

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

BIOTERRORISMO: ANTRAX

Gustavo Adolfo Ospina Tascón *

RESUMEN

La historia del mundo se ha formado alrededor de diferentes conflictos bélicos y conforme se han logrado avances tecnológicos que mejoran la calidad de vida, igualmente se han "perfeccionado" las formas de agredir a sus semejantes. Las guerras en las que el honor era el principal valor para los combatientes, quedaron definitivamente en el pasado y se pasó en cambio a buscar una mayor destrucción del enemigo a cualquier precio. De esta forma, en este artículo se presenta cómo el bacillus anthracis ha sido utilizado como potencial arma biológica en laboratorios de investigación militar, su fisiopatología y las recomendaciones en la prevención y tratamiento dadas por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos, en los comunicados publicados semanalmente en el Morbidity and Mortality Weekly Report.

Palabras clave: *Antrax, bioterrorismo, guerra biológica, mediastinitis, carbunco.*

HISTORIA

Desde la antigüedad, las armas biológicas han representado una alternativa en los propósitos bélicos. Es bien conocido que en siglo XVI de nuestra era, tanto Tártaros como Genoveses en sus conquistas por el poder en el mar mediterráneo, utilizaron la infestación de ratas en poblaciones enemigas, con el convencimiento que ello traería enfermedades, entre las que cabe mencionar la peste (entidad zoonótica producida por yersinia pestis en sus variedades

bubónica, septicémica y neumónica). En el nuevo continente, es bien recordado por los nativos del noroeste la historia de Fort Pitt, en la que el coronel Bouquet, miembro del ejército americano, ordenó a sus hombres arrojar los cadáveres de aquellos que habían muerto a causa de la viruela en esos días entre sus filas, en las poblaciones indígenas que estaban en conquista y que se habían resistido militarmente; como consecuencia, la población de Xiux se redujo de forma considerable debido a los casos de esta enfermedad viral y se logró entonces la conquista de estos territorios.

* Residente de Medicina Interna. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca

Ahora bien, la experimentación con armas biológicas es un fenómeno que viene aplicándose en los campos de batalla modernos. Así, se tienen datos acerca de experimentación con *B. anthracis* en la segunda guerra mundial en la Isla Gruinard en Escocia, donde se reportaron algunos casos fatales de contaminación por ántrax inhalado. En esta misma guerra, se recuerda el bombardeo de Japón sobre territorios de Manchuria, en los que curiosamente, además de lanzar bombas convencionales, se lanzaron recipientes con pulgas que finalmente terminaron produciendo gran número de casos (aunque no exactamente reportados) de peste bubónica. En los años 50 y 60 con el advenimiento de la guerra fría, se dispararon las investigaciones acerca de potenciales armas biológicas con fines de destrucción masiva; es famoso el accidente ocurrido en Sverdlovsk (antigua URSS) en 1979, cuando por explosión accidental de uno de los laboratorios militares que allí funcionaban, se produjo una diseminación de esporas de Ántrax hasta 50 Km. a la redonda con un saldo final de 200 muertos a causa de la forma pulmonar de la enfermedad. En los años 80, Irak utilizó ántrax sobre algunas poblaciones de Irán, e igualmente se utilizó toxina botulínica para contaminar alimentos. También es famoso el atentado realizado por el grupo extremista japonés Aum Shinrikyo en el metro de la ciudad de Tokio, donde dispersaron esporas de Ántrax, contaminando así a por lo menos 25 personas.

Entre otras potenciales armas biológicas cabe mencionar la viruela, que por haber sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad erradicada del mundo en 1980, constituye una amenaza para la vida de miles de personas que nunca tuvieron contacto con ella ni recibieron la vacuna. Dado que el ser humano es el único huésped para este germen, los especímenes de este virus se encuentran almacenados en laboratorios de investigación. De igual forma, otras infecciones como las fiebres hemorrágicas por virus de ébola, hantavirus y dengue, se consideran armas biológicas potenciales. La tularemia, brucelosis y cólera entran también dentro de este listado de posibles armas, pero en realidad, la lista de potenciales infecciones con fines bélicos podría contemplar prácticamente cualquier germen bacteriano o viral.

ÁNTRAX O CARBUNCO

Es una infección bacteriana producida por *Bacillus anthracis* observada frecuentemente en los herbívoros. La infección en el ser humano se produce cuando las esporas de *B. anthracis* penetran en el organismo al entrar en contacto con animales infectados o sus productos contamina-

dos, a través de picaduras de insectos, por inhalación o ingestión. La distribución del ántrax es mundial y aunque ha disminuido su incidencia en países desarrollados, permanece siendo un problema para los países en vía de desarrollo.

La primera descripción del ántrax se encuentra en el libro del Génesis en la Biblia, cuando se inscribe la primera plaga de Egipto. Hay descripciones de casos de ántrax en animales y humanos descritos en la literatura de hindúes, griegos y romanos.

Varios distinguidos microbiólogos del siglo XIX describieron los hallazgos patológicos de la enfermedad e intentaron desarrollar una vacuna debido a los serios problemas con el ántrax en la industria ganadera; los casos de ántrax ocupacional se incrementaron en la primera mitad del siglo XIX en países como Alemania e Inglaterra.

EPIDEMIOLOGÍA

El ántrax es una enfermedad de los herbívoros y solo incidentalmente se infectan los humanos que están en contacto con animales contaminados o sus productos (Figura 1).

Los casos humanos pueden ocurrir en un medio industrial o agropecuario. Los casos industriales son producto del contacto con materias primas usadas en procesos de manufactura; en Estados Unidos, por ejemplo, se han descrito casos de ántrax cutáneo en ambientes industriales relacionados con el procesamiento de fibras animales importadas, como la crin de caballos y piel de vacunos. En Suecia se informaron 25 casos de ántrax cutáneos en trabajadores de una compañía textil como resultado de la manipulación de pieles de animales traídos de Pakistán. En África se han



FIGURA 1. Carbuco en vacunos.

descrito múltiples epidemias de ántrax cutáneo en Zimbawe y Chad; en el primero, ocurrieron 9.700 casos cutáneos y de ellos fallecieron 141 pacientes, probablemente a causa de la forma gastrointestinal asociada.

El ántrax se ha extendido por todo el mundo. Todos los animales son susceptibles en diferente grado, pero es más frecuente en herbívoros domésticos como el ganado vacuno, ovejas, caballos, cabras y algunos herbívoros salvajes. Los animales herbívoros se contaminan al pastar el forraje contaminado con esporas de bacillus anthracis en condiciones climáticas apropiadas. Los cadáveres de animales infectados son focos de contaminación; las epidemias que se producen entre animales pueden extenderse desde un foco inicial hasta las zonas geográficas contiguas, siguiendo el patrón de desplazamiento de las manadas. Se atribuye a las moscas un papel en la diseminación del carbunco, al igual que algunas aves de rapiña que se alimentan de los cadáveres de animales contaminados.

Es difícil hacer un estimativo acerca de la cantidad de casos que ocurren anualmente en el mundo, ya que muchos de ellos no reciben tratamiento y no son comunicados; si embargo, se estima que ocurren entre 20.000 y 100.000 casos anualmente. En Colombia es una infección relativamente frecuente en las áreas rurales de la costa Atlántica, donde se pastorea ganado vacuno. En Estados Unidos, se reportaron tres casos desde 1984 a 1995 de la variedad que afecta la piel, mientras que el último caso de ántrax inhalado fue reportado en 1976.

MICROBIOLOGÍA

Bacillus anthracis es un bacilo gram positivo, aeróbico, formador de esporas que mide de 1.0 a 1.5 μ m por 3.0 a 10 μ m (Figura 2). A diferencia de otras especies de bacilos saprofiticos (*b. subtilis* y *b. cereus*), es no móvil, no productor de hemólisis en el agar sangre, crece rápidamente a temperatura de 37°C y forma colonias irregulares en forma de cabeza de medusa. *In vitro* forma cadenas largas, pero en las muestras tomadas de los huéspedes se observa como organismo único o como cortas cadenas de dos o tres bacilos. Forma colonias mucosas en medios enriquecidos y una cápsula prominente cuando crece en agar con HCO₃ al 0.7%, en la presencia de CO₂ del 5% – 20%. Cuando se acaban los nutrientes, forma esporas que pueden permanecer vivas durante años o incluso décadas. Estas esporas no se forman en los huéspedes, a menos que los líquidos corporales infectados se expongan al aire. Las esporas germinan cuando son expuestas a un medio rico en nutrientes, tales como tejidos, sangre animal o el huésped humano.

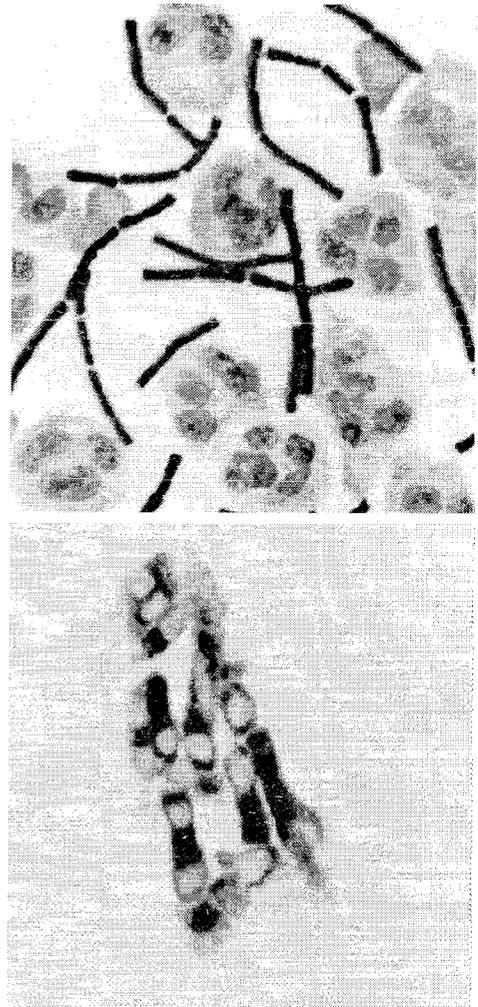


FIGURA 2. *Bacillus anthracis*. Muestras de LCR de paciente con meningitis aguda. En la fotografía de la derecha se aprecian las esporas formadas por el germen cuando entra en contacto con el aire.

PATOGÉNESIS

Los factores de virulencia del *B. anthracis* están encodados en dos plásmidos: uno envuelto en la síntesis de la cápsula que inhibe la fagocitosis en la forma vegetativa o esporular (*pXO1*) y el otro codificado en los genes que guardan la información para la producción de exotoxinas (*pXO2*)

Las exotoxinas que producen los efectos clínicos en los mamíferos más estudiadas son la toxina productora de edema y la toxina letal, que a su vez están compuestas por dos fracciones proteicas denominadas A y B; la segunda fracción es la que permite la unión a la célula blanco y la

primera es la que genera la acción patológica. El componente A de la toxina edematizante produce inhibición de la función de los neutrófilos y obstaculiza la producción de IL 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) por parte de los monocitos; el componente B de la toxina letal produce, por el contrario, una gran liberación de TNF a e IL 6 por parte de los monocitos (situación que explica los grandes efectos tóxicos y rápida de progresión a choque séptico que ocurre en animales con grandes bacteremias -10^7 a 10^8 bacilos por mm^3)

La infección se inicia por la entrada de los gérmenes a través de una lesión en la piel o a través de las mucosas (forma gastrointestinal). Después de la ingestión por los macrófagos en el sitio de la inoculación, se produce la germinación de las formas vegetativas, seguido de una multiplicación extracelular y formación de cápsula y exotoxinas. En la forma pulmonar, la inhalación de esporas produce su depósito en los alvéolos y de allí son transportados hasta los linfáticos mediastinales, donde ocurre la germinación hasta 60 días después. La dosis inhalada media letal ha sido estimada entre 2.500 y 55.000 esporas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ántrax por inhalación

El término de ántrax por inhalación es mejor que neumonía por ántrax, en vista de las secuencias patológicas, la mediastinitis y linfadenitis hemorrágica prominentes y la ausencia de una bronconeumonía en las muestras de patología postmortem (Figura 3). Sin embargo, cerca de 25% de los casos de ántrax inhalado manejados en Sverdlovks demostraron lesiones necrotizantes y hemorrágicas focales del parénquima pulmonar, semejante a la lesión de Ghon de la tuberculosis primaria.

Después de un período de incubación de uno a seis días, se inicia una enfermedad no específica caracterizada por fiebre, malestar general, mialgias, tos no productiva y dolor torácico y abdominal no específicos. La enfermedad progresa en una segunda fase en dos o tres días, en los que abruptamente se inicia fiebre alta, disnea aguda, diaforesis y cianosis; en algunos se escucha estridor debido a la compresión traqueal por el crecimiento de los ganglios linfáticos, ensanchamiento mediastinal y edema de la piel del tórax y el cuello. Se produce un rápido deterioro en las 24 a 36 horas siguientes y el paciente entra en choque y finalmente muere. 16 de los 18 casos reportados en Estados Unidos antes de los atentados bioterroristas siguientes al 11 de Septiembre, fueron fatales.

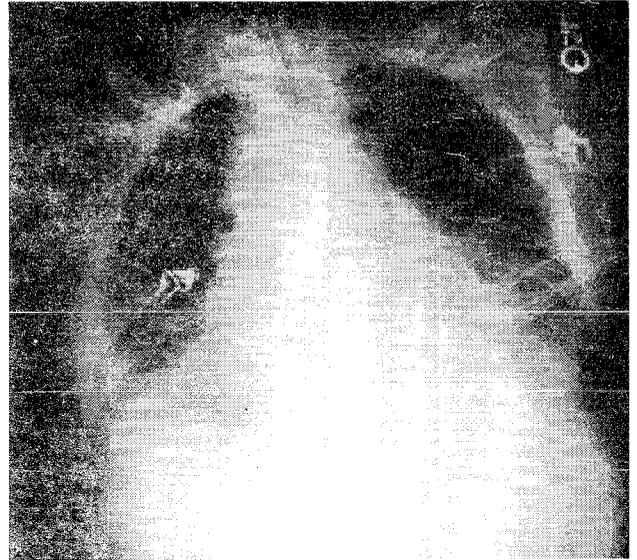


FIGURA 3. Ántrax pulmonar, correspondiente al primero de los casos reportados en el estado de La Florida en Octubre de 2001. Note el ensanchamiento mediastinal marcado, correspondiente a una linfomediastinitis hemorrágica.

Ántrax Cutáneo

Más del 95% de los casos de ántrax natural se presentan en la forma cutánea. La espora penetra por un sitio de abrasión de la piel, usualmente las extremidades, cara o el cuello. La lesión primaria consiste en una pápula pruriginosa y dolorosa que aparece de uno a siete días después de la entrada de la espora. En los siguientes dos días a la aparición de la pápula, la lesión evoluciona hacia una forma vesicular y además, se forman pequeñas vesículas alrededor llenas de líquido claro o serosanguinolento que contienen gran cantidad de bacilos gram positivos y muy escasos leucocitos. Todo esto se acompaña de fiebre de bajo grado y malestar general. La vesícula central termina por ulcerarse y se cubre de una típica costra negra (Figura 4). El edema que rodea la lesión puede ser muy grande, especialmente en las lesiones de cabeza y cuello. Ocasionalmente se desarrollan múltiples bulas con marcados efectos tóxicos.

La incisión o desbridamiento de las escaras debe ser evitado, dado el alto riesgo de bacteremia; la escara se cae en forma natural después de dos semanas de iniciada la enfermedad. La sobreinfección con estreptococos y *S. aureus* no son frecuentes, pero deben ser sospechadas si recurre la fiebre y la adenitis regional u ocasionalmente, si se presenta descarga purulenta.

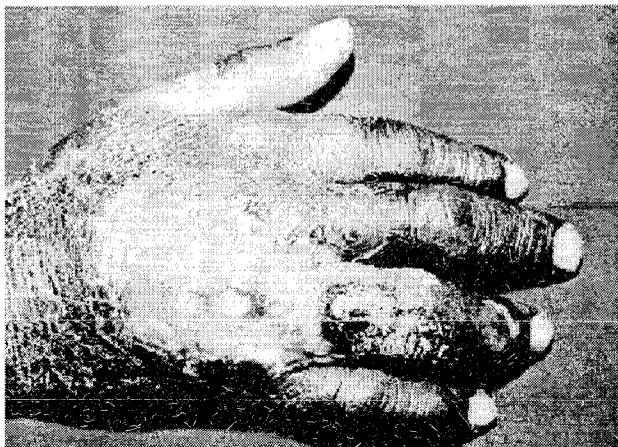


FIGURA 4. Ántrax cutáneo

Ántrax Gastrointestinal

Los síntomas aparecen dos a cinco días después de ingerir alimentos mal cocinados que contienen esporas. Dichos síntomas consisten en náuseas, vómito, fiebre y dolor abdominal. Rápidamente progresa hacia la severidad, se produce diarrea sanguinolenta y signos que sugieren un abdomen agudo. Las lesiones primarias del intestino son de tipo ulcerativo y ocurren principalmente en el íleon y el ciego. La linfadenitis hemorrágica mesentérica es también una característica y puede estar asociada a ascitis intensa. La mortalidad es mayor del 50%.

Meningitis por Ántrax

Puede ocurrir como resultado de bacteremia en el marco de una forma inhalada de la infección. Raramente ocurre asociada a otras formas de ántrax. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es con frecuencia hemorrágico y muestra una gran pleocitosis a expensas de neutrófilos y bacilos gram positivos. La mortalidad es del 100%, pero existen algunos casos anecdóticos, donde sobrevivieron algunos enfermos tratados con antibióticos.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

En el pasado, el diagnóstico del ántrax se basaba en los hallazgos clínicos y en la historia de exposición a animales o productos contaminados de ellos. La historia de exposición ha cambiado con los recientes hechos ocurridos en Norteamérica, en los que se demostró contaminación a partir de sobres del servicio postal.

Otras lesiones de piel que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial e incluyen el forúnculo estafilocócico (usualmente doloroso), ectima (usualmente sin edema, ni manifestaciones generales), ectima gangrenoso (usualmente en neutropénicos con bacteremia por *p. aeruginosa*) y el mal de Orf (sin edema, ni la escara distintiva). Síntomas gripales prominentes de reciente aparición asociados a ensanchamiento mediastinal en los radiografía de tórax, sugieren el diagnóstico de ántrax en su variedad inhalada; sin embargo, la tularemia puede provocar una linfadenopatía mediastinal semejante.

Diagnóstico de laboratorio

La identificación presuntiva en un laboratorio clínico está basada en el hallazgo en la tinción de gram de una muestra tomada del líquido de una vesícula (o escara), LCR o sangre, de bacilos gram positivos encapsulados. También puede hacerse a partir de algunas claves en el crecimiento en los medios de cultivo como son la presencia de colonias no hemolíticas, no móviles, formadoras de esporas. Estos bacilos no crecen en agar McConkey.

Las pruebas definitivas deben realizarse en un laboratorio especializado como el *Laboratory Response Network for Bioterrorism* (LRN) de Estados Unidos. Las formas virulentas en presencia de CO₂ al 5% (y suplementadas con HCO₃ al 0.8%) producen bacilos encapsulados que pueden ser visualizados mediante la tinción con tinta india. Otros criterios de confirmación incluyen la susceptibilidad a la lisis por fago gamma o una prueba de inmunofluorescencia directa. Exámenes rápidos de tamizaje como los realizados de muestras de secreción nasal y del medio ambiente son ahora realizados únicamente por el LRN y los laboratorios del CDC de Atlanta, Estados Unidos.

No se conoce la especificidad y la sensibilidad de los cultivos nasales para predecir la ocurrencia de formas inhaladas de Ántrax; por ello, su uso debe ser limitado a instituciones de salud pública. Los estudios serológicos solamente tienen un valor retrospectivo en el diagnóstico de la enfermedad, pues se necesita verificar la elevación de los títulos de anticuerpos o la caída de estos en la etapa de convalecencia. En casos de ántrax cutáneo y orofaríngeo se desarrollan anticuerpos en 68% a 92% y 67% a 94%, respectivamente. Los exámenes serológicos de contactos pueden probablemente no ser de ayuda en la decisión acerca de si ha ocurrido una reciente exposición. Sin embargo, tales pruebas pueden tener valor epidemiológico para los diagnósticos posteriores de casos posiblemente subclínicos.

PROFILAXIS POSTERIOR A EXPOSICIÓN

El tratamiento con medicamentos antimicrobianos no está autorizado para personas asintomáticas a menos que autoridades de salud pública así lo crean conveniente, según lo estipulado por las guías de detección y manejo emitidas por el CDC de Atlanta. De hecho, la utilización no adecuada de antibióticos puede provocar la selección de microorganismos resistentes entre los comensales. Un periodo largo de profilaxis (60 días) es recomendado debido al prolongado periodo de latencia que puede ocurrir antes de la germinación de las esporas adquiridas a través de la vía respiratoria. Debido a que las cepas de *B. anthracis* aisladas de pacientes contaminados con las esporas enviadas en sobres de correo en Estados Unidos, como resultado de los ataques terroristas, son resistentes a múltiples antibióticos (penicilina, doxiciclina, cloramfenicol, macrólidos y rifampicina). La ciprofloxacina es el medicamento de elección para la terapia inicial.

Una vacuna consistente en una cepa atenuada de *B. anthracis* adsorbida en un adyuvante de hidróxido de aluminio, ha sido administrada a miembros del ejército de Estados Unidos desde 1998. Se aplican 6 dosis: a la semana 0, 2 y 4; luego a los 6, 12 y 18 meses. La máxima protección se consigue después de 100 semanas en un 95%. Aún no está claro si las personas vacunadas previamente que son expuestas a la forma inhalada, requieran 60 días de profilaxis o menos tiempo.

Aunque las fluoroquinolonas (incluyendo la ciprofloxacina) no son recomendadas durante el embarazo, debido a la asociación con artropatía en el producto de gestación, el riesgo de encontrarse frente a una cepa resistente a los antibióticos convencionalmente usados es tan alto, que su uso está autorizado. No obstante que las tetraciclinas han sido asociadas con hepatotoxicidad en la mujer gestante y con defectos en la formación de los dientes y huesos en el feto, el uso inicial de doxiciclina es recomendado en vista de la potencial amenaza para la vida que representa la enfermedad, cuando no se puede utilizar ciprofloxacina o penicilina.

TERAPIA ANTIMICROBIANA Y DESCONTAMINACIÓN

La penicilina G ha sido el tratamiento de elección para el tratamiento del ántrax por muchas décadas y solo ocasionalmente se han encontrado cepas resistentes en los ca-

sos naturales. *B. anthracis* es sensible in vitro a otros agentes como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, tetraciclinas, macrólidos, cloramfenicol, aminoglucósidos, clindamicina, imipenem, rifampicina, vancomicina, cefazolina y otras cefalosporinas de primera generación. Es resistente a cefuroxime, cefalosporinas de espectro extendido como cefotaxime y ceftazidime y otros antibióticos como aztreonam, trimetoprim y sulfametoxazol.

La terapia de primera línea recomendada para adultos con ántrax inhalado demostrado es ciprofloxacina IV 400 mg cada 12 horas. El uso de terapia combinada inicial de ciprofloxacina más penicilina puede ser considerado en vista del alto riesgo de desarrollo de meningitis y de los probados altos niveles alcanzados por penicilina cristalina en el líquido cefalorraquídeo. La terapia debe extenderse por 60 días igualmente.

Las formas leves de ántrax cutáneo se pueden tratar con ciprofloxacina 500 mg VO cada 12 horas y si la cepa es sensible, doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas o amoxicilina 500 mg cada 8 horas. El tratamiento debe continuar por 60 días en el marco de bioterrorismo y solo de 7 a 10 días cuando la infección se adquiere de forma natural. Dada la presencia de β lactamasas constitutivas e inducibles aisladas en Florida, Washington y New York en los atentados terroristas, el CDC no recomienda el tratamiento sistémico con penicilina G, ampicilina o amoxicilina solos.

Dada la poca experiencia en el manejo de esta infección a gran escala, exceptuando el desastre de Sverdlovks, se recomiendan los trajes y máscaras de barrera para realizar la manipulación de material potencialmente contaminado y posterior uso de formaldehído vaporizado (Figura 5).

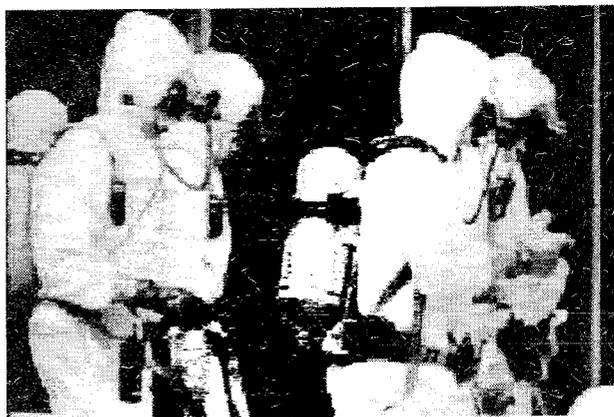


FIGURA 5. Trajes y máscaras de barrera

BIBLIOGRAFÍA

1. **Brachman PS.** Bacterial infections of humans-epidemiology and control. Evans AS, Brachman PS, eds. *Anthrax*. Ch. 3, 2nd ed. New York: Plenum Press 1993.
2. **Turnbull PC, Bell RH, Saigawa K, et al.** Anthrax in wildlife in the Luangwa Valley, Zambia. *Veterinarian Research*. 128:399 - 403. 1991
3. **Kunanusont C, Limpakarnjanarat K, Foy HM.** Outbreak of anthrax in Thailand. *Ann Tropical Medicine Parasitology*. 84:507 - 12. 1990
4. **Hansen LM.** Controversy over anthrax outbreak persists. *Current Topics*. 54:342 - 3. 1988
5. **Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, et al.** Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci*. 90:2291 - 4. 1993
6. **Nettleman MD.** Biological warfare and infection control. *Infections Control Hospital Epidemiology*. 12:368 - 72. 1991
7. **Lawrence D, Heitefuss S, Seifert HS.** Differentiation of *Bacillus anthracis* from *Bacillus cereus* by gas chromatographic whole-cell fatty acid analysis. *Journal of Clinical Microbiology*. 29:1508 - 12. 1991
8. **Turnbull PC, Hutson RA, Ward MJ, et al.** *Bacillus anthracis* but not always anthrax. *Journal Applied Bacteriology*. 72:21 - 8. 1992
9. **Carl M, Hawkins R, Coulson N, et al.** Detection of spores of *Bacillus anthracis* using the polymerase chain reaction. *Journal of Infectious Diseases*. 165:1145 - 8. 1992
10. **O'Brien J, Friedlander A, Dreier T, et al.** Effects of anthrax toxin components on human neutrophils. *Infect Immun*. 47:306 - 10. 1985
11. **Durst UN, Bartenstein J, Buhlmann H, et al.** Anthraxmeningitis (Anthrax meningitis). (ABSTRACT) *Schweiz Med Wochenschr* 116:1222 - 8. 1986
12. **Harrison LH, Ezzell JW, Abshire TG, et al.** Evaluation of serologic tests for diagnosis of anthrax after an outbreak of cutaneous anthrax in Paraguay. *Journal of Infectious Diseases*. 160:706 - 10. 1989
13. **Turnbull PC.** Anthrax vaccines: Past, present and future. *Vaccine* 9:533 - 9. 1991
14. **Dixon T, Mechelson M, Guillemin J, Hanna P.** Anthrax. *The New England Journal of Medicine*. 341: 815 - 826. 1999
15. **Swartz M.** recognition and management of Anthrax. *The New England Journal of Medicine* 345: 1621 - 1626, 2001
16. **Friedlander Am.** Anthrax: clinical features, pathogenesis and potential biological warfare threat. In Remington JS eds. *Current clinical topics in infectious diseases*. Vol 2. Malden, Mass: Blackwell Science, 2000: 335 - 49
17. **Inglesby TV, Henderson Da, Barlett JG et al.** Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 281 : 1735 - 1745, 1999
18. CDC guidelines for state health departments on how to handle anthrax and other biological agent threats (revised Oct 14, 2001). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention.
19. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *Morbidity Mortality Weekly Report* 50 : 909 - 919, 2001.
20. *Morbidity Mortality Weekly Report* 50 : 909 - 919, 2001. Available in : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5042a1.htm>
21. Todas las actualizaciones semanales en <http://www.bt-cdc.com>

Correspondencia:

Gustavo Ospina
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Universitario San José, Carrera 6 No. 9N-02,
Popayán, Colombia.