

## Actualización en enfermedades infecciosas

Romero-Zamora JL, et al. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2019;31(128):1482-91. ISSN: 1405-0749  
Recibido: 25 febrero 2019  
Aceptado: 29 abril 2019

# LA GUERRA BACTERIOLÓGICA

José Luis Romero Zamora,<sup>1,2,3\*</sup> Josué Esau Romero Ibarra.<sup>4</sup>

## RESUMEN

Desde su primera aparición en los escenarios bélicos, los agentes tóxicos de destrucción masiva han provocado un rechazo generalizado por sus aspectos insidiosos, secuelas a largo plazo y los perniciosos efectos sobre la población civil. El ántrax, la viruela, el botulismo, el gas sarín, el gas mostaza son compuestos bautizados como "la bomba atómica de los pobres", ya que pueden ser difundidos con la tecnología más compleja pero también por la más rudimentaria. Casi todas las armas bacteriológicas están destinadas a ser enviadas por el aire, pero también se pueden activar por otros medios, por ejemplo, colocando un depósito de aerosol en el maletero de un taxi en una ciudad. Otros agentes preocupantes, desde el punto de vista de la guerra biológica (GB) son el cólera, la encefalitis equina, bacterias multidrogo-resistentes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la lista de agen-

tes involucrados en la GB es muy extensa, por lo que en el presente trabajo sólo mencionaremos, de manera breve, a algunos de ellos como: viruela, botulismo, peste o muerte negra, tularemia, fiebre Q, psitacosis, fiebre hemorrágica por filovirus subtipos Ébola-Sudán y Ébola-Zaire y hantavirus. Se considera indispensable hacer énfasis en el conocimiento y la percepción del equipo médico y de la población en general, acerca de los agentes involucrados en la GB y sus serias y reales posibilidades de causar daño. A través del recordatorio y de la educación, los médicos clínicos pueden aumentar su capacidad para servir al paciente individualmente y, además, proteger a la salud pública. La medida de prevención más efectiva se basa en la creación y la preservación de fuertes normas culturales a nivel individual, social y político que prohíben el desarrollo y uso de tales armas biológicas.

## PALABRAS CLAVE

Guerra biológica, armas bacteriológicas, agentes tóxicos, viruela, botulismo, peste, tularemia, fiebre Q, psitacosis, Ébola, hantavirus.

<sup>1</sup>Médico Adscrito Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

<sup>2</sup>Médico Adscrito Servicio de Infectología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

<sup>3</sup>Profesor Titular Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>4</sup>Laboratorio Universitario de Microscopía Electrónica (LUME), Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM), Universidad Nacional Autónoma de México.

\* Correspondencia:

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, C.P. 06720, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México.  
Teléfono: (55) 5228-9917 ext. 2331 / e-mail: jlromeroz@yahoo.com

## ABSTRACT

Since its first appearance in the war scenarios, the toxic agents of mass destruction have provoked a generalized rejection for its insidious aspects, long-term consequences and the pernicious effects on the civilian population. Anthrax, smallpox, botulism, sarin gas, mustard gas are compounds baptized as the "atomic bomb of the poor", since they can be spread with the most complex technology but also by the most rudimentary. Almost all bacteriological weapons are destined to be sent by air; but they can also be active by other means, for example, by placing an aerosol can in the truck of a taxi in a city. Other worrisome agents, from the point of view of biological warfare (BW), are cholera, equine encephalitis and multidrug-resistant bacteria. According to the World Health Organization (WHO) the list of agents in-

involved in biological warfare is very extensive, so in this work we will only mention; briefly, to some of them as: smallpox, botulism, plague or black death, tularemia, Q fever, psittacosis, hemorrhagic fever by filovirus subtypes Ebola-Sudan and Ebola-Zaire and the hantavirus. It's considered essential to emphasize the knowledge and perception of the medical group and the general public, about the agents involved in BW and their serious and real possibilities of causing harm. Through reminders and education, clinicians can increase their capacity to serve the patient individually and also protect public health. The most effective prevention measure is based on the creation and preservation of strong cultural norms at the individual, social and political level that prohibit the development and use of such biological weapons.

### KEY WORDS

Biological warfare, bacteriological weapons, toxic agents, smallpox, botulism, plague, tularemia, Q fever, psittacosis, Ebola, hantavirus.

## INTRODUCCIÓN

Desde su primera aparición en los escenarios bélicos, los agentes tóxicos de destrucción masiva han provocado un rechazo generalizado por sus aspectos insidiosos, secuelas a largo plazo y los perniciosos efectos sobre la población civil. Por mencionar algunos: los hititas podrían haber producido el primer ejemplo documentado de guerra biológica (GB) enviando carneros enfermos (posiblemente con tularemia) a sus enemigos para debilitarlos.

En el siglo IV a.C. el historiador griego Heterodoto relata que los arqueros escitas solían infectar sus flechas sumergiéndolas

en sangre y cadáveres en descomposición (conocimientos actuales los relacionan con cepas de *Clostridium* sp.). En la ciudad The Dalles, en Oregon Estados Unidos, en 1984 se reportó que 751 personas padecieron de gastroenteritis después de haber comido ensalada en varios restaurantes, suceso que había sido provocado por los seguidores del líder religioso Bhagwan Shree Rajneesh, al diseminar a *Salmonella* sp. cultivada en un laboratorio casero. Casi una década después, el 20 de marzo de 1995, un artefacto destapado en el metro de Tokio por militantes de la secta de la Verdad Suprema sería igual de letal que una explosión de pólvora, las víctimas presentaron pérdida del conocimiento, vomito, convulsiones, epistaxis y salida de espuma por la boca, ese atentado con gas sarin dejó un balance de 12 muertos y 5 500 afectados.<sup>1-4</sup>

### Condenas documentadas respecto al uso de armas bacteriológicas:<sup>1-4</sup>

130 a. C.	El Foro Romano reprueba públicamente el empleo de gases tóxicos en las campañas contra los aristónicos.
1675 d. C.	El Convenio de Estrasburgo, firmado por Francia y Alemania, prohíbe el uso de "bombas cargadas de veneno".
1899 d. C.	En la Convención de La Haya del 29 de julio, las naciones europeas renunciaron al "empleo de proyectiles que tengan como objetivo dispersar gases tóxicos y asfixiantes".
1925 d. C.	En Ginebra se firma el Protocolo Internacional sobre la prohibición del uso en la guerra de gases asfixiantes, tóxicos o similares y de medios bacteriológicos.
1972 d. C.	El 10 de abril se firma la Convención para la prohibición del desarrollo, producción y almacenamiento de armas bacteriológicas y toxicas, y sobre su destrucción.

El ántrax, la viruela, el botulismo, el gas sarín, el gas mostaza son compuestos bautizados como “la bomba atómica de los pobres” pues, si bien pueden ser difundidas con la tecnología más compleja, también se pueden diseminar a través de las técnicas más rudimentarias.

Casi todas las armas bacteriológicas están destinadas a ser enviadas por el aire, pero también se pueden activar por otros medios, por ejemplo, colocando un depósito de aerosol en el maletero de un taxi en una ciudad. Otros agentes preocupantes, desde el punto de vista de la GB son el cólera y la encefalitis equina, los hongos y las bacterias multi-drogo-resistentes; no obstante, estos tan sólo son algunos ejemplos, ya que experimentos con animales muestran que las enfermedades con efectos similares al Ébola —tales como las fiebres del Rift Valley, de Lassa, hemorrágica Boliviana, hemorrágica del Congo-Crimea y el virus de Marburgo— también pueden ser dispersados mediante aerosoles.

La lista de agentes involucrados en la GB es muy extensa, por lo que en el presente trabajo sólo mencionaremos de manera breve a algunos de ellos.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización para la Prohibición de Armas Químicas (OPAQ) señalan que el arsenal existente incluye por lo menos 67 agentes biológicos y químicos.<sup>5</sup>

## VIRUELA

Aún cuando la viruela fue erradicada en el mundo hace seis o siete décadas, su potencial para usarla como arma biológica ha traído de nuevo a esta enfermedad viral al foco de la atención. Se trata de una enfermedad muy resistente a los agentes desinfectantes y a modificaciones físico-químicas del ambiente.<sup>1-6</sup>

Después de un periodo de incubación de siete a 17 días, las víctimas de la viruela desarrollan pródromos febriles de uno a tres días, seguido por la aparición de la erupción característica. Esta erupción es maculo-papular, se manifiesta de manera prominente en cara y extremidades. Las lesiones individuales progresan a vesículas y pústulas a lo largo de varios días. A diferencia de la

varicela, todas las lesiones se encuentran típicamente en la misma etapa de evolución.<sup>1-6</sup>



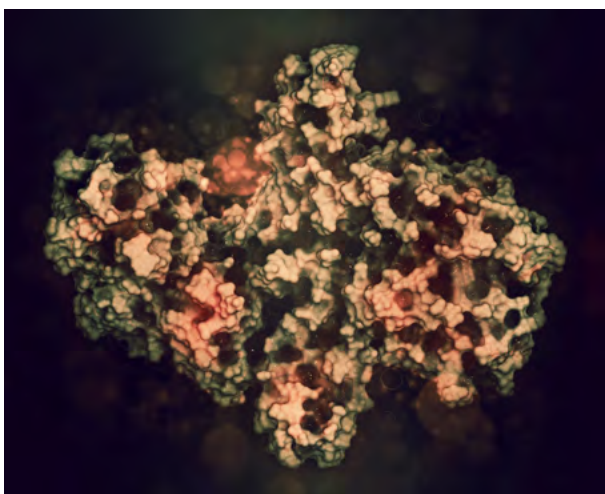
## TOXINA DEL BOTULISMO

*Clostridium botulinum*, es un bacilo gram positivo, anaeróbico, productor de esporas, que produce la toxina del botulismo, la cual es bien conocida por su papel en la intoxicación alimentaria epidémica. En 1895, Emile Van Ermengem fue el primero en observar que una toxina extracelular, y no la bacteria por sí misma, producía la enfermedad; llamó al organismo *Bacillus botulinum* por *botulus*, palabra derivada del latín que significa “salchicha”.<sup>6-9</sup>

Desde el punto de vista terapéutico, la toxina del botulismo se utiliza para producir debilidad muscular de larga duración y aliviar torticolis cervical, estrabismo y otros trastornos. La potencia de la toxina hace de esta sustancia la más tóxica que se conoce. Si se distribuye de manera adecuada, un gramo de la toxina podría matar a un millón de personas. A causa de esta extraordinaria potencia y su fácil producción, es inevitable el uso de la toxina del botulismo como arma biológica.<sup>1-16</sup>

La toxina *botulinum* es una proteína (Figura 1) que consiste de un par de cadenas —una pesada y otra ligera— con un puente disulfuro entre ambas. La toxina no es capaz de penetrar la piel, de tal modo se requiere que la exposición sea a través de una superficie mucosa o de una herida. La cadena ligera (que consiste en una endopeptidasa dependiente de zinc) es farmacológicamente activa y responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los tóxicos. La cadena pesada facilita la endocitosis de la toxina dentro de la célula. Existen siete tipos antigénicos diferentes de la toxina botulínica (a las que se les asignan letras desde la A hasta la G). Guiada por la cadena pesada, la toxina penetra a una neurona en el sistema nervioso periférico.<sup>7-16</sup>

Existen cuatro síndromes clínicos principales de botulismo (Tabla 1) que son idénticos en esencia, independientemente del tipo antigénico, aunque puede variar el tiempo de presentación. Las formas de botulismo intestinal (tanto infantil como en el adulto), de heridas y la



**Figura 1.** Proteína neurotóxica de la toxina botulínica producida por *Clostridium botulinum*.

transportada por alimentos ocurren de manera natural; mientras que la forma por inhalación no existía sino hasta que sobrevino el armamento biológico. Las dos clases de botulismo que se pueden emplear como armamento por inhalación y/o alimentos son de inquietud particular.

#### Botulismo intestinal

El botulismo intestinal comprende la ingestión de esporas o de la bacteria viva, y el aparato gastrointestinal se coloniza con *C. botulinum* debido a un trastorno inmunitario intrínseco. En el botulismo intestinal tipo lactante, la superficie de la mucosa del intestino es susceptible de colonización por factores como acidez disminuida del estómago y ausencia de bilis y ácidos, que son barreras naturales. Por su parte, en el botulismo intestinal tipo adulto, generalmente los pacientes han tenido vagotomía y/o maniobras quirúrgicas de Billroth o han recibido tratamiento médico para enfermedad ácido-péptica, situaciones que los hacen susceptibles a la colonización de la bacteria productora de toxina.

#### Botulismo por heridas

El botulismo por heridas ocurre de manera natural cuando el *C. botulinum* encuentra tejido humano debilitado, lo que permite su entrada en el hospedero donde sintetiza la toxina y causa la enfermedad.

#### Botulismo transportado por alimentos

El botulismo llevado por alimentos involucra la ingestión de la toxina, aunque la bacteria y sus esporas también pueden estar presentes en

Síndromes clínicos	Características
Botulismo intestinal	Comprende la ingestión de esporas o de la bacteria viva y el aparato gastrointestinal se coloniza con <i>C. botulinum</i>
Botulismo por heridas	Ocurre cuando la bacteria encuentra tejido humano debilitado, sintetiza la toxina y causa la enfermedad
Botulismo transportado por alimentos	Involucra la ingestión de la toxina, aunque la bacteria y sus esporas también pueden estar presentes en los alimentos contaminados
Botulismo por inhalación	Consiste en la entrada directa de toxina diseminada en aerosol a través de la vía respiratoria

**Tabla 1.** Principales síndromes clínicos de botulismo y sus características.

los alimentos contaminados; por lo general, las defensas del hospedero están intactas, evitando la colonización. Los pacientes con botulismo por alimentos típicamente desarrollan síntomas entre 12 y 72 horas después de la exposición.<sup>7-16</sup>

#### Botulismo por inhalación

El botulismo por inhalación consiste en la entrada directa de toxina diseminada en aerosol a través de la vía respiratoria. Esta forma sobrevino el armamento biológico y hay poca información acerca del tiempo de evolución y su presentación clínica. En los casos reportados

de botulismo inhalado, el personal de laboratorio se expuso de forma inadvertida a la toxina que se encontraba en la piel de conejos, y desarrollaron síntomas en el transcurso de 72 horas desde el momento de la exposición, aunque se desconoce la dosis.<sup>7-16</sup>

Las manifestaciones neurológicas de todas las formas de botulismo poseen características comunes que definen a la enfermedad. Inicialmente, la toxina afecta a la musculatura bulbar, por lo que hay combinación de signos y síntomas como diplopía, disfagia, disartría y ptosis. Aunque la dosis de la toxina afecta la velocidad de progresión, los pacientes presentan parálisis múltiple de los nervios craneales con



flacidez descendente simétrica y pérdida de los reflejos tendinosos profundos. A pesar de los hallazgos neurológicos, los pacientes mantienen un estado mental normal, hasta que la parálisis afecta a los músculos de la respiración, lo que ocasiona insuficiencia respiratoria e hipoxia. Una vez afectado un músculo, este permanece paralizado durante varias semanas, tiempo requerido para la nueva síntesis de receptores de proteína de unión al factor sensible a N-etilmaleimida soluble (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*, SNARE por sus siglas en inglés), que fueron destruidas por la toxina del botulismo. Los cuidados de soporte apropiados y la administración de antitoxina son el fundamento de la terapia actual contra el botulismo.<sup>7-16</sup>

## PESTE

El bacilo gram negativo *Yersinia pestis* ha sido el agente causal de pandemias a lo largo de la historia. En el año 541 a. C. inició la primera pandemia que se registró en Egipto y se diseminó por toda Europa. La segunda pandemia, conocida como la muerte negra, comenzó a mediados del año 1340 (**Figura 2**), causando más de 20 millones de muertes y duró 130 años. En 1855 inició en China la tercera pandemia, que también acabó con millones de personas.<sup>1-5,17-19</sup>



**Figura 2.** Litografía a color de una madre llevando el ataúd de su hijo en una procesión fúnebre por las víctimas de la muerte negra. Crédito: Wellcome Collection, CC BY.

Durante los brotes de peste, los roedores son el reservorio; ellos se infectan, así como sus ectoparásitos, las pulgas, que son los vectores para esta enfermedad (**Figura 3**). Una vez que los roedores mueren por la peste, las pulgas se mueven en busca de un hospedero humano; en raras ocasiones, el roedor infectado llega a morder a una persona.



**Figura 2.** Pulga, vector de la peste, que intenta morder la piel humana.

Como arma, probablemente el ataque biológico de la peste vendría de una diseminación directa de *Yersinia pestis* mediante aerosoles sin la necesidad de un vector. La bacteria primero viaja a través del sistema linfático y, después de varios días, ocasiona una linfadenitis dolorosa a medida que el agente se multiplica, provocando finalmente una bacteremia, con lo que se produce sepsis y endotoxemia por Gram negativos. También puede ocurrir siembra por vía hematológica a los pulmones, lo que da por resultado una peste neumónica secundaria, que es una forma infecciosa de la enfermedad. Algunos pacientes desarrollan septicemia sin bubones, lo que se conoce como peste septicémica primaria.<sup>17-19</sup>

Las personas inoculadas con bacterias mediante aerosol desarrollan peste neumónica primaria. A pesar de que ésta es la forma menos frecuente de transmisión de la peste, podría ser la vía de mayor inquietud en un caso de exposición intencional. Los pacientes desarrollan síntomas iniciales como escalofrío, fiebre, disnea y tos de uno a seis días. Se manifiesta clínicamente como una neumonía agresiva en ausencia de bubones y, en raras ocasiones, hay linfadenopatía cervical. Los síntomas gastrointestinales predominantes son dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. En la enfermedad avanzada donde el paciente no ha recibido antibióticos puede ocurrir gangrena en dedos y nariz.

En la era preantibiótica, la peste tenía tasas de mortalidad cercanas a 100%, porque la enfermedad avanza rápidamente hacia la muerte en alrededor de una semana si la intervención antiinfecciosa, la cual incluye el uso de estreptomina, gentamicina, doxiciclina, estreptomina, levofloxacina o ciprofloxacina en dosis terapéuticas.<sup>17-19</sup>

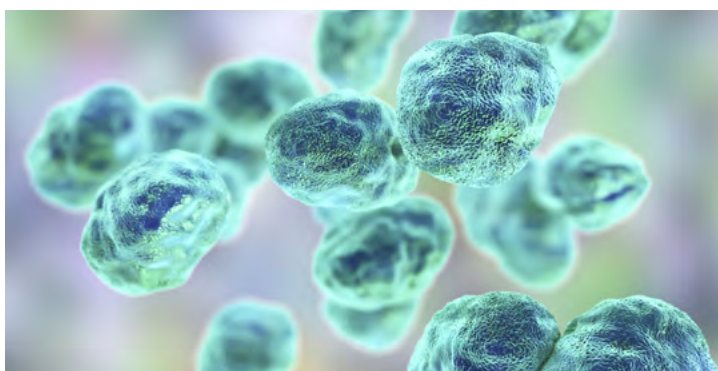
## TULAREMIA

La tularemia es causada por *Francisella tularensis*, una zoonosis bacteriana que en algunas ocasiones infecta a los humanos. El trastorno

ocurre de modo natural en zonas rurales donde las personas están expuestas a restos de animales infectados. La exposición ocurre por el manejo directo de un esqueleto infectado, la mordedura de un artrópodo infectado o por la inhalación de la bacteria.<sup>4,5,19</sup>

Es uno de los agentes más infecciosos conocidos (basta con 10 microorganismos para causar enfermedad), por lo que se emplea como armamento terrorista. Aunque no es tan letal como la peste o el ántrax, la tularemia tiene el potencial para causar enfermedad diseminada si se difunde de un modo adecuado.

*F. tularensis* es un cocobacilo aeróbico, Gram negativo e intracelular, que infecta a los humanos a través de cualquier superficie mucosa, así como a través de la piel intacta. Tiene una cubierta de lipopolisacáridos y no forma esporas (**Figura 4**). Existen dos cepas de *Francisella*: una extremadamente virulenta (la tipo A) y otra más leve (tipo B).



**Figura 4.** *Francisella tularensis* es una bacteria pleomorfa Gram negativa causante de tularemia por infección zoonótica.

Una vez que se infecta el hospedero, la bacteria viaja a lo largo del sistema linfático, se replica y luego se disemina de un órgano a otro. La respuesta inflamatoria inicial es seguida por la invasión bacteriana de los macrófagos y linfocitos. Esto progresa a la formación de granulomas, similar a la tuberculosis. En ausencia de tratamiento, la tularemia se disemina por vía hematogena a cualquier órgano causando neumonía, meningitis o sepsis que ponen en peligro la vida. Dependiendo de la virulencia de la cepa, la vía de infección y el tamaño del inóculo, la enfermedad se puede manifestar como una de las siguientes formas:<sup>4,5,19,20</sup>

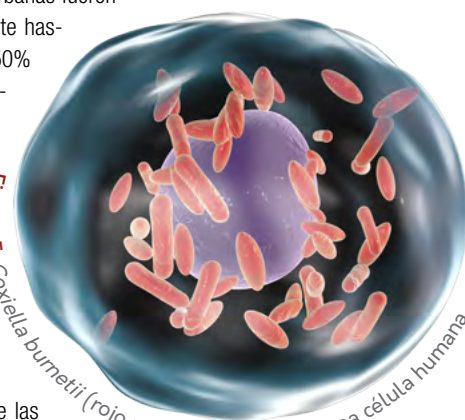
1. **Tularemia ulceroglandular:** es una infección dérmica local que se difunde hacia los ganglios linfáticos locales, la infección inicial progresa de pápula a pústula y finalmente a una lesión ulcerativa en pocos días; la úlcera es dolorosa y puede tener escara.
2. **Tularemia oculoglandular:** produce ulceración en la conjuntiva, así como inflamación local y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales.
3. **Tularemia glandular:** sólo se diferencia de las anteriores por la ausencia de manifestaciones cutáneas típicas.

4. **Tularemia orofaríngea:** se adquiere típicamente al ingerir agua contaminada y se presenta con una faringitis exudativa o amigdalitis. La linfadenopatía es muy impresionante y se pueden formar o no úlceras.

5. **Neumonía por tularemia:** es diseminada por aerosol o de forma hematogena a partir de otro sitio del cuerpo. Con mucha probabilidad, ésta sería la forma predominante de diseminación en un ataque biológico. Suele ser difícil su distinción clínica entre cualquier otra neumonía adquirida en la comunidad, en un periodo de 24 a 48 horas después de la exposición por inhalación se desarrolla fiebre, escalofrío, cefalea y tos en un cuadro que progresa de tres a cinco días. El paciente también presenta hemoptisis, dolor torácico y faringitis. Para el tratamiento se recomienda la estreptomycin, gentamicina, tobramicina, doxiciclina o ciprofloxacina en dosis terapéuticas.<sup>4,5,19,20</sup>

## FIEBRE Q

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii* (**Figura 5**). Esta bacteria es transmitida al hombre por los animales tanto salvajes (como zorros, conejos y roedores) como domésticos (perros, gatos, ovejas, vacas y cabras), los cuales al infectarse constituyen un reservorio para la enfermedad. El hombre se infecta al inhalar partículas de polvo contaminadas con *C. burnetii*. Como la bacteria es muy resistente a la desecación, puede ser llevada por el viento y ocasionar brotes en lugares alejados del foco infeccioso original. El contagio también puede producirse a través de la piel o las mucosas en contacto con secreciones animales contaminadas. En cuanto al contagio de persona a persona no ha sido demostrado fehacientemente. Los primeros casos fueron descritos en zonas rurales, en personas en contacto con animales (veterinarios, granjeros, etc.), pero los casos en zonas urbanas fueron aumentando paulatinamente hasta alcanzar actualmente 50% del total de enfermos. También se puede contraer la enfermedad por contacto con heces, sangre o tejidos de los animales (placenta, sobre todo) o por ingestión de leche cruda sin hervir ni pasteurizar.<sup>1-5,21,22</sup>



**Figura 5.** *Coxiella burnetii* (rojo pequeño) dentro de una célula humana.

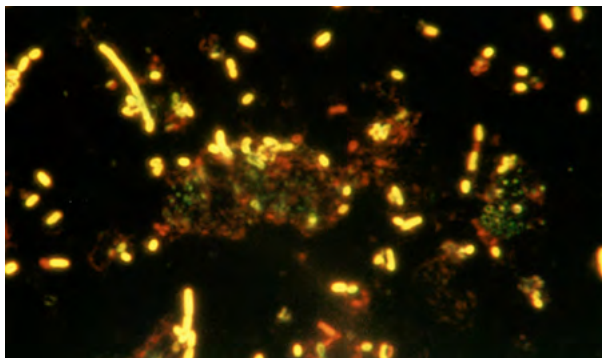
Alrededor de la mitad de las personas infectadas no presentan manifestaciones clínicas o, si las tienen, son muy leves. Luego de un periodo de incubación que oscila entre las dos y cuatro semanas, muchas personas desarrollan un cuadro febril con temperatura de 39 a 40° C que se acompaña de cefalea inten-

sa, mialgias y malestar general. Puede aparecer tos, dolor en el tórax, diarrea o constipación y náuseas y vómitos. La neumonía se observa en 40% de los casos, que generalmente se resuelve en las siguientes cuatro a seis semanas. También es característico que la enfermedad ocasione una hepatitis, la cual puede acompañar a la afección de otros órganos o ser el cuadro predominante. El corazón resulta afectado en casi todos los casos en que la enfermedad se hace crónica, asentándose a nivel de las válvulas y puede, con el paso del tiempo, llevar a una insuficiencia cardíaca.<sup>1-5,21-23</sup>

Las manifestaciones clínicas sin tratamiento perduran por dos a cuatro semanas y con tratamiento la fiebre desaparece en las primeras 72 horas, con una mortalidad prácticamente inexistente. En las formas agudas de la enfermedad, la doxiciclina es el medicamento de elección administrado por vía oral durante 14 días. Cuando la enfermedad se hace crónica, especialmente a nivel cardíaco, el tratamiento debe ser más prolongado utilizándose dos medicamentos. En estos casos se utiliza doxiciclina combinada con ciprofloxacina u ofloxacina, cotrimoxazol, claritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina. Las medidas preventivas primarias son: pasteurización de la leche, control del polvo en las industrias ganaderas, incineración de placenta, heces y orina de animales infectados.<sup>1-5,21,23</sup>

## PSITACOSIS

La psitacosis (del latín *psittacus*, 'papagayo') es una enfermedad infecciosa producida por *Chlamydia psittaci* (Figura 6), una bacteria que afecta principalmente a las aves, pero que esporádicamente puede transmitirse al hombre. Los pájaros enfermos eliminan la *C. psittaci* por las secreciones respiratorias y del aparato digestivo, contaminando el medio ambiente donde habitan.<sup>1-5,21,24</sup>



**Figura 6.** Cultivo celular de *Chlamydia psittaci* y contaminantes bacterianos teñidos con el método modificado de Ziehl-Neelsen, visto bajo iluminación de fondo oscuro.

Crédito: Royal Veterinary College, CC BY-NC.

El hombre se contagia de forma indirecta a través de la inhalación de partículas contaminadas con las deyecciones de las aves enfermas; también puede infectarse en forma directa por contacto con el ave para-

sitada. En la mayoría de los casos se ha registrado en personas que, por razones laborales, están en contacto directo con las aves como cuidadores, veterinarios, empleados de granjas avícolas, etc. Además, es posible la transmisión de la enfermedad en forma accidental al personal de laboratorio que trabaja con material contaminado con *C. psittaci*.<sup>1-5,21,24</sup>

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el hombre son escalofríos, fiebre, dolor de garganta, cefalea, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y neumonía. Se conocen tres especies del género *Chlamydia*:

1. ***C. psittaci***: causante de la psitacosis.
2. ***C. pneumoniae***: causante de neumonía.
3. ***C. trachomatis***: incluye 15 serotipos y produce numerosas enfermedades: tracoma, conjuntivitis, linfogranuloma venéreo y otras enfermedades de transmisión sexual.

En la psitacosis se presenta más frecuentemente como una neumonía de comienzo insidioso luego de un periodo de incubación de siete a 15 días, con malestar general, escalofríos y fiebre. Posteriormente aparece cefalea, rechazo a la luz, artralgias y mialgias. La tos, que generalmente aparece en forma tardía, puede ser seca o productiva con eliminación de estrias de sangre. También se manifiesta dolor en el tórax, disnea y se observa una coloración azulada de la piel y las mucosas en los casos más graves. Otros órganos pueden verse afectados acompañando al cuadro pulmonar, produciendo meningitis, anemias, alteraciones cardíacas, insuficiencia renal, artritis, etc. El curso de la enfermedad es muy variable, pudiendo prolongarse por más de un mes.<sup>24</sup>

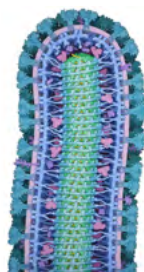
La hepatomegalia y esplenomegalia se presentan en casi 30% de los casos, y la temperatura aumenta de manera progresiva hasta la tercera semana. El curso de la enfermedad puede ser leve o agudo en función de distintas variables: edad del paciente, extensión del cuadro neumónico, complicaciones en otros órganos, virulencia de las cepas, etc. Para el tratamiento se utilizan tetraciclinas, doxiciclina, azitromicina. La eritromicina, el cloranfenicol y la rifampicina también pueden utilizarse como segunda línea. Cuando el tratamiento ha sido el apropiado, el pronóstico es favorable; la mortalidad actualmente no supera el 1% de los casos, considerando que años atrás (en la era preantibiótica) ésta ascendía de 20% hasta 40%. Como algunas personas pueden infectarse por las gotas de *flüdge* (saliva) y los esputos, se debe aislar en forma estricta al paciente en el que se sospecha la enfermedad para evitar la exposición de quienes lo rodean o atienden al paciente. Los contagios inter-humano en general son muy peligrosos por su gravedad.

## VIRUS ÉBOLA Y MARBURG

El virus Marburg y los subtipos Ébola-Sudán y Ébola-Zaire son filovirus patógenos (Figura 7) para distintas especies de primates (incluido el hombre) y para roedores (cobayo, hámster, ratón), en tanto que el Ébola-Reston lo es para algunos primates y no para el hombre. En la infección natural, resultan marcadamente hepatotropos llevándose ahí



la máxima replicación vírica. En el hombre, la infección produce un cuadro de fiebre hemorrágica vírica cuya patogenia parece ser similar a la de la fiebre amarilla. El parénquima hepático muestra focos de necrosis muy llamativos que presentan cuerpos de Councilman, resultantes de un mecanismo de apoptosis. Los hepatocitos presentan grandes cuerpos de inclusión eosinófila en el citoplasma y, al igual que sucede en la fiebre amarilla, el infiltrado inflamatorio es escaso. Las manifestaciones clínicas producidas por filovirus derivan de anomalías en la distribución de fluidos y en la función plaquetaria. En los casos más graves, el aumento de la permeabilidad vascular determina un exudado extenso a nivel visceral con edema pulmonar, insuficiencia renal, choque y coma.<sup>1-5,25-27</sup>



**Figura 7.** Corte transversal a través de una partícula del virus del Ébola.

Crédito: David S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank, CC BY-NC.

La fiebre hemorrágica vírica es causada por una gran variedad de agentes pertenecientes a las familias *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae* y *Filoviridae*. En general, se trata de agentes de ecología muy compleja, que puede incluir uno o más reservorios naturales en especies que no suelen experimentar enfermedad al ser infectados (roedores para la fiebre de Lassa, las fiebres hemorrágicas sudamericanas y la fiebre hemorrágica con síndrome renal; primates para la fiebre amarilla) y artrópodos vectores (mosquitos, flebotomos), capaces de albergar y permitir la replicación del agente, lo que favorece su diseminación entre los mamíferos sensibles.<sup>1-5,25-27</sup>

Al margen de los brotes de infección por el virus Ébola en la comunidad registrados en África, el resto de los casos conocidos de infección por filovirus en el hombre han sido debidos al virus Marburg e identificados también en África (Kenia y Zimbawe), así como brotes de infección en trabajadores de laboratorio y cuidadores de primates importados. El más famoso de estos últimos fue el acontecido entre 1989 y 1990 en Reston, Virginia, en macacos importados de Filipinas (*Macaca fascicularis*), que llevó al aislamiento del subtipo Reston. Asimismo, se han identificado casos secundarios en trabajadores sanitarios que atendían a pacientes ingresados en hospitales durante brotes de infección en la comunidad.

La transmisión persona a persona del virus Ébola sucede a través del contacto personal estrecho, sobre todo durante los últimos estadios de la enfermedad. En el personal sanitario y de laboratorio, se asocia con frecuencia a pinchazos y cortes, que son más frecuentes durante

las autopsias. La cuarta parte de casos de fiebre de Ébola registrados hasta el momento han sucedido en personal sanitario y es frecuente que los brotes se inicien en centros sanitarios con malas condiciones higiénicas y sean, en su origen, brotes nosocomiales. La viremia se mantiene hasta el momento de la muerte, por lo que la sangre es un vehículo importante de infección. Existe base suficiente para pensar que ciertos primates y quirópteros pueden formar parte del ciclo natural de vida de los filovirus en África. Se ha documentado en Dinamarca la presencia de un filovirus desconocido en el insecto autóctono *Psammotettix alienus*, que es consumidor de las hojas de la *Festuca gigantea*. Esto abre la posibilidad de que artrópodos, e incluso plantas, puedan formar parte del nicho ecológico de los virus Marburg y Ébola y desempeñen, quizás, algún papel en los brotes epidémicos entre los murciélagos frugívoros e insectívoros, los primates y las comunidades humanas residentes en las áreas endémicas.

Tras un período de incubación de dos a 21 días, la fiebre hemorrágica debida a filovirus comienza con un cuadro de fiebre aguda, vómitos, dolor abdominal, cefalea y diarrea. Cuando ésta es hemorrágica, recibe el nombre específico de "diarrea roja". En los primeros días aparece inyección conjuntival, disfagia y síntomas hemorrágicos, con o sin exantema maculopapular, petequias o púrpura. Suelen aparecer adenopatías occipitales, cervicales y axilares y, en ocasiones, enantema en paladar. Al final de la primera semana, la mitad de los casos desarrollan diátesis hemorrágica fulminante con epistaxis, hemorragia gingival, conjuntival, gastrointestinal, hematuria y hemorragia prolongada tras las inyecciones y, en las mujeres, genital. La deshidratación es un hecho determinante en la evolución posterior, que puede incluir manifestaciones neurológicas, coma, falla multiorgánica y choque, y llevar a la muerte dentro de la segunda semana de la enfermedad. La mortalidad fluctúa entre 50% y 90% en los brotes debidos al subtipo Sudán del virus Ébola y de 50% a 80% en los debidos al subtipo Zaire. La encefalitis difusa, el edema cerebral y el daño renal son los hallazgos más característicos en la autopsia. Los supervivientes muestran mejoría y recuperación completa a partir de la segunda semana tras el comienzo de los síntomas. Las principales secuelas a corto plazo son la orquitis, la hepatitis recurrente, la mielitis transversa y la uveítis.<sup>1-5,25-28</sup>

Muestras procedentes de pacientes con fiebre hemorrágica vírica son potencialmente capaces de transmitir una infección de características graves, por lo que se deben extremar las medidas de protección. Por su alta peligrosidad, el aislamiento de los virus Marburg y Ébola sólo debe realizarse en laboratorios dotados de instalaciones adecuadas para manejo de patógenos de nivel de riesgo 4, que garanticen una protección estricta tanto del manipulador como del medio ambiente. En la práctica, el procedimiento de diagnóstico más asequible es la detección de IgM específica en suero mediante inmunofluorescencia indirecta o por ensayo inmunoenzimático (ELISA). Sin embargo, es aconsejable confirmar cualquier resultado positivo mediante Western blot o radioinmunoprecipitación. No existe tratamiento específico para la fiebre hemorrágica vírica. Cabe recordar que pueden presentarse brotes nosocomiales, produciendo casos secundarios intrahospitalarios



y también llevar el virus al contexto familiar, donde la transmisión puede proseguir si las condiciones son favorables.<sup>25-28</sup>

## HANTAVIRUS

Los hantavirus pertenecen a la familia de los *Bunyavirus*. Son los únicos de esta familia que se transmiten por roedores. Todos ellos producen fiebre hemorrágica. Las infecciones por hantavirus tienen también importancia por tratarse de un contaminante potencial de los animales de laboratorio y productos derivados (por ejemplo, anticuerpos monoclonales). Los hantavirus producen dos cuadros clínicos distintos:

- 1. Fiebre hemorrágica con síndrome renal.** Se han identificado cuatro hantavirus responsables de este cuadro clínico: el virus Hantaan (transmitido por ratones de campo, *Apodemus agrarius*), el virus Seoul (transmitido por ratas, *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*), el virus Puumala (transmitido por roedores silvestres) y el virus Dobrava (transmitido por otras especies de ratones de campo). La transmisión humana se produce por contacto con aerosoles de saliva o excretas de los roedores, o por contacto directo con estas sustancias a través de pequeñas abrasiones o heridas. Es una enfermedad localizada preferentemente en el norte de Europa y Asia. Los virus Hantaan (Corea) y Dobrava (Eslovenia) se asocian con una forma grave de fiebre hemorrágica con afección renal (insuficiencia), que puede complicarse con trastorno hemodinámico y CID, con una mortalidad de 5% a 15%. Un cuadro más moderado, debido al virus Seoul, de distribución mundial, es la causa de casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal en Eurasia. La forma leve producida por el virus Puumala es responsable

de la denominada nefropatía epidémica en Escandinavia (aunque también presente en otras partes de Europa), con una mortalidad estimada de 1% a 3%. Alguno de estos cuadros puede asociarse también a manifestaciones pulmonares moderadas, probablemente asociadas a falla renal.

- 2. Síndrome pulmonar por hantavirus.** En 1993 tuvo lugar un brote epidémico, con una elevada tasa de letalidad en personas previamente sanas de una comunidad de indios Navajos del sudoeste de Estados Unidos, que llevó a la identificación posterior de un nuevo síndrome clínico: el síndrome pulmonar por hantavirus. El reservorio más probable son ratones rurales y peridomésticos. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, mialgias inespecíficas, cefalea, náuseas y vómitos, a los que sigue rápidamente alteración respiratoria progresiva por edema pulmonar no cardiogénico, similar al síndrome de distrés respiratorio del adulto. El cuadro hematológico periférico es muy sugestivo si se observa una leucocitosis marcada, con desviación a la izquierda (50% bandas) y linfocitos atípicos, junto a trombocitopenia. La letalidad de esta entidad clínica es 10 veces superior a la observada en las infecciones por hantavirus en Europa.<sup>27-28</sup> El diagnóstico es serológico mediante ELISA para detectar IgM anti-virus *Sin Nombre* (inicialmente clasificado así) y algunos otros hantavirus. No existe tratamiento específico, debiendo emplearse terapia intensiva de soporte.<sup>28-30</sup>

## CONCLUSIÓN

Consideramos indispensable hacer énfasis en el conocimiento y la percepción del grupo médico y de la población en general, acerca



de estos agentes involucrados en la guerra biológica y sus serias y reales posibilidades de causar daño. A través del recordatorio y de la educación, los médicos clínicos pueden aumentar su capacidad para servir al paciente individualmente y además proteger la salud pública. La medida de prevención más efectiva se basa en la creación y la preservación de fuertes normas culturales a nivel individual, social y político que prohíben el desarrollo y uso de tales armas biológicas.

Si bien existen vacunas disponibles comercialmente para la prevención de algunos agentes de la GB como en el ántrax, cólera, la peste, la fiebre Q, no lo hay en el caso de las toxinas botulínicas y de los otros agentes descritos. Los antibióticos respectivos aún se recomiendan

como tratamiento principal después de la exposición (o sospecha de exposición) en los casos por agentes bacterianos; la terapia con antitoxina se puede emplear en caso de botulismo. Sin embargo, es de resaltar que la atención integral de apoyo intensivo es el único tratamiento posterior a la exposición, una recomendación que no ha cambiado en décadas.

Se requiere de un mayor desarrollo y mejora de los regímenes actuales de manejo; debe haber una unión estratégica de los recursos y esfuerzos ante el riesgo que representan los agentes de la GB (ya sea accidental o deliberado); además, no se deben subestimar las oportunidades para la colaboración de una manera conjunta de las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, tanto locales como nacionales e internacionales, y aprovechar los programas de trabajo existentes.

## REFERENCIAS

- Barras V, Greub G. History of biological warfare and bioterrorism. *Clin Microbiol and Infect* 2014;20:497-502.
- Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis* 2002;8(2):225-30.
- Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM. Biological warfare: a historical perspective. Cambridge, MA: the MIT Press 1999:17-35.
- Trevisatano SI. The "Hittite plaque" an epidemic of tularemia and the first record biological warfare. *Med Hypotheses* 2007;69:1371-4.
- Center for Disease Control and Prevention. Select Agents and Toxins List. <http://www.cdc.gov/od/sap/>. Consultado el 15 de febrero 2019.
- Alibek K. Smallpox: a disease and a weapon. *International J Infect Diseases* 2014;Suppl 2:s3-s8.
- Vaidyanathan AI, Yoshino K, Jahnz M. Proteolysis of SNAP-25 isoforms by botulinum neurotoxin types A, C, and E: domains and amino acid residues controlling the formation of enzyme substrate complexes and cleavage. *J Neurochem* 1999;72:327.
- Lebeda FJ, Adler M, Dembek ZF. Yesterday and today: The impact of Research Conducted at Camp Detrick on Botulism toxin. *Military Medicine* 2018;183(5-6):85-95.
- Dressler D, Roggenkaemper P. A brief history of neurological botulinum toxin therapy in Germany. *J Neural Transmission* 2017;124(10):1217-21.
- Wong TW, Fung KP. The plague pandemics and the discovery of the plague bacillus. *Asia Pac J Public Health* 1988;2:144.
- Ingleby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 2000;283(17):2281-90.
- Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: Bioweapon and magic drug. *Indian J of Medical Research* 2010;312(5):489-503.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swedlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiology review. *Ann Intern Med* 1998;129(3):221-8.
- Gutmann L, Pratt L. Pathophysiologic aspects of human botulism *Arch Neurol* 1976; 33:175.
- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285(8):1059-70.
- Woodruff EA, Griffin PM, McCroskey LM. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis* 1992;166:1281.
- Putzker M, Sauer H, Sobie D. Plague and other human infections caused by *Yersinia* species. *Clin Lab* 2001;47:453.
- Oliveira AA, Renno MN, de Matos CAS, Bertuzzi MD, Remalho TC, Fraga CAM, Franca TEC. Molecular modeling Studies of *Yersinia pestis* dehydrofolate reductase. *J. Molecular Structure and Dynamics* 2011;29(2):351-67.
- Pohanka M, Skaladal P. *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*. The most important bacterial warfare agents-review. *Folia Microbiologica* 2009;54(4):263-72.
- Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med* 2001;345:1637.
- de Souza FR, Guimarães AP, Cuya T, de Freitas MP, Gonçalves ADS, Forgiione P, et al. Analysis of *Coxiella burnetii* dihydrofolate reductase via in silico docking with inhibitors and molecular dynamics simulation. *J. Biomolecular Structure and Dynamics* 2017;35(13):2975-86.
- Heppell CW, Egan JR, Hall I. A human time dose response model for Q fever. *Epidemics* 2017;21:30-8.
- Green Ms, LeDuc J, Cohen D, Franz DR. Confronting the threat of bioterrorism: realities, challenges, and defensive strategies. *Lancet Infectious Diseases* 2019;19(1):e2-e13.
- Bühl H, Eibach D, Nagel M, Greub G, Borel N, Sarpong N, et al. *Chlamydiae* in febrile children with respiratory tract symptoms and age-matched controls. *Ghana. New Microbes and New Infections* 2018;22:44-8.
- Mbala-Kingebeni P, Villabona-Arenas CJ, Vidal N, Likofata J, Nsio-Mbeta J, Makida-Mandada S, et al. Rapid confirmation of Zaire Ebola virus in the outbreak of the Equateur province in the Democratic Republic of Congo: implications for public health interventions. *Clin Infectious Diseases* 2019;68(2):330-3.
- Selvaraj SA, Lee KE, Harrell M, Ivanov I, Allegrazi B. Infections rates and risk factors for infection among health workers during Ebola and Marburg virus outbreaks: A systematic Review. *J of Infectious Diseases* 2018; 218:Suppl 5:S679- S689.
- Bellomo C, Oreja M, Papa A, Mákela S, Mustonen J, Avsic-Zupac T, et al. Differential regulation of PAI-1 in Hantavirus cardiopulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome. *Open Forum Infectious Diseases* 2018;5(2):ofy021.
- Wilkinson AL, Kaiser R, Jallooh MF, Kamara M, Blau DM, Raghunathan PL, et al. Reporting deaths among children aged <5 years after Ebola virus disease epidemic-Bombali district, Sierra Leone, 2015-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2017;66(41):1116-8.
- Sironen T, Sane J, Gaviota ML, Sea S, Andersson LC, Hantala T. Fatal Puumala Hantavirus disease: Involvement of complement activation and vascular leakage in the pathobiology. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4(4):ofy229.
- Jenko KL, Zhang Y, Kostenko Y, Fan Y, García-Rodríguez C, Lou J, Marks JD, Varnun SM. Development of Elisa microarray assay for the sensitive and simultaneous detection of ten biodefense toxins. *Analyst* 2014;139(20):5093-102.

Este artículo debe citarse como:

Romero-Zamora JL, Romero-Ibarra JE. La guerra bacteriológica. *Rev Enferm Infecc Peditr* 2019;31(128):1482-91.