

Uso de la vacuna contra el carbunco en los Estados Unidos de América¹

El carbunco, pústula maligna o ántrax, es una zoonosis causada por un bacilo esporulado (*Bacillus anthracis*) que afecta principalmente a los herbívoros, tanto domésticos como salvajes. Las esporas de *B. anthracis* pueden permanecer viables e infecciosas en el suelo durante muchos años y los herbívoros se infectan al ingerirlas. El carbunco humano se produce por exposición a animales infectados o tejidos de animales infectados, o por exposición directa al bacilo. Dependiendo de la puerta de entrada, la enfermedad puede adoptar tres formas: cutánea, gastrointestinal o pulmonar. No se ha confirmado la posible transmisión persona a persona del carbunco pulmonar.

Debido a problemas de notificación, no es posible determinar la verdadera incidencia del carbunco. La enfermedad ocurre en todo el mundo y es más frecuente en regiones agrícolas de Sudamérica y Centroamérica, sur y este de Europa, Asia, África, Caribe y Oriente Medio con insuficientes programas de control de la enfermedad en el ganado. En los Estados Unidos de América (EE. UU.), el último caso humano se detectó en 1992, pero siguen produciéndose casos en animales domésticos y salvajes, aunque se desconoce la incidencia exacta.

B. anthracis ha sido utilizado durante cerca de 60 años como potencial arma biológica y es uno de los agentes con más probabilidades de ser utilizado en acciones de terrorismo biológico, gracias a su capacidad de transmisión por vía respiratoria, a la elevada mortalidad del carbunco pulmonar y a la gran estabilidad de las esporas en comparación con otras potenciales armas biológicas. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que la liberación de 50 kg de esporas de *B. anthracis* en una población de 500 000 habitantes produciría 95 000 muertes y 125 000 hospitalizaciones.

LA ENFERMEDAD

El período de incubación y los síntomas del carbunco humano dependen de la vía de transmisión de la enfermedad, pero en general los síntomas comienzan una semana después de la exposición.

Carbunco cutáneo

Más del 95% de las infecciones naturales por *B. anthracis* son cutáneas y están relacionadas con la

Palabras clave: carbunco, vacunación, quimioprofilaxis.

¹ Basado en "Use of anthrax vaccine in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)", publicado originalmente en MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49(RR-15):1-20 y disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4915.pdf> (acceso el 19 de julio de 2001).

penetración del bacilo a través de cortes o abrasiones de la piel, durante actividades como la manipulación de carne, lana, cuero u otros productos de animales infectados. El período de incubación oscila entre menos de 1 y 12 días. La infección cutánea comienza como una pequeña pápula que progresa a una vesícula en 1 a 2 días y, posteriormente, a una úlcera necrótica, generalmente indolora, con un característico centro negro. Las posibles manifestaciones acompañantes incluyen linfadenopatías regionales, fiebre, malestar y cefalea. La tasa de letalidad era del 20% cuando no existían antibióticos, pero en la actualidad es inferior al 1%.

Carbunco gastrointestinal

Es muy raro y generalmente se produce tras la ingesta de carne contaminada. El período de incubación oscila entre 1 y 7 días. La afectación faríngea presenta lesiones en la base de la lengua o las amígdalas, dolor de garganta, fiebre y linfadenopatía regional. La afectación intestinal se caracteriza por inflamación aguda y las manifestaciones iniciales (náuseas, vómitos, anorexia y fiebre) se siguen de dolor abdominal y diarrea y vómitos sanguinolentos. La tasa de letalidad estimada es del 25 al 60%.

Carbunco pulmonar

El tamaño del inóculo necesario para producir la enfermedad es de 8 000 a 50 000 esporas. El período de incubación oscila entre 1 y 43 días y podría estar inversamente relacionado con el tamaño del inóculo. Los síntomas iniciales consisten en dolor de garganta, febrícula y mialgias, pero después de unos días pueden progresar a disnea grave y choque. La meningitis es frecuente. La tasa de letalidad estimada se acerca al 90% y en la era preantibiótica llegaba al 97%.

PATOGENESIS

B. anthracis evita el sistema inmunitario mediante la producción de una cápsula antifagocítica. El bacilo produce tres proteínas que se combinan de dos en dos para producir dos exotoxinas. El antígeno protector (PA) se combina con el factor letal (LF) para formar la toxina letal y con el factor edematizante (EF) para producir la toxina edematizante. El LF es una proteasa que inhibe la proteinquinasa activada por mitógenos, el EF es una adenilciclasa que genera AMP cíclico y el PA es una

proteína de 82 kDa que se une a receptores de las células de los mamíferos y tiene un papel fundamental en la capacidad de *B. anthracis* para causar enfermedad, por ser necesario para la unión y translocación del LF y EF a las células huésped. Tras la inoculación cutánea, la ingestión o la inhalación, las esporas infectan a los macrófagos, germinan y proliferan.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Reducción del riesgo de exposición

El control del carbunco en el ganado se realiza en todo el mundo a través de programas de vacunación, de la detección rápida y notificación de los casos y del enterramiento o cremación de los animales enfermos. La infección humana se controla mediante la reducción de la tasa de infección del ganado, la supervisión veterinaria de los mataderos y la restricción de la importación de pieles y lana de países en los que hay carbunco.

Vacunación

Al principio de los años 40 se creó la primera vacuna para el ganado, basada en una variante avirulenta, no encapsulada, viva de *B. anthracis*, que sigue siendo la principal vacuna veterinaria en los países occidentales. Como su empleo se ha asociado ocasionalmente a la muerte de los animales vacunados, las vacunas con bacilos vivos nunca se han considerado aptas para uso humano. Posteriormente se investigó el uso de filtrados de cultivos de *B. anthracis*, que condujo a la creación de las vacunas utilizadas actualmente en los EE. UU. y Europa. El primer producto utilizado en humanos fue un filtrado acelular precipitado con alumbre, creado en 1954. Después, entre 1957 y 1960, se mejoró esta vacuna con medidas como la utilización de hidróxido de aluminio en vez de alumbre como adyuvante.

Esta vacuna, conocida como AVA (*anthrax vaccine adsorbed*), es la única aprobada en los EE. UU. Se prepara a partir de un filtrado acelular del cultivo de una cepa toxigénica, no encapsulada, de *B. anthracis* conocida como V770-NP1-R. El filtrado contiene una mezcla de productos entre los que se encuentran los tres componentes tóxicos (PA, LF y EF) y está adsorbido con hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante.

La vacunación primaria consiste en tres inyecciones subcutáneas a las 0, 2 y 4 semanas, y tres recuerdos a los 6, 12 y 18 meses. Para mantener la inmunidad se recomienda un nuevo recuerdo cada

año. Debido a la complejidad de esta pauta de vacunación y a la frecuencia de las reacciones locales en la zona de inyección, se está investigando la inmunogenicidad de otras pautas de administración con menor número de dosis por vía intramuscular. No obstante, por el momento todavía no se pueden recomendar modificaciones de la pauta de vacunación habitual.

Como no hay datos que indiquen que el aumento del intervalo entre las dosis altere la inmunogenicidad ni la seguridad, la interrupción de la pauta de vacunación no requiere volver a iniciarla desde el principio ni añadirle nuevas dosis.

Eficacia de la vacuna

Para evaluar la eficacia de la AVA se dispone de los datos de varios estudios en animales y de un único ensayo clínico controlado en humanos, así como de los datos de inmunogenicidad en humanos y en mamíferos inferiores. La vacunación de adultos con la AVA ha inducido una respuesta inmunitaria medida por hemaglutinación indirecta en el 83% de los vacunados 2 semanas después de la primera dosis y en el 91% de los que recibieron dos o más dosis. Después de tres dosis, los títulos de IgG se han cuadruplicado en cerca del 95% de los vacunados.

La eficacia protectora de la vacuna anterior, precipitada con alumbre, y de la AVA ha sido demostrada en varios modelos animales en los que se utilizaron diferentes vías de administración. No hay datos sobre la duración de la eficacia de la AVA en humanos, pero los datos obtenidos en animales indican que podría oscilar entre 1 y 2 años tras dos inoculaciones.

Seguridad de la vacuna

Los datos sobre acontecimientos adversos asociados al uso de la AVA proceden de tres fuentes: investigaciones anteriores a su aprobación, vigilancia pasiva tras su aprobación y estudios publicados.

En las investigaciones anteriores a la aprobación se estudiaron 6 985 personas que recibieron 16 435 dosis. Tras la vacunación se registraron reacciones locales graves (edema o induración > 120 mm) en el 1% de los casos, moderadas (edema o induración de 30 a 120 mm) en el 3% y leves (eritema y edema o induración < 30 mm) en el 20%. En un estudio con la vacuna precursora de la AVA se detectaron reacciones locales moderadas en el 4% de los vacunados, y leves en el 30%. La frecuencia de reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, algias o náuseas)

fue < 0,06% con la AVA (cuatro casos) y del 0,2% con su precursora.

Los datos de la vigilancia pasiva tras la aprobación proceden del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las Vacunas (*Vaccine Adverse Event Reporting System*: VAERS). Entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de agosto de 2000, se distribuyeron en los EE. UU. al menos 1 859 000 de dosis de AVA y se notificaron al VAERS 1 544 acontecimientos adversos, 76 (5%) de los cuales fueron graves (esto es, ocasionaron la muerte, fueron potencialmente mortales, necesitaron hospitalización o produjeron incapacidad permanente). Cerca del 75% de las notificaciones correspondieron a menores de 40 años y 25% a mujeres. Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron la hipersensibilidad en la zona de inyección ($n = 334$), el edema en la zona de inyección ($n = 283$), el dolor en la zona de inyección ($n = 247$), la cefalea ($n = 239$), la artralgia ($n = 232$), la astenia ($n = 215$) y el prurito ($n = 212$). Se notificaron dos episodios de anafilaxia y dos muertes, ninguna de las dos con relación demostrada con la vacunación (una por arteritis coronaria y la otra por anemia aplásica). Entre los acontecimientos adversos graves infrecuentes (menos de 10 casos) hubo celulitis, neumonía, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones, miocardiopatía, lupus eritematoso sistémico y otras colagenosis, esclerosis múltiple, septicemia, angioedema y mielitis transversa. El análisis de los datos del VAERS no mostró acontecimientos adversos graves claramente asociados a la vacuna, exceptuando las reacciones locales a la inyección. No obstante, debido a las limitaciones de los sistemas de notificación espontánea, generalmente es imposible establecer una relación de causalidad a partir de los datos del VAERS.

Los cuatro estudios publicados han sido realizados en militares de los EE. UU. En el primero, con 4 348 participantes, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron menores, localizados y autolimitados. Solo el 0,3% de los casos perdieron uno o más días de trabajo, solo el 0,5% consultó a un médico y solo el 0,02% (un caso) necesitó hospitalización. En un segundo estudio, la tasa de acontecimientos adversos que llevaron a consultar al médico o a la baja laboral fue del 7,9% tras la primera dosis, del 5,1% tras la segunda, del 3% tras la tercera y del 3,1% tras la cuarta. Ambos estudios tienen varias limitaciones metodológicas. También se han publicado dos investigaciones epidemiológicas en excombatientes de la guerra del Golfo Pérsico, cuyos resultados no permitieron relacionar la vacunación contra el carbunco con ninguna de las enfermedades padecidas por esta población. No hay estudios que documenten la aparición de enfermedades crónicas (por ejemplo, cáncer o infer-

tilidad) tras la vacunación contra el carbunco y no hay datos sobre la seguridad de la vacuna en menores de 18 años ni en mayores de 65.

Los acontecimientos adversos que ocurran tras la vacunación contra el carbunco deben ser notificados, independientemente de la opinión del profesional sanitario acerca de la causalidad o no de la relación.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Vacunación durante el embarazo y la lactancia

No hay estudios publicados acerca del uso de la vacuna contra el carbunco en embarazadas, quienes solo deberían ser vacunadas en caso de que los potenciales beneficios superen los potenciales riesgos para el feto. No hay datos que indiquen un aumento del riesgo de efectos colaterales maternos ni infantiles durante la lactancia materna. La administración de vacunas con organismos no vivos, como la AVA, no está contraindicada durante la lactancia materna.

Alergias

La anafilaxia tras la vacunación contra el carbunco es extremadamente rara y nunca se ha notificado ningún caso mortal. No obstante, como la anafilaxia es potencialmente mortal, la AVA está contraindicada en personas que han sufrido reacciones anafilácticas a una dosis anterior de la vacuna o a alguno de sus componentes.

Antecedentes de carbunco

La vacuna contra el carbunco está contraindicada en personas que hayan sufrido la enfermedad porque estos casos se han asociado a más acontecimientos adversos graves.

Otras enfermedades

En pacientes con enfermedades agudas moderadas o graves la vacunación debe aplazarse hasta la recuperación, con el fin de no añadir a la enfermedad subyacente los potenciales acontecimientos adversos de la vacuna y de que los síntomas de la enfermedad no sean malinterpretados como efectos de la vacuna. La vacuna se puede administrar a pacientes con enfermedades leves, aunque se acompañen de febrícula.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA AVA

Vacunación antes de la exposición

Exposiciones laborales y en el laboratorio. La vacunación rutinaria con AVA está indicada en personas cuyos trabajos impliquen contacto con cultivos de grandes cantidades o concentraciones de *B. anthracis* o un alto riesgo de producción de aerosoles. El personal de laboratorios que empleen las normas de seguridad biológica de nivel 2 en el procesamiento habitual de muestras clínicas no corren un alto riesgo de exposición a las esporas de *B. anthracis*. Para las personas que trabajan con productos animales importados (pieles, lana, pelos, etc.), el riesgo ha disminuido gracias a las medidas de seguridad de las industrias y a las restricciones de importación, por lo que solo se recomienda la vacunación cuando estas medidas se consideren insuficientes para evitar la exposición a las esporas de *B. anthracis*. En los EE. UU. no se recomienda la vacunación de todos los veterinarios, dada la baja incidencia de casos en animales. No obstante, la vacunación está indicada en veterinarios y otros trabajadores de alto riesgo en contacto con animales potencialmente infectados en zonas con una alta incidencia de casos de carbunco.

Preparación ante acciones de bioterrorismo. En la actualidad, la vacunación solo está indicada en militares y en otros grupos seleccionados en los que sea posible calcular el riesgo de exposición.

Profilaxis postexposición: quimioprofilaxis y vacunación

Los antibióticos son eficaces frente a las formas germinadas de *B. anthracis*, pero no frente a las esporas. La penicilina y la doxiciclina son los fármacos de elección para el tratamiento del carbunco. El ciprofloxacino y el ofloxacino también son activos *in vitro* frente al *B. anthracis*. Aunque la resistencia natural de *B. anthracis* a la penicilina es rara, está descrita. En cambio, no se han descrito casos de resistencia natural a las tetraciclinas ni al ciprofloxacino.

En la actualidad, el ciprofloxacino es el único antibiótico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. para reducir la incidencia o progresión de la enfermedad tras la exposición a aerosoles que contengan *B. anthracis*. Aunque la quimioprofilaxis postexposición con antibióticos ha demostrado ser eficaz en modelos animales, todavía no se ha establecido cuál debe

ser la duración del tratamiento. No obstante, varios estudios han demostrado que los tratamientos breves, de 5 a 10 días, no son eficaces para prevenir la enfermedad en caso de inhalación de un gran número de esporas, pero que tratamientos más prolongados sí pueden ser eficaces. La vacunación post-exposición no es eficaz por sí sola, pero estudios realizados en primates han demostrado la eficacia de su combinación con los antibióticos, revelando que dos a tres dosis son suficientes para evitar la aparición de la enfermedad una vez que se suspenden los antibióticos.

En caso de exposición a aerosoles con esporas de *B. anthracis* se recomienda la profilaxis postexposición. El tratamiento con antibióticos debe durar al menos 30 días, o incluso 60 días, si es la única medida adoptada. Si también se administra la vacuna, los antibióticos se pueden suspender después de la tercera dosis de la vacuna, administrada como es habitual, esto es, a las 0, 2 y 4 semanas. Como se desconoce la duración de la protección conferida por la vacuna, en caso de nuevas exposiciones podrían ser necesarias nuevas vacunaciones. En caso de exposición cutánea o gastrointestinal la profilaxis postexposición debería consistir en el tratamiento con antibióticos durante 7 a 14 días.

Las pautas de quimioprofilaxis con antibióticos recomendadas en adultos consisten en la administración de alguno de los siguientes fármacos por vía oral: ciprofloxacino (500 mg dos veces al día), ofloxacino (400 mg dos veces al día), doxiciclina (100 mg dos veces al día), penicilina VK (7,5 mg/kg cuatro veces al día) o amoxicilina (500 mg tres veces al día).

INVESTIGACIÓN FUTURA

Se debería conceder prioridad a la investigación de los siguientes aspectos de la vacunación contra el carbunco: inmunogenicidad, modificación de la pauta de vacunación actual, estudios de seguridad en el ser humano, profilaxis postexposición, estudios sobre el tratamiento con antibióticos y la

susceptibilidad del bacilo, y estudios sobre la seguridad de la vacuna en animales gestantes.

SYNOPSIS

Use of anthrax vaccine in the United States of America: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices

This piece presents the recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices of the United States of America concerning the use of aluminum hydroxide adsorbed cell-free anthrax vaccine (Anthrax Vaccine Adsorbed, or AVA) and the use of chemoprophylaxis against Bacillus anthracis in the United States. The recommended vaccination schedule consists of three subcutaneous injections, at 0, 2, and 4 weeks, and three booster vaccinations, at 6, 12, and 18 months. To maintain immunity, an annual booster injection is recommended. Approximately 95% of vaccinees seroconvert, with a fourfold rise in anti-PA (protective antigen) IgG titers after three doses. Analysis of data from the United States' Vaccine Adverse Event Reporting System has documented no pattern of serious adverse events clearly associated with the vaccine, except injection-site reactions. Vaccination is contraindicated in the case of a previous history of anthrax infection or anaphylactic reaction following a previous dose of AVA or any of the vaccine components. In addition, vaccination should be postponed in the case of moderate or severe acute illness. Pregnant women should be vaccinated against anthrax only if the potential benefits of vaccination outweigh the potential risks to the fetus. Vaccination during breast-feeding is not medically contraindicated. Routine preexposure vaccination with AVA is indicated for persons engaged in: a) work involving production quantities or concentrations of B. anthracis cultures or b) activities with a high potential for aerosol production. For the military and other select populations or for groups for which a calculable risk can be assessed, preexposure vaccination may be indicated. Following confirmed or suspected exposure to B. anthracis, postexposure antibiotic prophylaxis should be administered with ciprofloxacin, ofloxacin, doxycycline, penicillin VK, or amoxicillin. If the vaccine is available, prophylaxis should continue for 4 weeks (until three doses of vaccine have been administered); otherwise, prophylaxis should continue for 30–60 days.
