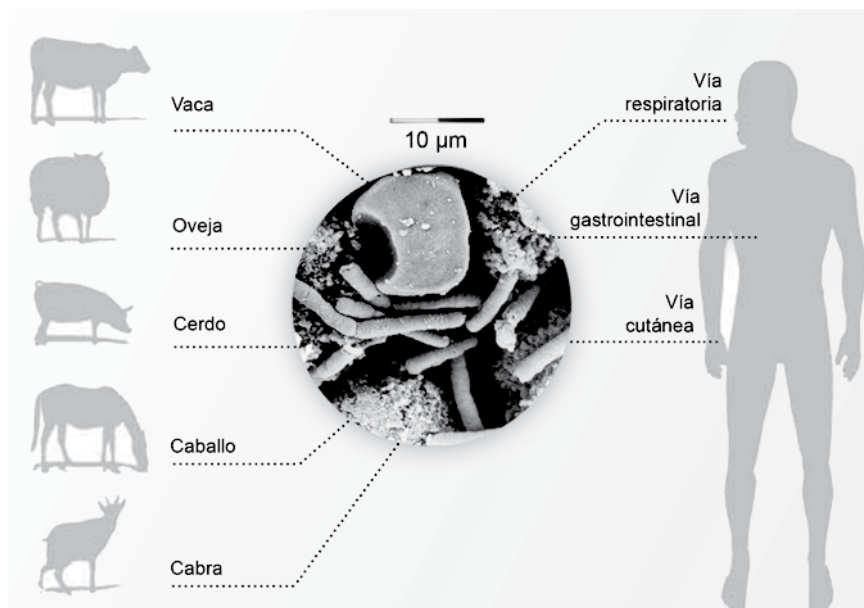
El ántrax en forma natural se puede encontrar en cualquier parte del mundo. Es más frecuente en países en desarrollo o en países que carecen

de programas de salud pública veterinaria. En Centro y Suramérica, Europa Meridional y oriental, Asia, África, el Caribe y el Cercano Oriente, son zonas donde más se registran casos de ántrax en animales (4,5,6).

La mayoría de los mamíferos son susceptibles al ántrax, pero es predominantemente una enfermedad de animales herbívoros. Sin embargo, poco ha sido reportado en ganado salvaje como bisontes, elefantes y cebras. El ántrax, está documentado como la causa de muerte entre los chimpancés en Costa de Marfil (7) y los chimpancés y gorilas de Camerún (8); también se ha informado en los guepardos después del consumo de carne infectada (9). En Argentina, las esporas de ántrax fueron detectadas en dos aves rapaces *Milvago chimango* y *Buteo magnirostris*, lo cual sugiere que estas especies de aves carroñeras pueden influir en la epidemiología del ántrax (10).

### Características del *Bacillus anthracis*

El género *Bacillus* se ha subdividido en nueve géneros según los estudios de secuenciación del gen 16S rRNA A pesar de la subdivisión



**Figura 1.** Reservorios del ántrax y vías de contagio para el hombre.

Fuente: El Mundo (España), 2001.

del género *Bacillus*, más de 70 especies permanecen dentro del mismo (2,11,12,13). *B. anthracis* es un bacilo Gram positivo, con un tamaño relativamente grande (6–8 µm de largo por 1 µm de ancho), catalasa-positivo, capaz de formar esporas centrales o subterminales. Esta bacteria no es nutricionalmente exigente y puede ser cultivada fácilmente en medios de cultivos (13) como agar sangre o agar nutritivo bajo condiciones aerobias o anaerobias y temperaturas entre 25 y 37°C. Las colonias son grandes, rugosas, grisáceas y de bordes irregulares. En los tejidos infectados, la bacteria regularmente no forma esporas y se presenta individualmente o en cadenas cortas de dos o tres células. La esporulación ocurre durante el cultivo axénico, el cual consiste en una sola especie microbiana a partir de una sola célula. Las esporas en condiciones naturales son altamente resistentes y pueden persistir incluso por décadas en los suelos bajo condiciones óptimas (2,3).

Fenotípicamente, esta bacteria es muy similar a otras dos especies de *Bacillus*. Una es *B. cereus*, que está ampliamente distribuida en los suelos alrededor del mundo y se asocia con intoxicaciones alimentarias e infecciones en pacientes inmunosuprimidos; la otra, *B. thuringiensis*, es un patógeno de larvas de lepidópteros que es utilizado como control biológico. Se ha demostrado genéticamente que *B. cereus*, *B. thuringiensis* y *B. anthracis* son

una única especie y sus diferencias patogénicas radican en el contenido de plásmidos que poseen (2,12). Algunas características permiten diferenciar *B. anthracis* de la mayoría de las cepas de *B. cereus*, pero no necesariamente de otras especies saprófitas de *Bacillus* (Tabla1).

### Epidemiología

Brotos esporádicos y epizootias de ántrax ocurren entre el ganado y los animales salvajes en los Estados Unidos, Canadá, sur y este de Europa, en países de África, medio oriente y Asia. En el sur de Asia, el ántrax es endémico en la India y Bangladesh (15).

El ántrax es endémico en los países del sur de Asia como Bangladesh. Un brote de ántrax se produjo entre el 2009 y 2010 y llevó a que el gobierno declarara una alerta roja (16). En el 2010, se presentó un brote en Bután, donde 43 animales domésticos murieron, nueve personas desarrollaron ántrax cutáneo y una falleció; todas las personas afectadas habían tenido contacto con animales infectados (17).

El ántrax en Europa es una infección rara y poco común en humanos y animales (18). Sin embargo, se han presentado brotes de una cuarta forma de infección de ántrax humano por inyección entre los consumidores de drogas, debido al uso de heroína contaminada, sólo un caso se diagnosticó por inyección de ántrax en Noruega en 2004 (19). En el 2012, se

**Tabla 1.** Características diferenciales de cepas de *B. anthracis* y *B. cereus*.

Característica	<i>B. anthracis</i>	<i>B. cereus</i>
Hemólisis en agar sangre	-	+
Requerimiento de tiamina para crecer	+	-
Formación de cápsula	+	-
Lisis por bacteriófago γ	+	-
Movilidad	-	+

Fuente: Ántrax, CFSPH-IICAB,2007 (14)

documentaron más casos cuando resurgieron en Inglaterra, Alemania, Escocia y por primera vez fueron diagnosticados en Dinamarca, Francia y Gales (20).

En los Estados Unidos, entre 1990 y 2000, sólo se reportaron dos casos de ántrax de origen natural en humanos; ambos pacientes tenían enfermedad cutánea. El último caso ocurrió en Dakota del Norte y fue asociado a una exposición agrícola (21).

En el 2006, tres casos de ántrax fueron el resultado de la asociación directa de trabajo con tambores hechos con pieles de animales sin tratar procedentes de África Occidental, de los cuales dos casos fueron de ántrax cutáneo y un caso fue por inhalación constituyéndose en el primer caso nuevo de ántrax de forma natural adquirido por esta vía desde 1976 en los Estados Unidos. En diciembre de 2009, una mujer en New Hampshire desarrollo ántrax gastrointestinal después de asistir a una reunión en donde se utilizaron tambores de piel de animales sin tratar como lo comprobó el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (CDC) a partir de muestras ambientales del lugar de la reunión que resultaron positivas para *B. anthracis* (21).

Muchos casos fueron atendidos en el Hospital Albert Schweitzer (HAS) en el valle Artibonite (Haití), en 1992, el HAS reportó un caso de ántrax con una incidencia de cuatro casos por millón personas/año y en el 2002, veinte casos de ántrax para una incidencia de 72 casos por millón personas/año (22).

Los resultados de una de vigilancia de esta zoonosis durante diez años (1997 y 2006), en Argentina, reportó 146 casos humanos, con una tasa anual por cada 100.000 habitantes de 0.01 en 1998 y de 0.09 durante los años 2003 y 2004 (23).

En el Perú, la enfermedad es endémica en hu-

manos. Entre 1990 y 1992 se notificaron 460 casos de ántrax y entre 1997 y 1998 se continuó observando casos en forma esporádica, particularmente en los departamentos de Lima e Ica, donde las bajas coberturas de vacunación en el ganado bovino, caprino y ovino podrían estar relacionadas con la problemática en la población humana. Un estudio epidemiológico retrospectivo de un brote epidémico de carbunco en humanos en enero de 1995 en el Callao, reveló que la fuente de infección por *B. anthracis* fue el contacto directo con vacas y cerdos (24).

Cambios ambientales, como inundaciones o sismos se han relacionado con epizootias (25); las lluvias abundantes tras un período de sequía pueden aumentar la densidad de esporas en el suelo; sin embargo, la influencia exacta de estos factores sigue siendo poco conocida.

El ántrax, igualmente es considerado como un riesgo ocupacional de trabajadores que manipulan animales infectados (26). Casos de ántrax en humanos se producen por contacto directo o indirecto con animales infectados; por ejemplo, brotes de ántrax fueron comunes entre empleados que trabajaban en plantas procesadoras de lana o pelos contaminados; el uso de una vacuna veterinaria efectiva y la disponibilidad de tratamiento con antibiótico han reducido la frecuencia de ántrax en humanos y animales (25, 26). La ocurrencia anual global de ántrax humano se ha estimado entre 20.000 a 100.000 en regiones no desarrolladas donde los ganaderos no vacunan (26).

En animales, el ántrax es hiperendémico o endémico en Medio Oriente, muchas áreas ecuatoriales de África, México, África Central, Chile, Argentina, Perú, Bolivia, Sureste Asiático (Myanmar), Vietnam (Cambodia, Tailandia), Papúa Nueva Guinea, China y algunos países Mediterráneos. En Estados Unidos no ocurre en animales desde 1990 en Kansas, Nebraska, Norte de Dakota, Missouri, California, Nevada, Texas y Oklahoma (21, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30).

### Ántrax en el Caribe Colombiano

El Instituto Nacional de Salud (INS) junto con el Ministerio de Protección Social (MPS), la Organización Panamericana de la Salud, el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) y el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) a mediados de mayo del 2010, adelantaron acciones de búsqueda activa de casos de ántrax en humanos y animales en 12 rancherías de los municipios de Manaure y Riohacha en el Caribe colombiano, y se confirmó un caso de carbunco cutáneo en una niña de 13 años de la etnia Wayuú residente en el municipio de Manaure (Guajira), quien había tenido contacto con un caprino que presumiblemente habría muerto por la enfermedad (31).

Según el informe presentado por la comisión intersectorial, se realizaron 750 encuestas en los pobladores de 12 rancherías de los municipios de Manaure y Riohacha; del total de encuestados, 62 personas registraron antecedentes de lesiones cutáneas compatibles con carbunco, 37 en Manaure y 25 en Riohacha; el 74% ya les habían cicatrizadas las evidencias. De estas 62, solamente 16 personas presentaron lesiones en fase activa y de resolución. Del total de indígenas que reportaron lesiones, el 76% manipuló animales muertos o enfermos al realizar actividades de pastoreo, sacrificio o preparación para el consumo (31).

### Patogenicidad

Los factores de virulencia conocidos de *B. anthracis* son tres proteínas: antígeno protector (AP), factor del edema (FE) y factor letal (FL), los cuales se encuentran codificados por plásmidos (32). La cápsula del *B. anthracis*, está constituida por un polímero de poli-D-glutamato, que le confiere resistencia contra la fagocitosis y puede contribuir a la resistencia contra las proteínas catiónicas séricas. La cápsula está codificada en un plásmido de 110 kb denominado pXO2 que porta tres genes (*capA*, *capB*, *capC*) los cuales codifican proteínas de 46, 16 y 44 kDa respectivamente, estas proteínas están

asociadas a la membrana y median la síntesis de poli - D-glutamato y cuando *B. anthracis* es sometido a esterilización el polipéptido es liberado y pierden la virulencia. Bacterias que pierden el plásmido, natural o artificialmente, dejan de sintetizar la cápsula y presentan una virulencia menor (32).

Los otros dos factores de virulencia son la toxina letal y la toxina edematizante, denominadas en conjunto toxina ántrax, codificadas por el plásmido pXO1 de 181 kb, que porta tres genes (*pag*, *cya*, y *lef*) que codifican tres proteínas: el antígeno protector (AP) de 83 kDa, el factor edema (FE) una adenilciclasa de 89kDa y el factor letal (FL) una metaloproteasa de zinc de 90 kDa. Las cepas que pierden el plásmido pXO1 se vuelven atoxigénicas y presentan una menor virulencia. Tanto la toxina letal como la toxina edematizante poseen una estructura con dos tipos de subunidades. La subunidad B tiene la función de unirse a un receptor específico en la superficie de las células blanco y esta subunidad B es idéntica en ambas toxinas y se denomina factor protector, una proteína de 83 kDa. La subunidad A tiene actividad enzimática, es el componente tóxico y es específico para cada una de las toxinas. El factor letal, una proteína de 90 kDa con actividad de metaloproteinasa, en conjunto con el factor protector, constituye la toxina letal. Por otro lado, el factor edematizante, una proteína de 89 kDa con actividad de adenilato-ciclasa, junto con el factor protector forman la toxina edematizante (33,34,35).

El antígeno protector, se une a receptores presentes en las superficies celulares del organismo hospedero (Figura 2). Se han identificado dos receptores: el marcador endotelial tumoral ocho (TEM 8) y la proteína de morfogenia capilar 2 (CMG 2) (36); después de la unión del AP al receptor, este es escindido en dos fragmentos por una proteasa celular. Uno de los dos fragmentos, denominado AP63, polimeriza en la superficie de la célula blanco

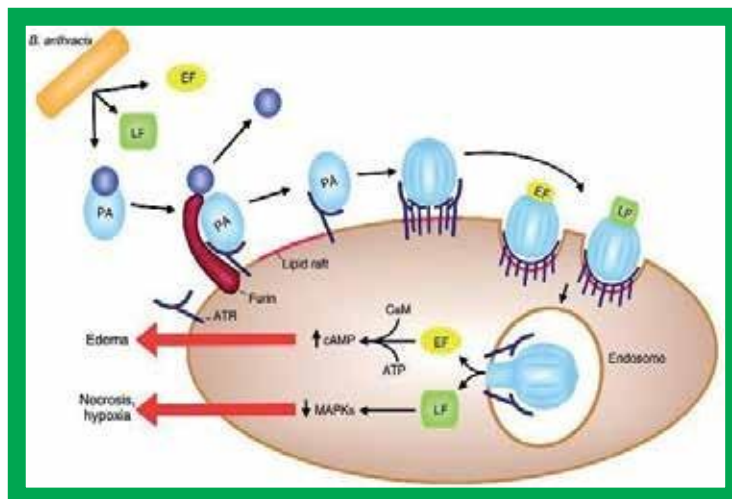
formando un heptámero, que funciona como receptor para el factor edematizante y el factor letal. El complejo resultante (heptámero de AP63 unido al factor letal y/o al factor edematizante) es internalizado por endocitosis mediada por receptor. El endosoma es posteriormente acidificado, lo cual induce un cambio conformacional del heptámero de AP63, que se inserta y forma un poro en la membrana del endosoma, este poro facilita la translocación del factor letal y el factor edematizante al citoplasma de la célula hospedera, en donde ejercen su actividad enzimática (33,34).

El factor edematizante, con su actividad de adenilato-ciclasa dependiente de calmodulina, incrementa las concentraciones intracelulares de AMP cíclico. La actividad de la enzima consume el ATP intracelular, lo que puede conducir a una inhibición de la fagocitosis en macrófagos y células polimorfonucleares. La toxina edematizante, causa edema cuando es inyectada en animales de laboratorio y es responsable, en parte, del proceso inflamatorio en los tejidos donde se multiplica la bacteria (37,38,39).

**Formas Clínicas**

**Ántrax cutáneo.** Esta manifestación clínica es la más común con una incidencia mayor al

95% de los casos totales de ántrax; se presenta como una infección cutánea, adquirida frecuentemente por exposición laboral que afecta a personas que entran en contacto con animales infectados (40,41). Para causar infección, las bacterias deben ingresar a través de pequeñas lesiones en la piel. El período de incubación es de uno a cinco días y la lesión inicial se manifiesta como una pequeña pápula que progresa en un día o dos a una vesícula que contiene fluidos sero-sanguinolento con muchas bacterias y escasos leucocitos. La vesícula, que mide entre uno y dos cms de diámetro, tiende a romperse y convertirse en una úlcera con el centro necrótico y un proceso edematoso alrededor. A pesar de su aspecto, la lesión es generalmente indolora. Los pacientes usualmente presentan fiebre, malestar general y dolor de cabeza, dependiendo del grado de edema que ocurra en la lesión, así como linfadenitis. La base de la úlcera desarrolla una escara de color negro, que se desprende en dos o tres semanas dejando una cicatriz. En el ántrax cutáneo la septicemia es rara y la mortalidad es menor al 1% cuando los pacientes reciben tratamiento con antibióticos. Sin tratamiento, la muerte se puede presentar hasta en un 20% de los casos (43,44,45). La muerte súbita puede ocurrir debido a que la toxina



**Figura 2.** Diagrama del mecanismo de acción de la toxina de *Bacillus anthracis*  
Fuente: Prince, 2003.

del edema inhibe la función de neutrófilos y estimula la producción o liberación de múltiples mediadores inflamatorios, incluyendo neurocininas prostanoides, e histamina (46, 47, 48). El factor letal se cree que estimula la producción excesiva de citoquinas, por ejemplo, el TNF (factor de necrosis tumoral), e IL-1-beta (interleucina 1 beta), que conducen a la lisis de los macrófagos, que junto con la liberación rápida de mediadores de la inflamación pueden contribuir a la muerte súbita. También se ha demostrado que el factor letal causa la apoptosis de células endoteliales y la disfunción de la barrera endotelial, lo que puede ayudar a la destrucción vascular (48,49).

**Ántrax gastrointestinal y orofaríngeo.** Esta infección se presenta cuando los individuos ingieren carne contaminada que no ha sido bien cocinada. Dadas las condiciones higiénicas y los controles de calidad en los procesos cárnicos actuales; esta infección es ahora muy infrecuente. Luego del período de incubación, que puede ser de dos a cinco días, los pacientes con infección orofaríngea desarrollan una faringitis intensa o una úlcera oral o tonsilar, usualmente asociada a fiebre y un proceso inflamatorio a nivel de cuello debido a edema y linfadenitis cervical o submandibular. La infección gastrointestinal se inicia con síntomas inespecíficos como náuseas, vómito y fiebre, seguidos de un intenso dolor abdominal. El signo presente de abdomen agudo se asocia a hematemesis, ascitis masiva y diarrea. La mortalidad en ambos casos puede ser hasta de un 60%, pero tiende a ser mayor en la infección gastrointestinal (50,51,52).

**Ántrax por inhalación.** Esta infección se presenta cuando el individuo es expuesto a altas concentraciones de esporas, las cuales son inhaladas hasta el parénquima pulmonar. Si las esporas están localizadas en partículas con un diámetro superior a los 5mm, las partículas son retenidas en las vías aéreas superiores o se sedimentan rápidamente en el ambiente y

no pueden iniciar la infección. El período de incubación es de uno a seis días y la infección se manifiesta con síntomas inespecíficos como fatiga, malestar general, mialgia y fiebre, que pueden estar asociados a tos no productiva y dolor moderado a nivel de tórax (53,54,55,56). Estos síntomas persisten usualmente por dos o tres días y en algunos casos el paciente parece mejorar su estado clínico. Sin embargo, esta situación se continúa con un abrupto síndrome respiratorio condísnea, estridor, cianosis, intenso dolor torácico y diaforesis. Puede haber edema de tórax y cuello y la evaluación radiológica manifiesta un característico ensanchamiento del mediastino que puede estar asociado con efusiones pleurales. El aspecto más crítico es hacer un diagnóstico clínico asociado a una historia epidemiológica con posible exposición al agente, lo cual es particularmente difícil en el ántrax por inhalación y el gastrointestinal, dado que estas infecciones son muy infrecuentes y sus síntomas iniciales son completamente inespecíficos (55,56).

#### **Toma de muestras**

Las condiciones de transporte y conservación dependen de la presentación clínica. En el ántrax cutáneo, donde hay evidencias clínicas, se recogen dos hisopos el primero para la tinción de Gram y cultivo bacteriológico y el segundo para la realización de la PCR. Los hisopos se humedecen en solución salina o agua estéril y el transporte debe hacerse en tubos estériles a una temperatura entre 2 y 8°C. Las muestras de tejidos frescos para inmunohistoquímica mayores de 5 mm<sup>3</sup> se deben conservar entre 2 y 8°C por un tiempo menor a dos horas o congelarlos a menos 70 °C si se van a utilizar en un tiempo superior a dos horas. La implementación de la PCR, a partir de muestras de sangre, requiere recolectar 10 ml en EDTA (tubos tapa morada) a una temperatura ambiente si el tiempo de transporte es inferior a dos horas y entre 2 a 8°C si el tiempo es superior a las dos horas (14).

Para el ántrax pulmonar, si se produce esputo se debe recolectar en condiciones de asepsia, usualmente en esta presentación clínica no suele producirse esputo; en el caso de tomar una muestra de sangre, se debe realizar el frotis, cultivo bacteriológico y PCR; en caso de presentar o de sospecha de signos meníngeos, se debe recolectar líquido cefalorraquídeo (LCR). En el caso de líquido pleural se debe recoger 1 ml en tubo estéril a una temperatura entre 2 a 8°C (14).

Y en el ántrax gastrointestinal, se debe obtener una muestra de heces igual o superior a 5 gramos; en el caso de pacientes que no puedan producir heces, se debe obtener mediante un hisopo rectal insertándolo una pulgada más allá del esfínter anal. Se debe extraer la sangre para realizar frotis, cultivo bacteriológico y posiblemente PCR. El transporte de las heces debe hacerse entre 2 y 8°C en el medio de Cary Blair o su equivalente (14).

### Diagnóstico

Las muestras para la identificación del microorganismo pueden ser tomadas de los siguientes fluidos biológicos: exudado de vesículas, exudado faríngeo, esputo, sangre y heces. La microscopía suele arrojar resultados positivos y los bacilos crecen con facilidad en condiciones *in vitro* (11,12,13).

La identificación preliminar se basa en la morfología macroscópica por la visualización de colonias (colonias adherentes no hemolíticas y microscópicas por ser bacilos Gram positivos inmóviles). Se confirma al demostrar la presencia de la capsula por medio de la lisis realizada por un fago gamma específico de ántrax o resultados positivos de la prueba con un anticuerpo fluorescente directo (AFD) frente al polisacárido específico de la pared celular (57).

El diagnóstico microbiológico se basa en el aislamiento y cultivo de la bacteria a partir de las lesiones en piel, sangre o líquido

cefalorraquídeo. En placas de agar sangre, los microorganismos producen colonias no hemolíticas de color gris a blanco de textura rugosa y un aspecto de vidrio esmerilado. Brotes de crecimiento en forma de comas (cabeza de medusa) pueden proyectarse desde la colonia. La tinción de Gram muestra grandes bastones Gram positivos. La fermentación de carbohidratos no es útil (12,13).

La identificación serológica del patógeno puede realizarse mediante las técnicas de: Elisa, Western Blot, detección de toxinas, anticuerpos fluorescentes y por medio de la biología molecular mediante PCR, que permite detectar el material genético de la bacteria en diferentes tejidos o secreciones, siendo una técnica más sensible y específica (57,58,59,60,61,62).

### Tratamiento y prevención

Sin tratamiento inmediato, la inhalación de las esporas de ántrax es generalmente letal, dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas (63). La quimioterapia recomendada para el tratamiento de ántrax por inhalación es eficaz, pero la terapia a largo plazo puede causar resistencia a los antibióticos al *B. anthracis* (63). Los fármacos utilizados para la profilaxis post-exposición son la penicilina G, amoxicilina, doxicilina, ciprofloxacina, y ofloxacina administrada durante 60 días o más (19) Estudios *in vitro* muestran que *B. anthracis* es susceptible a las penicilinas, fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos, macrólidos, imipenem / meropenem, rifampicina, y vancomicina (64). Sin embargo, la bacteria es resistente a cefalosporinas, trimetropin y sulfonamidas.

Los aislamientos naturales de *B. anthracis* son muy susceptibles a diversos antibióticos y la penicilina es el tratamiento de primera elección (42,43,44). El ántrax cutáneo sin manifestaciones tóxicas sistémicas puede ser tratado con amoxicilina, aunque si existe evidencia de infección sistémica se recomienda el uso de altas



dosis de penicilina hasta obtener una respuesta clínica satisfactoria. Una terapia eficaz reduce el edema y los síntomas sistémicos, pero no cambia la evolución de las lesiones en piel. Antibióticos como tetraciclina (doxiciclina) o eritromicina o cloranfenicol también pueden ser utilizados en los casos raros de cepas resistentes a penicilina. Las infecciones por inhalación, orofaríngea y gastrointestinal deben ser tratadas con altas dosis de penicilina y adicionalmente al tratamiento con vasopresores, oxígeno y terapia de soporte (65).

Debido a que la evidencia ha demostrado que algunas cepas naturales han sido modificadas genéticamente para hacerlas resistentes a penicilina y tetraciclina, y que podrían ser utilizadas en ataques terroristas (42,43,44,65), se recomienda el uso de ciprofloxacina (500 mg y/o, 400 mg iv) cuando se desconoce el perfil de susceptibilidad a los antibióticos de las cepas responsables de la infección. Los aislamientos de cepas de *B. anthracis* en Estados Unidos, utilizados en los ataques terroristas mediante cartas contaminadas con esporas, muestran un alto grado de susceptibilidad a los antibióticos (42,43,64).

En animales existe tratamiento profiláctico con la vacuna de la cepa *B. anthracis* 34F2, toxigénica, no encapsulada. La aplicación de esta vacuna confiere un efecto protector de un año y se requieren dosis de refuerzo anuales para el ganado. En los Estados Unidos existe una única vacuna con licencia para su uso en humanos que se produce a partir del filtrado estéril de cultivos de *B. anthracis* V770-NP1-R, una cepa atenuada, no encapsulada y no proteolítica (65). El filtrado, que contiene predominantemente el factor protector de la toxina, es adsorbido en hidróxido de aluminio como adyuvante y el producto final se le agrega formaldehído a 0,02% y cloruro de benzetonio a 0,0025%, como perseverantes. Algunos lotes de vacuna pueden contener pequeñas cantidades de factor letal o factor edematizante,

los que, junto con los perseverantes, podrían ser responsables de los efectos secundarios indeseables que se observan hasta en el 2,8% de las personas vacunadas y que incluyen reacciones locales como induración, eritema, edema, prurito, calentamiento de la zona o muy raras reacciones sistémicas como mialgia, dolor de cabeza y malestar general, que duran unos pocos días (63).

### **El Ántrax como arma biológica**

Se considera uno de los agentes más temidos de la guerra biológica y el posible peligro asociado a este microorganismo se ha destacado desde la liberación intencionada de esporas de *B. anthracis* en el sistema postal estadounidense en el año 2001(42).

La liberación de aerosoles conteniendo esporas de ántrax es el mecanismo más fácil y probable para el uso de ántrax como arma biológica (66). Los aerosoles dosificados con *B. anthracis* son inodoros e invisibles y tienen un potencial para esparcirse en muchos kilómetros después de su liberación. La investigación del ántrax como un arma biológica comenzó desde hace 60 más de 80 años y actualmente al menos, 17 países podrían haber desarrollado el ántrax como arma biológica (67).

Un escape accidental de esporas de ántrax en aerosol, ocurrido en Sverdlovsk, en la Unión de las Repúblicas Socialistas Soviéticas (hoy Ekaterimburgo, Rusia) en 1979, produjo al menos 77 casos de ántrax y 66 muertos, para una tasa de letalidad de 86%, 75 casos fueron por inhalación y dos fueron cutáneos (68). Un análisis estadístico posterior de los datos disponibles indica que 250 casos con 100 víctimas mortales fue lo que en realidad pudo haber ocurrido (69).

En Estados Unidos, durante el 2001 se presentó un brote de ántrax tras la liberación de esporas de ántrax en cartas enviadas a los miembros del congreso y medios de comunicación a través

del sistema postal; ocurriendo 22 casos, 11 por inhalación y 11 de la forma cutánea, cinco de los pacientes con ántrax por inhalación fallecieron; es decir, la tasa de letalidad fue del 45% en ese grupo. Los casos se produjeron en los habitantes de siete estados a lo largo de la costa este (Connecticut, Florida, Maryland, Nueva Jersey, Nueva York, Pennsylvania y Virginia), con inicios de enfermedad entre el 16 y el 22 de noviembre de 2001 (70).

La primera evidencia de una diseminación clandestina de ántrax sería la aparición de un gran número de pacientes en una ciudad o región, con una enfermedad aguda, similar a la gripe, con una letalidad de 80% o aproximadamente la mitad de las muertes ocurriendo en un período de 24 a 48 horas (70,71).

### CONCLUSIONES

Las infecciones por ántrax en animales herbívoros son un problema de salud en muchas áreas del mundo. El Caribe, Centro y Suramérica están dentro de las regiones que más registran casos de ántrax en animales. La incidencia en humanos se ha incrementado en Haití y es una causa significativa de mortalidad. El control de esta patología en humanos depende del desarrollo de un programa de vacunación animal. En Colombia, en la etnia Wayuú en el Caribe Colombiano se han reportados casos cutáneos leves, que se resuelven solos y el mecanismo de contagio se restringe al contacto con ovinos y caprinos que podrían haber sufrido la enfermedad. Es importante considerar la búsqueda de casos clínicos compatibles con esta infección que conduzcan al diagnóstico e identificación del *Bacillus*. Finalmente, estudios de ecología médica también son importantes para entender los ciclos de infección en nuestro medio.

### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### REFERENCIAS

1. Montville TJ, Dengrove R, De Siano T, Bonnet M, Schaffner DW. Thermal resistance of spores from virulent strains of *Bacillus anthracis* and potential surrogates. *J Food Prot.* 2005;68(11):2362-2366.
2. Giorno R, Bozue J, Cote C, Wenzel T, Krishna SM, Mallozzi M, *et al.* Morphogenesis of the *Bacillus anthracis* spore. *J Bacteriol.* 2007;189(3):691-705.
3. Hugh-Jones M, Blackburn J. The ecology of *Bacillus anthracis*. *Mol Aspects Med.* 2009; 30(6):356-367.
4. Martin GJ, Friedlander AM. *Bacillus anthracis* (Anthrax). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Ed 7. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2010; 2:2715-2725.
5. Van Tongeren SP, Roest HIJ, Degener JE, Harmsen HJM. *Bacillus anthracis*-like bacteria and their *B. Cereus* group members in a microbial community within the international space station: A Challenge for rapid and easy molecular detection of virulent *B. anthracis*. *PLoS ONE.* 2014;9(6): e98871. DOI:10. 1371/journal.pone.0098871.
6. World Health Organization (WHO). Library cataloguing in publication data. Anthrax in humans and animals. 2008 4<sup>th</sup>Ed.
7. Leendertz F, Ellerbrok H, Boesch C, Couacy HE, Mätz RK, Hakenbeck R, *et al.* Anthrax kills wild chimpanzees in a tropical rainforest. *Nature.*2004; 430(6998):451-452.
8. Leendertz F, Yumlu S, Pauli G, Boesch C, Couacy HE, Vigilant L, *et al.* A new *Bacillus anthracis* found in wild chimpanzees and a gorilla from West and Central Africa. *PLoS Pathog.*2006;2(1):e8.

9. Good K, Houser A, Arntzen L, Turnbull P. Naturally acquired anthrax antibodies in a cheetah (*Acinonyx jubatus*) in Botswana. *J Wildl Dis.* 2008; 44(3):721-723.
10. Saggese MD, Nosedá RP, Uhart MM, Deem LS, Ferreyra H, Romano CN, *et al.* First detection of *Bacillus anthracis* in feces of free-ranging raptors from central Argentina. *J Wildl Dis.* 2007;43(1):136-141.
11. Hoffmaster AR, Meyer RF, Bowen MD, Marston CK, Weyant RS, Thurman K, *et al.* Evaluation and validation of a real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis*. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(10):1178-1182.
12. Henderson I, Duggleby J, Turnbull C. Differentiation of *Bacillus anthracis* from other *Bacillus cereus* group bacteria with the PCR. *Int J Syst Bacteriol.* 1994;44: 99-105.
13. Helgason E, Okstad OA, Caugant DA, Johansen HA, Fouet A, Mock M, *et al.* *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis* - one species on the basis of the genetic evidence. *Appl Environ Microbiol.* 2000; 66:2627-2630.
14. Center for Food Security & Public Health (CFSPH). Institute for International Cooperation in Animal Biologics (IICAB). Anthrax. 1-9. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/antrax.pdf>.
15. Thapa NK, Wangdi TK, Dorji T, Dorjee MJ, Marston ChK, Hoffmaster AR. Investigation and control of anthrax outbreak at the human–animal interface, Bhutan, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1524-1526.
16. Yamage MA. Retrospective study on the epidemiology of anthrax, foot and mouth disease, haemorrhagic septicaemia, peste des Petits ruminants and rabies in Bangladesh, 2010-2012. *PLoS ONE.* 2014; 9(8): e104435. doi:10.1371/journal.pone.0104435.
17. Nirmal KT, Karma WT, Tshering DM, Jambay D, Chung KM, Hoffmaster AR. Investigation and Control of Anthrax Outbreak at the Human–Animal Interface, Bhutan, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2014 20(9):1524–1526.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en: <http://www.ecdc>.
19. Ringertz SH, Hoiby EA, Jensenius M, Maehlen J, Caugant DA, Myklebust A, *et al.* Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet.* 2000; 356(9241):1574-1575.
20. Berger T, Kassirer M, Aran AA. Injectional anthrax - new presentation of an old disease. *Euro Surveill.* 2014;19(32):pii=20877. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20877>.
21. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Human anthrax associated with an epizootic among livestock-North Dakota, 2000. *MMWR* 2001;50(32):677-680.
22. Peck R, Fitzgerald D. Cutaneous anthrax in the artibonite Valley of Haiti: 1992-2002. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77(5): 806-811.
23. Nosedá R, Álvarez PR, Vázquez P, Combessies G, Seoane J, Pazos SBJ. Programa de alerta y respuesta ante epidemia de ocurrencia natural, accidental o deliberada de *Bacillus anthracis*, Azul, Provincia de Buenos Aires Argentina, Vol XXIII No, 228 Octubre 2006.
24. Cabezas C, Suárez V, Vargas J, Silvia HB, Mostorino ER, Morales de SGS *et al.* El ántrax: Un problema de salud pública vigente. Ministerio de Salud del Perú documento técnico No 6, 2005.

25. Blackburn J, McNyset K, Curtis A, Martin E, Jones H. Modeling the geographic distribution of *Bacillus anthracis*, the causative agent of anthrax disease, for the contiguous United States using predictive ecologic niche modeling. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77(6): 1103-1110.
26. Biswas PK, Islam MZ, Shil SK, Chakraborty RK, Ahmed SS, Christensen JP. Risk factors associated with anthrax in cattle on smallholdings. *Epidemiol Infect.* 2012; 140: 1888-1895.
27. Chakraborty A, Khan SU, Hasnat MA, Parveen S, Islam MS, Mikolon A, *et al.* Anthrax outbreaks in Bangladesh, 2009–2010. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86: 703-710.
28. Ray TK, Hutin YJ, Murhekar MV Cutaneous anthrax, West Bengal, India, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 497-499.
29. Davies JC. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Cent Afr J Med.* 1982;28:291-298.
30. Doganay M, Metan G. Human anthrax in Turkey from 1990 to 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009;9(2):131-140.
31. Ministerio de la Protección Social, República de Colombia. Dirección General de Salud Pública Estudio de brote de carbunco cutáneo la Guajira 2010.
32. Informe epidemiológico mensual. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Informe%20epidemiol%C3%B3gico%20carbunco%20final.pdf>.
33. Pannucci J, Okinaka T, Sabin R, Kuske R. *Bacillus anthracis* pXO1 plasmid sequence conservation among closely related bacterial species. *J Bacteriol.* 2002; 184(1): 134-141.
34. Drum CL, Yan SZ, Bard J, Shen YQ, Lu D, Soelaiman S, *et al.* Structural basis for the activation of anthrax Adenylyl Cyclase exotoxin by calmodulin. *Nature.* 2002; 415: 396-402.
35. Khan MA, Gallo RM, Brutkiewicz RR. Anthrax lethal toxin impairs CD1d-mediated antigen presentation by targeting the ERK1/2 MAPK pathway. *Infect Immun.* 2010; 78(5):1859–1863.
36. Bonuccelli G, Sotgia F, Frank PG, Williams TM, de Almeida CJ, Tanowitz HB, *et al.* ATR/TEM8 is highly expressed in epithelial cells lining *Bacillus anthracis* three sites of entry: implications for the pathogenesis of anthrax. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005; 288: 1402-1410.
37. Santelli E, Bankston L, Leppla S, Liddington R. Crystal structure of a complex between anthrax toxin and its host cell receptor. *Nature.* 2004; 430(7002):905-908.
38. Prince AS. The host response to anthrax lethal toxin: Unexpected observations. *J Clin Invest.* 2003; 112(5): 656-658.
39. Lacy D, Wigelsworth D, Melnyk R, Harrison S, Collier R. Structure of heptameric protective antigen bound to an anthrax toxin receptor: a role for receptor in pH-dependent pore formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(36):13147-13151.
40. AbshireTG, Brown JE, Ezzell JW. Production and validation of the use of gamma phage for identification of *Bacillus anthracis*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(9):4780-4788.
41. Keim P, Klevytska AM, Price LB, Schupp JM, Zinser G, Smith KL, *et al.* Molecular diversity in *Bacillus anthracis*. *J Appl Microbiol.* 1999;87(2):215-217.

42. Ray TK, Hutin YJ, Murhekar MV. Cutaneous anthrax, West Bengal, India, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 497-499.
43. Food and Drug Administration (FDA). Doxycycline and penicillin G procaine administration for inhalational anthrax (post-exposure). *Fed Reg.* 2001; 2;66(213):55679-55682.
44. Kammanadiminti S, Patnaikuni RK, Comer J, Meister G, Sinclair C, Kodihalli S. Combination therapy with antibiotics and anthrax immune globulin intravenous (AIGIV) is potentially more effective than antibiotics alone in rabbit model of inhalational anthrax. *PLoS ONE.* 2014; 9(9): e106393.
45. Cavallo JD, Ramisse F, Girardet M, Vaissaire J, Mock M, Hernandez E. Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of *Bacillus anthracis* isolated in France between 1994 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(7):2307-2309.
46. Agren J, Finn M, Bengtsson B, Segerman B. Microevolution during an anthrax outbreak leading to clonal heterogeneity and penicillin resistance. *PLoS ONE.* 2014; 9(2): e89112. doi:10.1371/journal.pone.0089112.
47. Tessier J, Green C, Padgett D, Zhao W, Schwartz L, Hughes M, et al. Contributions of histamine, prostanoids, and neurokinins to edema elicited by edema toxin from *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 2007;75(4):1895-1903.
48. Jenkins A, Cote C, Twenhafel N, Merkel T, Bozue J, Welkos S. Role of purine biosynthesis in *Bacillus anthracis* pathogenesis and virulence. *Infect. Immun.* 2011;79:153-166.
49. Ascough S, Ingram RJ, Chu KK, Reynolds CJ, Musson JA, Doganay M, et al. Anthrax lethal factor as an immune target in humans and transgenic mice and the impact of HLA polymorphism on CD4+ T cell immunity. *PLoS Pathog.* 2014;10(5): e1004085.
50. Kanafani ZA, Ghossain A, Sharara AI, Hatem JM, Kanj SS. Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: Clinical manifestations and surgical findings. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):520-525.
51. Sirisanthana T, Brown AE. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(7):649-651.
52. Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, Tauxe RV, Sobel J. Gastrointestinal anthrax: review of the literature. *Arch Intern Med.* 2003; 163(20):2527-2531.
53. Dewan PK, Fry AM, Laserson KF, Tierney BC, Conrad P, Quinn CP, et al. Inhalational anthrax outbreak among postal workers, Washington, DC, 2001. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(10):1066-1072.
54. Doganay M, Metan G, Alp E. A review of cutaneous anthrax and its outcome. *J Infect Public Health.* 2010; 3:98-105 10.1016/j.jiph.2010.07.004.
55. Toth DJA, Gundlapalli AV, Schell WA, Bulmahn K, Walton TE, Woods CW, et al. Quantitative models of the dose-response and time course of inhalational anthrax in humans. *PLoS Pathog.* 2013; 9(8): e1003555.
56. Coleman ME, Thran B, Morse SS, Hugh JM, Massulik S. Inhalation anthrax: dose response and risk analysis. *Biosecur Bioterror.* 2008;6(2):147-160.
57. Okinaka RT, Cloud K, Hampton O, Hoffmaster AR, Hill KK, Keim P, et al. Sequence and organization of pXO1, the large *Bacillus anthracis* plasmid harbouring the anthrax toxin genes. *J. Bacteriol.* 1999; 181: 6509-6515.

58. Skottman T, Piiparinen H, Hyytiäinen H, Myllys V, Skurnik M, Nikkari S. Simultaneous real-time PCR detection of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(3):207-211.
59. Sohni Y, Kanjilal S, Kapur V. Performance evaluation of five commercial real-time PCR reagent systems using TaqMan assays for *B. anthracis* detection. *Clin Biochem*. 2008;41(7):640-644.
60. Kim W, Kim JY, Cho SL, Nam SW, Shin JW, Kim YS, *et al.* Glycosyltransferase: A specific marker for the discrimination of *Bacillus anthracis* from the *Bacillus cereus* group. *J Med Microbiol*. 2008;57(3):279-286.
61. Gierczyński R, Zasada AA, Raddadi N, Merabishvili M, Daffonchio D, Rastawicki W, *et al.* Specific *Bacillus anthracis* identification by a plcR-targeted restriction site insertion-PCR (RSI-PCR) assay. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;272(1):55-59.
62. Kenefic LJ, Beaudry J, Trim C, Daly R, Parmar R, Zanecki S, *et al.* High-resolution genotyping of *Bacillus anthracis* outbreak strains using four highly mutable single nucleotide repeat markers. *Lett Appl Microbiol*. 2008;46(5):600-603.
63. Jończyk-Matysiak E, Kłak M, Weber-Dńbrowska B, Borysowski J, Górski A. Possible use of bacteriophages active against *Bacillus anthracis* and other *B. cereus* group members in the face of a bioterrorism threat. *Biomed Res Int*. 2014;2014:735413. doi: 10.1155/2014/735413.
64. Habrun B, Racic I, Kompes G, Spicic S, Benic M, Mihaljevic Z, *et al.* The antimicrobial susceptibility and virulence factors of *Bacillus anthracis* strains isolated in Croatia, *Veterinarni Medicina*. 2011; 56(1) 22-27.
65. Grundmann O. The current state of bioterrorist attack surveillance and preparedness in the US review. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7 177-187.
66. Kummerfeldt CE. Raxibacumab: Potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infect Drug Resist*. 2014;(7):101-109.
67. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen *et al.* Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*. 2002;287(17):2236-225.
68. Niu MT, Ball R, Woo EJ, Burwen DR, Knippen M, Braun MM. Adverse events after anthrax vaccination reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1990-2007. *Vaccine*. 2009;27(2):290-297.
69. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Sheloko A, *et al.* The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*. 1994;266(5188):1202-1208.
70. Brookmeyer R, Blades N, Hugh-Jones M, Henderson DA. The statistical analysis of truncated data: application to the Sverdlovsk anthrax outbreak. *Biostatistics*. 2001;2(2):233-247.
71. Bouzianas DG. Medical countermeasures to protect humans from anthrax bioterrorism. *Trends Microbiol*. 2009; 17(11):522-528.
72. Price PN, Sohn MD, Lacomme KS, McWilliams JA. Framework for evaluating anthrax risk in buildings. *Environ Sci Technol*. 2009; 43(6):1783-17178.