

VI. Bioterrorismo

6.1 Respuesta a la "Amenaza del Ántrax"

El Dr. Richard Kellog, se refirió a la amenaza reciente del ántrax como la oportunidad para probar la capacidad de respuesta en los diferentes países y la necesidad de desarrollar planes de emergencia como respuesta a esa amenaza. En los Estados Unidos se ha creado recientemente la *Red de Respuesta Laboratorial al Bioterrorismo (LRN)*¹ como un sistema de niveles múltiples diseñado para unir laboratorios de salud pública locales y estatales con laboratorios clínicos, militares, veterinarios, agrícolas y de evaluación de agua y alimentos.

La LRN opera como una red de laboratorios (niveles de laboratorios designados **A**: laboratorios de hospitales, **B**: laboratorios estatales de salud, **C**: laboratorio CDC, **D**: laboratorio CDC y Fuerzas Armadas) con niveles progresivamente estrictos de seguridad, contención y destreza técnica necesarios para realizar las funciones de descarte, diagnóstico y de referencia requeridos para la identificación del presunto agente. El acceso a la red le proporciona a todos los laboratorios de salud pública los medios para aceptar y transferir especímenes a las instalaciones adecuadas donde se pueden realizar pruebas definitivas. Esto facilita una temprana detección e identificación de materiales sospechosos a partir del laboratorio clínico local, el cual es posteriormente apoyado para una rápida determinación a nivel presuntivo y confirmatorio en laboratorios estatales y grandes laboratorios metropolitanos de salud pública. Una posterior caracterización definitiva o una determinación altamente especializada es suministrada por el CDC que actúa como el laboratorio nacional de salud pública de referencia para agentes que representan una gran amenaza. El LRN consiste en más de 100 laboratorios de salud pública con capacidad avanzada. A fin de mantener la continuidad de la red, los respectivos Directores de Laboratorio de Salud Pública Estatales actúan como nodo de notificación asignado para mantener la integridad operacional a nivel local, al mismo tiempo que se comunican apropiadamente con el CDC y la Oficina Federal de Investigaciones².

Todos los ensayos de biodetección y reactivos utilizados en el LRN están destinados a la vigilancia de salud pública y a las necesidades para responder a la emergencia de salud pública, biodefensa civil y los intereses de la seguridad nacional. Estos reactivos no son fabricados para distribución comercial ni suministrados para uso con propósitos de investigación, apoyo al diagnóstico clínico, o para iniciar una intervención médica sin confirmación de la identificación basada en el laboratorio por otro producto o procedimiento diagnóstico médicamente establecido.

Como ejemplo, se describió a continuación la conducta ante presuntos pacientes con síntomas compatibles con ántrax

Signos y síntomas de la infección con ántrax

Ántrax por inhalación: Un breve prodromo similar a una enfermedad respiratoria viral seguida por el desarrollo de hipoxia y disnea, con evidencia radiográfica de ampliación mediastinal. Esta forma, la más letal de ántrax, resulta de la inspiración de 8.000 - 40.000 esporas de *B. anthracis*. La incubación del ántrax por inhalación entre los humanos no es clara, pero se reporta que está entre 1 y 7 días y posiblemente hasta 60 días. Los factores del huésped, la dosis de exposición y la quimioprofilaxis pueden desempeñar un rol. Los síntomas iniciales incluyen dolor de garganta, fiebre leve, dolor muscular y malestar. Esto puede progresar hacia una falla respiratoria y shock. Con frecuencia, se desarrolla meningitis. Las estimaciones caso-letalidad para el ántrax por inhalación están basadas en información incompleta considerando las poblaciones expuestas y la poblaciones infectadas en las pocas series de casos y estudios que se han publicado. Sin embargo, la tasa caso-mortalidad es extremadamente alta aún con todo el posible cuidado de apoyo incluyendo los antibióticos apropiados. Los registros de ántrax por inhalación adquiridos industrialmente en el Reino Unido antes de que los antibióticos estuviesen disponibles revelan que el 97% de los casos eran fatales. Con el tratamiento con antibióticos, se estima que la tasa de mortalidad es al menos de 75%. No se conocen las estimaciones del impacto de la demora en la profilaxis post-exposición o tratamiento a la supervivencia. Se ha sugerido que cada día de retraso en iniciar el tratamiento puede aumentar significativamente la morbilidad y mortalidad de la infección con ántrax.

¹ Laboratory Response Network

² Federal Bureau Investigation

Ántrax gastrointestinal: Malestar abdominal severo seguido por fiebre y signos de septicemia. Esta forma de ántrax se contrae usualmente por el consumo de carne contaminada cruda o semicocida y se considera que tiene un período de incubación de 1-7 días. Las formas nasofaríngea y abdominal de la enfermedad se han descrito en esta categoría. El involucramiento de la faringe se caracteriza habitualmente por lesiones en la base de la lengua, dolor de garganta, disfagia, fiebre y linfadenopatía regional. La inflamación del intestino inferior causa usualmente náusea, pérdida de apetito, vómitos y fiebre seguidos por dolor abdominal, vómitos y diarrea sanguinolentos. Se estima que la tasa de mortalidad está entre 25-60% y el efecto de un tratamiento antibiótico temprano sobre la tasa de mortalidad de los casos no está definida.

Ántrax cutáneo: Una lesión cutánea evoluciona desde una pápula, pasando por un estado vesicular, a una escara negra y deprimida. Este es el tipo de infección natural que ocurre más frecuentemente (>95%) y se produce habitualmente después del contacto de la piel con carne contaminada, lana o cuero de animales infectados. El período de incubación va de 1-12 días. La infección de la piel empieza como una pequeña pápula, progresa a una vesícula en 1-2 días seguida por una úlcera necrótica. La lesión es generalmente indolora pero los pacientes pueden tener fiebre, malestar, dolor de cabeza y linfadenopatía regional. La tasa de letalidad de los casos de ántrax cutáneo es 20% y 1 % con y sin tratamiento antibiótico respectivamente.

Acciones ante un caso presuntivo

- ? Notificar a las autoridades de salud pública estatales de modo que puedan iniciar una investigación epidemiológica.
- ? Confirmar el diagnóstico obteniendo los especímenes de laboratorio apropiados basándose en la forma clínica del ántrax que se sospecha (por inhalación, gastrointestinal y cutáneo).
 - o Ántrax por inhalación: sangre, LCR (sí hay signos meníngeos), radiografía de tórax
 - o Ántrax gastrointestinal: sangre
 - o Ántrax cutáneo: fluido y sangre vesicular

La evaluación de una posible infección con ántrax para individuos no conectados con el incidente de ántrax ocurrido en Miami, Florida, debió realizarse a través de pruebas estándares de laboratorio siguiendo las instrucciones clínicas Nivel A de la Red de Respuesta Laboratorial (LRN) para descartar y pruebas presuntivas (<http://www.bt.cdc.gov>). Los criterios de diagnóstico laboratorial fueron presuntivos y confirmatorios.

Criterios presuntivos de identificación (Laboratorio LRN de Nivel A)

1. De muestras clínicas como sangre, LCR o material de lesión cutánea (fluido vesicular): bastones Gram-positivos encapsulados
2. De crecimiento en ágar con sangre de oveja: bastones grandes Gram- positivos
3. Inmóviles
4. No hemolíticos en ágar con sangre de oveja

Los criterios adicionales para laboratorio LRN de nivel B, para confirmación del *B. anthracis* están disponibles a través de los Laboratorios de Salud Pública del Estado e incluyen:

Criterios de confirmación para identificación de B. anthracis (laboratorio LRN de nivel B)

5. Producción de cápsulas (visualización de cápsulas) y
6. Lisis por fagos gamma, o
7. Ensayos de anticuerpos por fluorescencia directa (AFD)

Las pruebas rápidas de tamizaje, como secuencias de ácidos nucleicos y detección de antígenos que pueden ser realizados directamente en especímenes clínicos y muestras ambientales están disponibles para uso restringido en laboratorios LRN de nivel B y C. Considerando el rol del personal de laboratorio en el diagnóstico, la información que deben recibir es de gran importancia.

Información sobre ántrax para personal de laboratorio

Estas instrucciones proporcionan información básica y son una guía para personal de laboratorio clínico en el reconocimiento del *Bacillus anthracis* en un espécimen clínico. No fueron elaboradas con la intención de proporcionar entrenamiento para la identificación laboratorial del *B. anthracis*. El personal

de laboratorio clínico será probablemente el primero en realizar las pruebas preliminares en especímenes clínicos de pacientes que pueden haber sido expuestos al organismo en forma intencional y desempeñarán un papel crítico en la facilitación de una rápida identificación de *B. anthracis*. La confirmación de laboratorio del *B. anthracis* debe ser realizada en el Laboratorio Estatal de Salud Pública.

Cualquier aislado sospechoso de ser *B. anthracis* debe ser informado al Laboratorio Estatal de Salud Pública INMEDIATAMENTE. El Laboratorio Estatal de Salud Pública está disponible para consultas o pruebas 24 horas al día y puede ser contactado a través del número de emergencia del Departamento de Epidemiología Sanitaria de Enfermedades Transmisibles. Luego de una consulta apropiada con el Laboratorio Estatal de Salud Pública con relación a un aislado sospechoso de ser *B. anthracis*, la comunicación debe ser establecida con la oficina local de la Oficina Federal de Investigaciones para su posible participación.

Manejo de especímenes de laboratorio (posible *B. anthracis*)

El riesgo para el personal de laboratorio que maneja especímenes de laboratorio clínico con *B. anthracis* es bajo, pero es importante minimizar las posibles exposiciones del personal así como prevenir la contaminación en el laboratorio. Las prácticas estándares de laboratorio son suficientes. Si se sospecha la presencia del *B. anthracis*, se deben seguir estas precauciones:

- Use guantes y gorros protectores cuando maneja especímenes clínicos
- Lávese inmediatamente con agua y jabón si hay un contacto directo con una espécimen clínico o de laboratorio
- Evite las salpicaduras o la creación de aerosoles
- Realice las pruebas de laboratorio en una cámara de flujo laminar de clase II certificada anualmente; si eso no es posible, use lentes y máscaras protectoras estándar de laboratorio
- Los cultivos de sangre deben mantenerse en un sistema cerrado (botellas de cultivo de sangre)
- Mantenga cerradas las placas de cultivo siempre; minimice la exposición cuando extrae los especímenes para las pruebas
- Trabaje en una superficie lisa que puede ser limpiada fácilmente y límpiela regularmente con hipoclorito

Si el material de un espécimen clínico o de laboratorio se derrama sobre o salpica al personal de laboratorio las acciones a realizar son las siguientes:

- Remueva la ropa externa cuidadosamente mientras está todavía en el laboratorio y colóquela en una bolsa plástica etiquetada.
- Retire el resto de la ropa en el vestuario y colóquela en una bolsa plástica, etiquetada.
- Báñese cuidadosamente con agua y jabón en el vestuario.
- Informe a su supervisor y médico.

Si se produce una exposición a materiales punzantes o con filo contaminado se debe :

- Seguir los procedimientos estándares de información para exposiciones de este tipo.
- Irrigar cuidadosamente el sitio con agua y jabón y aplique una solución desinfectante como solución al 0,5% de hipoclorito. No frote el área
- Inicie rápidamente profilaxis para ántrax cutáneo
- El tratamiento recomendado para exposición cutánea: es profilaxis con Ciprofloxacina, 500 mg por día, por vía oral dos veces por día durante 14 días o Doxiciclina, 100 mg, vía oral dos veces por día durante 14 días.
- Notifique al Departamento Estatal de Salud y al Laboratorio Estatal de Salud Pública

Rol del laboratorio clínico

- ? Realizar las pruebas de laboratorio para una identificación presuntiva de *B. anthracis*
- ? Sospechar que el agente etiológico podría ser *B. anthracis* cuando el cuadro clínico (proporcionado por el clínico) es de una enfermedad respiratoria rápidamente progresiva de causa desconocida en una persona previamente sana.
- ? Referir cualquier aislado sospechoso de inmediato al departamento y laboratorio estatal de salud pública.

Identificación presuntiva de *Bacillus anthracis*

- ? Extendidos directos de especímenes clínicos
 - o Bastones anchos encapsulados en cadenas cortas, 2-4 células. La coloración de Gram puede mostrar zonas claras (cápsulas) alrededor de los bastones. Una coloración con tinta de India puede ser usada para visualizar posteriormente la cápsula microscópicamente.
 - o *B. anthracis* no estará presente habitualmente en especímenes clínicos hasta que el curso de la enfermedad esté muy avanzado.
- ? Extendidos de ágar sangre de oveja u otro medio nutriente de rutina
 - o Bastones anchos no encapsulados en cadenas largas
 - o Cuando crecen en un ágar nutriente en presencia de 5% de CO₂ u otro medio basal suplementado con 0,8% de bicarbonato de sodio, las cepas virulentas producirán bastones fuertemente encapsulados (Nota: este procedimiento es realizado en laboratorios de Nivel B).

Morfología por coloración de Gram de *B. Anthracis*

- ? Bastón ancho, Gram-positivo: 1-1,5 x 3-5 ?
- ? Esporas ovales, centrales a subterminales: 1 x 1,5 ? sin hinchazón significativa de la célula
- ? Las esporas **no** están presentes usualmente en especímenes clínicos a menos que estén expuestos a O₂ atmosférico.

Características de las Colonias de *B. Anthracis*

- ? El *Bacillus anthracis* puede ser aislado primariamente de sangre, esputo, LCR, fluido vesicular o escara y heces (sí es ántrax gastrointestinal).
- ? Después de la incubación en una placa de ágar sangre por 15-24 horas a 35-37°C, colonias bien aisladas de 2-5 mm en diámetro; las áreas fuertemente inoculadas pueden mostrar crecimiento en 6-8 horas
- ? Colonias gris-blanquecinas, planas o ligeramente convexas, son irregularmente redondas con bordes ligeramente ondulados y tienen la apariencia de "vidrio molido"
- ? Frecuentemente tienen protusiones en forma de coma en los bordes de la colonia (colonias con "cabeza de medusa")
- ? Consistencia: cuando se toca con el ansa, el crecimiento se levantará como clara de huevo batida.
- ? No hemolíticas. Una hemólisis débil puede ser observada debajo de las áreas de crecimiento confluyente en cultivos viejos y no se deben confundir con una hemólisis ? real.
- ? No crecerán en ágar MacConkey
- ? Inmóviles

Clave de identificación presuntiva de *Bacillus anthracis*

- ? No hemolítico
- ? Inmóvil
- ? Encapsulado (requiere tinta de India para visualizar la cápsula)
- ? Gram-positivo, bastón formador de esporas

Si se sospecha la presencia de *B. Anthracis*

- ? El proveedor local de salud, el representante policial local y los departamentos de salud estatal y local deben ser notificados inmediatamente.
- ? No realice pruebas adicionales una vez que tenga razones para sospechar la presencia de *B. anthracis*. El espécimen debe ser transportado según las instrucciones.
- ? Los laboratorios de Nivel B (Departamento de Salud Estatal) realizarán las siguientes pruebas presuntivas y confirmatorias:
 - o lisis por gamma-fago
 - o detección de cápsula (por AFD)
 - o detección de antígeno polisacárido de la pared celular (por AFD)

Descontaminación

Soluciones utilizadas Soluciones descontaminantes esporicidas efectivos: hipoclorito comercialmente disponible, hipoclorito al 0,5% (una dilución 1:10 de hipoclorito casero).

- ? De superficies y equipos no esterilizables. Las superficies de trabajo deben ser lavadas antes y después del uso con una solución descontaminante esporicida.
- ? Limpie rutinariamente el equipamiento no esterilizable con una solución descontaminante
- ? Instrumentos contaminados (pipetas, agujas, ansas, laminillas). Sumérjalos en una solución descontaminante hasta que se realice el autoclavado.
- ? Derrames accidentales de material que se sepa o se sospeche está contaminado con *B. Anthracis*. Por ejemplo, muestras clínicas frescas, agregue una solución descontaminante dejarlas humedecer por cinco minutos antes de limpiar
- ? Para contaminación de muestras de laboratorio como placas de cultivo o cultivos de sangre, o derrames que ocurren en áreas que están por debajo de la temperatura ambiente: cubrir suavemente el derrame, luego aplicar la solución descontaminante, dejarlas inundadas por una hora antes de limpiar. Cualquier material que se ensució durante la limpieza debe ser autoclavado o incinerado

Desechos

Incinerar o esterilizar al vapor los cultivos, material infectado y material sospechoso

Protocolo de embalaje y transporte

El embalaje y el etiquetado es el mismo para cualquier sustancia sospechosa

- ? Si el espécimen es un polvo seco o material de papel, colóquelo en una bolsa plástica con cierre y colóquelo una etiqueta de riesgo biológico
- ? Si el espécimen es un espécimen clínico, coloque la etiqueta de riesgo biológico en el recipiente del material y envuelva el recipiente con un material absorbente
- ? Coloque la bolsa o el recipiente del espécimen en otro recipiente a prueba de pérdidas con una tapa ajustada marcada riesgo biológico.
- ? Coloque este recipiente en un segundo recipiente a prueba de pérdidas con una tapa ajustada etiquetada "riesgo biológico". El tamaño del segundo recipiente no debe ser mayor al de una lata de pintura de 1 galón.
- ? Para un espécimen clínico, un paquete de hielo (no hielo) debe ser colocado en el segundo recipiente para mantener frío el recipiente
- ? Si el espécimen no es un espécimen clínico, pero es papel o polvo, no se debe incluir el paquete de hielo
- ? Coloque el segundo recipiente en un tercer recipiente a prueba de pérdidas con una tapa ajustada que tenga una etiqueta "riesgo biológico". El tercer recipiente no debe ser más grande que una lata de pintura de cinco galones.
- ? Ambos recipientes deben cumplir con las regulaciones federales y estatales para el transporte de material peligroso y estar etiquetados apropiadamente.

6.2 Proyecto de vigilancia aumentada

La Dra. Tracee A. Treadwell, hizo alusión al proyecto que vienen realizando los departamentos locales y estatales de salud de los Estados Unidos y el Programa de Preparación y Respuesta al Bioterrorismo del CDC. Mencionó asimismo la utilidad de la vigilancia sindrómica para agentes críticos que requieren respuesta rápida.

En lo que hace a los potenciales agentes a ser utilizados contra el bioterrorismo existe un esfuerzo colaborativo entre el CDC, el nivel local y estatal, la medicina comunitaria de emergencia y la Agencia de Proyectos e Investigación Avanzados de Defensa para la implementación de la vigilancia sindrómica de las enfermedades infecciosas emergentes a fin de detectar potenciales acciones bioterroristas; poseer una rápida confirmación y descripción de aquellos brotes o eventos basados en el rumor e identificar brotes de potenciales enfermedades infecciosas que requieran de investigación epidemiológica adicional.

Como objetivo a largo plazo se propone

- ? Promocionar alianzas entre el sector de Salud Pública y colaboradores no tradicionales
- ? Promover el intercambio de información, la vigilancia y preparación a largo plazo para enfrentar el bioterrorismo
- ? Intercambiar datos electrónicamente mediante la utilización de un sistema de información hospitalaria
- ? Evaluar y fortalecer la aplicación de métodos de detección de eventos anormales

La preparación contra el bioterrorismo requiere poner en marcha un Programa de Preparación para Emergencias (PPE). Considerando que estas acciones de bioterrorismo pueden relacionarse con eventos nacionales o internacionales importantes, este PPE estará íntimamente relacionado con el evento en cuestión (Cuadro 11).

Así, a los efectos de programación el evento en sí se divide en un periodo pre-evento; el período del evento y el post evento. Entre las actividades realizadas por el PPE se tiene: entrenamiento y registro de las enfermedades emergentes para situaciones de emergencia; recolección de datos; intercambio electrónico de datos; análisis de datos; seguimiento e investigación; comunicación y retorno de la información y constitución del equipo de apoyo a nivel hospitalario.

En lo referente al entrenamiento y definición de las potenciales enfermedades emergentes a ser vigiladas, estas se identifican con anterioridad al evento. Es decir, primero se realiza un listado de las posibles amenazas, posteriormente se seleccionan sitios centinelas (i) localizados en la cercanía del sitio del evento, (ii) localizados alrededor de los principales centros hoteleros y (iii) alrededor de los hospitales que brindarán atención médica. La participación es voluntaria y para aquellos que decidan participar se les proporciona entrenamiento en la semana anterior a la recolección de datos.

En cuanto a los datos a ser recolectados, se utiliza una planilla especial en la que se especifica que los datos colectados no forman parte de la ficha clínica usual de los pacientes. Posteriormente, estos datos se cargan en una forma electrónica que se encuentra en una página web en la que se indican datos como el sexo, la edad, la fecha, el síndrome etc. A través de Internet se puede de esta forma tener un rápido acceso a los datos que se recogen en diferentes sitios centinelas. Para acceder a los datos se requiere de una clave que es manejada por algunos individuos dentro de ciertos niveles del programa. Sin embargo, como retro-alimentación, cada centro participante recibe cada 24 horas, el resumen de sus datos procesados en ese centro y el recolectado por los otros centros participantes.

El análisis de los datos recolectados permite un monitoreo constante de los datos ingresados y de cualquier síndrome raro que pueda ser registrados. Es un programa que puede detectar día a día cualquier evento anormal que se registre. Para ello utiliza métodos de control de calidad, tablas de 2 x 2 por síndrome y se comparan los datos obtenidos dentro de las 24 horas contra los obtenidos en los días previos. Se compara los datos de la vigilancia obtenidos por dos diferentes líneas de base: datos históricos, recogidos manualmente, acerca de los síndromes, y los datos ingresados electrónicamente en el periodo pre-evento.

Seguimiento e investigación: cualquier síndrome raro detectado mediante el registro hospitalario requiere una posterior investigación y seguimiento a través de los notificados por el hospital. si una situación anormal es detectada mediante el análisis de los datos se explora esa situación mediante la contribución de otros registros hospitalarios y se mantiene un seguimientos muy cercano de la situación.

La comunicación y la retro-alimentación de todos los datos se realizan a través del uso compartido de la información por parte de todos los participantes, informes regulares a cada hospital e informes resumidos a otros posibles interesados (FBI, policía local y estatal, oficina para la preparación de desastre y otros). el programa elabora un informe diario que envía a cada centro (hospital) participante en donde de manera clara y concisa se informa sobre el tipo y número de sucesos registrados en ese hospital y un resumen de

lo registrado en otros hospitales. posibles eventos que podrían haber sido blanco de actos bioterroristas en los Estados Unidos se listan en el Cuadro 11.

Cuadro 11: Eventos plausibles de ser blanco de ataques bioterroristas que se han realizado en los Estados Unidos en los últimos años.

| Año | Fecha | Lugar | Evento |
|-------------|--------------|----------------------|--|
| 1999 | Nov-Dec | Seattle | Reunión Ministerial Organización Mundial de Comercio |
| 2000 | Jul-Agost | Philadelphia | Convención Nacional Republicana |
| 2000 | Agosto | Los Angeles | Convención Nacional Demócrata |
| 2001 | Enero-Feb | Tampa St. Petersburg | Super Bowl- Festival Gasparilla |
| 2002 | Agost-Sept | Phoenix | Serie Mundial |

Por último, la Dra. Tredwell manifestó que para el futuro se deberán modificar algunos aspectos relacionados al programa. Así, se tiene previsto la utilización de datos electrónicos ya disponibles; redefinir los componentes analíticos, como por ejemplo la utilización de métodos más portátiles y manejables; expandir la estrategia del Programa de Preparación para Emergencias a otros escenarios epidemiológicos, como por ejemplo los desastres naturales locales; fortalecer la vigilancia con otros datos relacionados al bioterrorismo, como por ejemplo las llamadas al 911 (N°. de emergencia medica, policial o de incendios); y datos de admisión hospitalaria entre otros.

