

neutropénicos con candidemia reaccionan en forma igualmente satisfactoria a fluconazol o anfotericina B. Las notificaciones publicadas sobre adultos y algunos informes ocasionales de prematuros indican que cuando menos en el caso de un preparado de anfotericina B en liposomas, la disminución de la nefrotoxicidad pudiera atribuirse a la incapacidad del fármaco para penetrar en los riñones. Por todo lo comentado, el agente mencionado ha sido ineficaz en personas con infección renal o sistémica.

Quimioprofilaxia. La quimioprofilaxia de infecciones por *Candida* en sujetos inmunodeficientes, a base de nistatina y fluconazol ingeribles, se ha valorado y los resultados han sido variables. Un estudio comparativo con asignación aleatoria y prospectivo, hecho recientemente en neonatos que pesaron menos de 1 000 g, demostró la inocuidad y eficacia del fluconazol por vía endovenosa durante seis semanas, como forma para evitar la colonización por *Candida* y la infección sistémica. Se necesitan más estudios, pero algunos expertos recomiendan dicho régimen con base en el plan posológico estudiado. El fluconazol disminuye el peligro de candidiasis de las mucosas (como serían la bucofaringe y el esófago) en personas con enfermedad avanzada por VIH. Sin embargo, en individuos no infectados por VIH que reciben fluconazol con fin profiláctico se ha señalado una mayor incidencia de infecciones por *C. krusei* resistentes a dicho producto. Los adultos a quienes se hará un trasplante de médula tienen un número significativamente menor de infecciones por *Candida* si reciben fluconazol, pero en este sentido no se han hecho estudios en niños. No se recomienda emprender sistemáticamente la profilaxia en niños inmunodeficientes, incluidos los que tienen infección por virus de inmunodeficiencia humana.

AISLAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO: Se recomienda cumplir las precauciones estándar.

MEDIDAS PREVENTIVAS: La administración duradera de antimicrobianos de amplio espectro y de corticosteroides a individuos susceptibles estimula la proliferación de gérmenes infecciosos invasores y con ello predispone al ataque por *Candida*. Se recomienda en todo sujeto que necesite por tiempo prolongado alimentación intravenosa el cuidado meticuloso de los sitios en que está el catéter en el interior de vasos.

Carbunco

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El carbunco, según la vía de infección, puede surgir en tres formas: cutáneo, por inhalación y gastrointestinal. El **carbunco cutáneo** comienza en la forma de una pápula o una vesícula pruriginosa que se agranda y ulcera en cuestión de uno o dos días, con la formación ulterior de una escara negra central. La lesión por lo común no duele aunque está rodeada por edema, hiperemia y hay linfadenopatía regional. Los pacientes pueden tener también fiebre, malestar general y cefalea. El **carbunco por inhalación** es la forma más letal del trastorno. Hay un pródromo que comprende fiebre, escalofríos, tos no productiva, dolor retrosternal, cefalea, mialgias y malestar generalizado, pero los signos clínicos más característicos aparecen dos a cinco días después e incluyen linfadenitis mediastínica hemorrágica, derrame pleural hemorrágico, bacteriemia y toxemia que originan disnea e hipoxia profundas y choque séptico. El ensanchamiento de los contornos del mediastino constituye el signo clásico en las radiografías de tórax, pero puede ser sutil en los comienzos. La forma de ataque de **vías gastrointestinales** puede aparecer en dos síndromes clínicos que son el intestinal y el bucofaríngeo. Los sujetos con la primera forma muestran síntomas de náuseas, anorexia, vómitos y fiebre, cuadro que evoluciona hasta el dolor abdominal intenso, ascitis masiva, hematemesis y diarrea sanguinolenta.

La forma bucofaringea puede incluir úlceras en la retrofaringe que de manera típica son unilaterales y que se acompañan de intensa hinchazón del cuello, adenopatía regional y sepsis. Puede surgir meningitis hemorrágica por la diseminación hematogena del microorganismo después del contagio de cualquier forma de la enfermedad. El índice de letalidad para sujetos con carbunco cutáneo tratado adecuadamente suele ser menor de 1%, pero en las variantes por inhalación o gastrointestinal, la mortalidad puede rebasar el 50 por ciento.

CAUSAS: *Bacillus anthracis* es un bacilo no móvil, esporógeno, encapsulado, grampositivo y aerobio. La espora mide $1 \times 2 \mu\text{m}$. El bacilo en cuestión posee tres factores principales de virulencia: una cápsula antifagocítica y dos endotoxinas que son la letal y la del edema. Las toxinas son las que ocasionan las manifestaciones clínicas primarias, como hemorragia, edema y necrosis.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: El carbunco es una zoonosis que surge en muchas regiones rurales del planeta. Las esporas de *Bacillus anthracis* permanecen viables en la tierra durante años y constituyen una fuente posible de infección para el ganado, después de ingeridas. La infección natural de las personas ocurre por el contacto con animales infectados o productos contaminados que incluyen reces en canal, pellejos, pelo, lana, carne y harina de huesos. Han surgido brotes a nivel internacional de carbunco de tipo gastrointestinal después de ingerir carne mal cocida o cruda. En Estados Unidos, la incidencia del carbunco de seres humanos natural disminuyó de unos 130 casos al año en los comienzos del siglo XX a un caso en 2000 y en 2001. La mayor parte de estos casos (más de 95%) fueron infecciones cutáneas en manejadores de animales o molineros. El último caso de carbunco por inhalación adquirido por un mecanismo natural en Estados Unidos ocurrió en 1976 en una persona que trabajaba con hilaza importada.

Bacillus anthracis es uno de los agentes biológicos con mayor probabilidad de ser usado como arma porque: 1) sus esporas son muy estables; 2) las esporas pueden penetrar e infectar por la vía respiratoria y 3) el cuadro por inhalación resultante conlleva una elevada mortalidad. Además del aerosol existe en teoría un riesgo sanitario vinculado con las esporas de *B. anthracis* introducidas en productos alimenticios o abastos de agua. En 1979, la dispersión accidental de esporas de *B. anthracis* en una instalación de microbiología militar en la antigua Unión Soviética ocasionó 69 fallecimientos. En 2001, se identificaron en Estados Unidos 22 casos de carbunco (11 por inhalación y 11 cutáneos) después de la contaminación intencional de cartas y material postal; cinco de los casos por inhalación (el 45%) culminaron en la muerte. El uso de *B. anthracis* en un ataque biológico obligaría a la reacción inmediata y la movilización de los recursos sanitarios. El carbunco natural es raro en Estados Unidos, y por tal razón habrá que notificar inmediatamente todo caso sospechoso al departamento sanitario local o estatal (véase "Terrorismo biológico", sección 2).

El **periodo de incubación** en todas las formas de carbunco suele ser menor de dos semanas. Sin embargo, dada la inactividad de la espora y la lentitud con que la eliminan los pulmones, el periodo de incubación en la forma por inhalación puede prolongarse y ser de varios meses. La secreción de las lesiones cutáneas puede ser infecciosa, pero rara vez se ha señalado transmisión directa de una persona a otra. En trabajadores de laboratorio se ha sabido de casos de la enfermedad por inhalación y cutánea.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: Según el cuadro inicial, habrá que hacer tinción de Gram y cultivo en muestras de sangre, líquido pleural y cefalorraquídeo y tejido de biopsia o de la secreción de las lesiones de la piel. Sin embargo, el tratamiento previo con

antimicrobianos disminuye significativamente el índice de confirmación diagnóstica de tales estudios. La identificación definitiva de *B. anthracis* sospechoso aislado puede realizarla la *Laboratory Response Network* en cada estado de la Unión Norteamericana. Otras pruebas diagnósticas para identificar el carbunco incluyen inmunohistoquímica, reacción de polimerasa de tiempo real, fluorescencia de resolución temporal y una enzima inmunoensayo que mide los anticuerpos inmunoglobulínicos G contra el antígeno protector de *B. anthracis*, y se realizan en Estados Unidos en los *Centers for Disease Control and Prevention*; es posible obtenerlos a través de los departamentos sanitarios de cada estado. La valoración clínica de personas en que se sospecha carbunco por inhalación debe incluir la práctica de radiografías de tórax, tomografía computadorizada, o ambos métodos, para identificar el ensanchamiento del mediastino y el derrame pleural.

TRATAMIENTO: Para el diagnóstico inmediato y el tratamiento eficaz del carbunco es esencial que el médico tenga la fuerte sospecha clínica de la presencia del trastorno, así como que se administren de manera rápida antimicrobianos eficaces. No se han hecho estudios comparativos en seres humanos para validar las recomendaciones terapéuticas actuales del carbunco y es escasa la experiencia clínica. Las notificaciones de casos sugieren que la enfermedad cutánea natural puede ser tratada eficazmente con diversos antimicrobianos, como penicilinas, macrólidos y tetraciclinas, durante siete a 10 días. En el caso del ataque cutáneo vinculado con bioterrorismo en adultos o niños, se recomienda como medida inicial administrar 500 mg de ciprofloxacina, ingeridos, dos veces al día o 10 a 15 mg/kg de peso al día en niños, ingeridos y fraccionados dos veces al día o bien 100 mg de doxiciclina ingeridos dos veces al día o 5 mg/kg de peso al día, ingeridos y divididos dos veces al día para niños menores de ocho años, hasta que se cuente con datos de la susceptibilidad a los antimicrobianos. Ante el riesgo de exposición concomitante de tipo inhalacional, habrá que considerar la continuación del régimen antimicrobiano apropiado para la profilaxia después de exposición.

Con base en datos *in vitro* y de estudios animales, debe utilizarse en el comienzo 400 mg de ciprofloxacina por vía intravenosa cada 8 a 12 h o 200 mg intravenosos de doxiciclina cada 8 a 12 h como parte de un régimen polifarmacológico para tratar el carbunco por inhalación, la meningitis carbuncosa, el carbunco cutáneo con signos generalizados y el carbunco de vías gastrointestinales hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.* Otros agentes con actividad *in vitro*, cuyo uso se sugiere junto con la ciprofloxacina o la doxiciclina incluyen rifampicina, clorhidrato de vancomicina, imipenem, cloranfenicol, penicilina, ampicilina, clindamicina y claritromicina. No deben administrarse cefalosporinas ni trimetoprim-sulfametoxazol. El tratamiento debe continuar durante 60 días, como mínimo. No se utilizan sistemáticamente la ciprofloxacina ni las tetraciclinas en niños o embarazadas por dudas acerca de su inocuidad. Sin embargo, habrá que utilizar uno y otro antibióticos para tratar el carbunco en niños con infecciones letales, hasta que se conozcan los perfiles de susceptibilidad a antimicrobianos.

Aislamiento del paciente hospitalizado: Se recomienda emprender las precauciones estándar. Los apósitos y ropas de cama contaminados deben ser incinerados o esterilizados en autoclave para destruir las esporas. Se necesitan seguir precauciones especiales en las necropsias de sujetos con carbunco sistémico.

* Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, octubre 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:909-919; y Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: update: interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children and breastfeeding mothers and treatment of children with anthrax. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:1014-1016.

Medidas preventivas: Bio Thrax (llamada anteriormente vacuna adsorbida contra el carbunco [fabricada por BioPort Corp, Lansing, MI]) es la única vacuna para seres humanos que se puede usar para evitar el carbunco, y ha sido autorizada en Estados Unidos. Se la prepara de un filtrado de cultivo acelular. La vacunación comprende seis inyecciones subcutáneas en la semana cero, dos y cuatro y a los seis, 12 y 18 meses, seguida por dosis de refuerzo anuales. En la actualidad se recomienda aplicar la vacuna a personas en peligro de estar expuestas repetidamente a esporas de *B. anthracis*, incluidos trabajadores escogidos de laboratorio y personal militar.* La vacuna es eficaz para evitar que surja el carbunco cutáneo en adultos. No se ha valorado en seres humanos la protección que brinda contra la enfermedad por inhalación, pero los estudios en primates no humanos ha indicado que tal vacuna es eficaz. Las reacciones adversas comprenden principalmente reacciones en el sitio de la inyección y rara vez hay síntomas generalizados, que incluyen fiebre, escalofríos, mialgias e hipersensibilidad. No se dispone de datos de la eficacia o la inocuidad de la vacuna en niños. En Estados Unidos no se ha aprobado su uso en menores ni en embarazadas. La vacuna contra el carbunco no ha sido aprobada para usar después de la exposición, para evitar el carbunco.

Con base en los escasos datos publicados, la forma mejor de evitar el carbunco por inhalación después de exposición a las esporas de *B. anthracis* es la terapia prolongada con antimicrobianos junto con un régimen de tres dosis de vacuna contra el carbunco (a las semanas cero, dos y cuatro). Sin embargo, dado que no se ha aprobado BioThrax para la profilaxia después de exposición o como régimen de tres dosis o en niños, el programa mencionado se realizará sólo después de una solicitud para obtener un nuevo fármaco en investigación (*investigational new drug*, IND) como parte de una intervención de emergencia en sanidad. En caso de que no se disponga de datos de la susceptibilidad de la cepa supuestamente patógena de *B. anthracis* a los antimicrobianos, se recomienda la profilaxia inicial de adultos o niños después de exposición, con ciprofloxacina o doxiciclina. No se recomiendan como fármacos de primera línea las fluoroquinolonas y las tetraciclinas en niños, por sus efectos adversos, pero tales aspectos negativos pudieran ser rebasados por la necesidad de tratar inicialmente a embarazadas y niños expuestos a *B. anthracis* después de un ataque bioterrorista. Tan pronto se haya confirmado la susceptibilidad del microorganismo a la penicilina, habrá que cambiar la profilaxia en niños para usar 80 mg de amoxicilina ingerible/kg de peso al día, en fracciones cada 8 h (que no rebase 500 mg tres veces al día). *Bacillus anthracis* no es susceptible a las cefalosporinas ni al trimetoprim-sulfametoxazol, y por consiguiente, no deben utilizarse para profilaxia.

Chancroide

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El chancroide es una enfermedad ulcerosa aguda que afecta los genitales. Surge en primer lugar una úlcera en la forma de una pápula eritematosa dolorosa que se torna pustulosa y muestra erosión en el curso de unos días, y así se forma una lesión moderadamente superficial y perfectamente demarcada con un borde serpiginoso. Su base es friable y puede estar cubierta de un exudado gris o amarillo, necrótico y purulento. Puede haber una o varias úlceras. A diferencia del chancro sífilítico, que es indoloro, la úlcera del chancroide suele ser dolorosa, en forma

* Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: use of anthrax vaccine in response to terrorism: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:1024-1026.