

Comunicación del Académico (Medicina) Dr. Olindo Martino

Aspectos clínicos del carbunco en el hombre

Sr. Presidente,
Sres. Académicos:

Introducción.

Antes de entrar en materia deseo agradecer vuestra presencia y el honor de presentarme en esta autorizada tribuna.

El antrax o carbunco es una enfermedad infecciosa aguda, provocada por la bacteria Gram (+) *Bacillus anthracis*. Si bien la historia natural de esta zoonosis se expresa casi invariablemente en la forma clínica cutánea (de ahí su denominación habitual de pústula maligna), en ocasiones excepcionales puede presentar la forma respiratoria (mediastino — pulmonar) y bucofaringea o intestinal (enterocolitis necrotizante hemorrágica).

El antrax afecta principalmente a los animales herbívoros, mientras que los seres humanos y los carnívoros constituyen huéspedes accidentales. Se halla ampliamente distribuido, si bien la infección en el hombre es poco frecuente y de carácter esporádico. En la mayoría de los casos representa una enfermedad ocupacional sobre todo de aquellos trabajadores que manipulan animales infectados o sus productos (pieles, pelo, lana, huesos); así como profesionales veterinarios y trabajadores agrícolas y silvícolas.

En la Argentina, el carbunco humano es endémico, su incidencia es baja y todos los casos registrados hasta la fecha correspondieron a la

forma cutánea. De acuerdo con datos aportados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) se han denunciado casos en la Capital Federal, provincia de Buenos Aires, La Pampa, Córdoba, Chaco, y Santa Fe. Durante el periodo 1995 — 2002 se notificaron 117 casos de carbunco cutáneo (x: 14,63 casos por año).

Se postulan variadas causas de resurgimiento de la infección carbuncosa en la naturaleza: introducción de alimentos que contengan harina de hueso contaminada, cambios ecológicos abruptos (inundaciones), persistencia del suelo ácido y húmedo (circunstancia que alarga el periodo de viabilidad de las esporas en la naturaleza), interrupción de la vacunación en los animales susceptibles. Finalmente, *B. anthracis* es considerado un posible agente para ser utilizado en la guerra biológica.

Complejo patogénico del anthrax.

Bacillus anthracis posee importantes atributos tales como: a) presencia de dos formas de vida, la vegetativa y la esporulada, esta última permitiéndole mantenerse viable y resistente en la naturaleza por largos períodos, sobre todo cuando se lo expone al oxígeno atmosférico; b) virulencia, condicionada a partir de la formación de una cápsula que impide la fagocitosis; c) la presencia de una estratégica exotoxina que posee tres fracciones

de naturaleza proteica: el antígeno protector, el componente edematógeno y el factor letal. Según Little y Knudson (1986) tales fracciones obran mancomunadamente de forma tal que el antígeno protector asociado al factor letal resultan mortales en animales de laboratorio si se administran simultáneamente por vía intravenosa, mientras que el antígeno protector combinado con el factor edematógeno produce edema al ser inyectados por vía subcutánea.

Interesa señalar que la actividad sincronizada de los tres componentes mencionados desemboca, a la postre, en un patrón anatomoclínico caracterizado por edema – vasculitis – necrosis – hemorragia. Así, el antígeno de protección, a través de la inhibición de la función fagocitaria, facilita el desarrollo de la cápsula y permite la implantación y desarrollo bacteriano dentro del organismo susceptible. Por su parte, la fracción edematógena estimula la producción de interleuquina-6 (IL-6) a partir de los monocitos. Finalmente, la fracción fetal es responsable de la producción del Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y de la Interleuquina-1 (IL-1), responsables de la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular y su consecutiva lesión. Esta situación conduce a una vasculitis asociada con una microtrombosis de los vasos sanguíneos. (Cuadro 1).

En consecuencia, el aspecto patomorfológico descrito corresponde a la lesión inicial (chancro de inoculación carbuncoso). Si el proceso no se detiene, la infección se generaliza agregándose el daño vascular, la microtrombosis y las hemorragias generalizadas, situación que traduce una sepsis complicada con una coagulación intravascular diseminada.

La enfermedad en el hombre.

Existen tres modelos de infección en el ser humano: el carbunco cutáneo (bacteridiano externo) el respiratorio (inhalatorio) y el digestivo (deglutorio). (Cuadro 2).

El período de incubación oscila entre dos y cinco días, aunque existen referencias de períodos más cortos (un día) y más largos, hasta cuarenta y tres días como sucedió en el brote de Sverdlovsk (J. Chin).

El carbunco cutáneo o pústula maligna, es la forma más común de presentación. Inicia con una pápula pruriginosa en el sitio de inoculación que se transforma en vesícula, luego se deseca y evoluciona hacia una escara negra y deprimida. La ausencia o apenas escaso dolor local y la falta de supuración son circunstancias relevantes para la sospecha diagnóstica. Al segundo día el chancro de inoculación suele rodearse de una corona vesicular de contenido seroso o serohemático. (Martino O. y cols., 1995). (Fig. 1).

A partir del tercer o cuarto día la escara central acrecienta su diámetro, insinúa todavía más su depresión y progresivamente comienza la lesión a rodearse de un edema indoloro o ligeramente sensible a la presión. Este signo puede ser pronunciado cuando asienta en un tejido laxo mostrando un aspecto informe (Fig. 3).

Si bien el chancro de inoculación suele ser único, existen casos en los cuales es posible observar varias lesiones, consecuencia de un mecanismo de autoinoculación o debido a múltiples vías de ingreso de las esporas. (Fig. 2).

La lesión cutánea se acompaña invariablemente de adenopatías tributarias

sensibles a la palpación y consistentes, aunque nunca llegan a la supuración. (Martino O. y cois., 1995). La otra modalidad clínica del carbunco externo es el edema maligno que se diferencia de la pústula maligna porque la lesión necrótica inicial resulta poco menos que enmascarada por la intensidad y extensión del edema acompañante. Esta forma clínica tiene sitios electivos de presentación como parpados, cuello, axila y escroto, regiones en las que la piel es fina y el tejido celular subcutáneo laxo. (Fig. 4).

Acompañan al cuadro local síntomas de orden general: sensación de quebrantamiento, cefalalgia, escalofríos, fiebre, dolores osiomusculares, inapetencia, sed. Se destaca la presencia de bradicardia relativa en pleno estado febril, signo llamativo toda vez que al invertir su tendencia hacia una taquicardia, acompañada de epigastralgia, vómitos, diarrea y excitación psicomotriz, sugiere la presencia de una septicemia con grave pronóstico. En su transcurso pueden aparecer miocarditis, meningitis hemorrágica, suprarrenalitis aguda, glomérulo nefritis hemorrágica, hepatitis, esplenitis. Además de estas graves complicaciones se han descrito la supuración de la pústula maligna y de los tejidos vecinos (absceso, flemón), el edema de glotis, la compresión de la vía aérea superior (en casos de edema de cara y cuello), el edema del mediastino (caso particular del antrax inhalatorio).

La tasa de letalidad en el carbunco externo oscila entre el 5 y el 20 por ciento.

En la sangre se observan las alteraciones siguientes: leucocitosis neutrófila, una eritrosedimentación que no presenta la aceleración esperada (característica de la infección

carbuncosa en el hombre), tendencia a la hipercoagulabilidad sanguínea sobre todo en las formas graves, hemoconcentración, oliguria.

El diagnóstico de laboratorio se apoya en el examen microbiológico directo de la serosidad de la pústula seguido del cultivo del material proveniente de la lesión e invariablemente el hemocultivo seriado. Debido a su elevada especificidad y sensibilidad se están utilizando anticuerpos monoclonales fluorescentes específicos tipo Ig M para la pared bacteriana, y tipo Ig G para la cápsula. Ello permite una rápida diferenciación con las otras especies de *Bacillus* tales como *cereus*, *thurigiensis*, *megaterium*, *micoides* y *subtilis* (Barum K De, Sandra L. Bragg, Sanden, G N., et al, (2002). También se ha mostrado efectiva la reacción de la cadena de la polimerasa (Hoffmaster. A.; Meyer R., Bowen P., et al, (2002) y la reacción del ELISA contra el antígeno protector de la bacteria. (Quinn C. P., Semenova Ch. M., Cheryl M.E., et al, (2002).

El carbunco externo exige descartar los siguientes diagnósticos diferenciales: forúnculo, ectima, antrax purulento, acné, carbunco pestoso, picadura de garrapata, rickettsial pox, chagoma de inoculación.

El tratamiento para el carbunco cutáneo es la administración de penicilina I.M. 1 a 2 millones de unidades cada 4 horas, durante siete días. Por su efecto sinérgico puede asociarse la estreptomycin, en dosis de 1 a 2 gramos diarios. En caso de septicemia se recomienda la penicilina por vía intravenosa, en dosis de 2 millones de unidades cada 4 horas durante 14 días.

Dado que existen algunas cepas de *B. anthracis* productoras de B-lactamasa y de cefalosporinasa resistentes a la penicilina (Braderic y Punda-Polic, 1992), existe la posibilidad de recurrir a la ciprofloxacina y a la doxiciclina.

Antrax inhalatorio y Antrax deglutorio.

En la historia natural de la infección por *B. anthracis*, tanto la incidencia de la forma inhalatoria (carbunco intratorácico) como de la forma deglutoria (carbunco faríngeo y carbunco gastrointestinal primitivos), resultan contingencias infrecuentes de observar en nuestro medio. Apenas se menciona un caso observado en el Hospital Francisco J. Muñiz por el Dr. Francisco F. Inda.

Debido a la larga sobrevivencia de *B. anthracis*, sobre todo en suelos ácidos y fríos, durante la Segunda Guerra Mundial se sembraron en la isla escocesa Gruinard abundante cantidad de microorganismos con fines de experimentación de armas biológicas, habiéndose comprobado su viabilidad 40 años después (P. Acha y B.Szyfres; 2001). En 1979, surgió en Sverdlosk (Rusia) un brote de carbunco con localización pulmonar que produjo una elevada mortalidad en las personas, responsabilizando el hecho a un chorro de vapor que salió de un instituto de investigaciones biológicas vinculado con material de guerra biológica. Sin duda *B. anthracis* reúne las condiciones óptimas para tornarse un agente altamente efectivo en la guerra biológica (Beeching N. J., Dance A.R., Miller R., et al, 2002), debido a que la aerolización de su forma esporulada con un inóculo efectivo (estimado en 5×10^{-4} y un diámetro esporular igual o

menor a 2 micrones) logra una elevada tasa de ataque en corto tiempo, una elevada transmisibilidad con bajo inóculo (alrededor de 50.000 esporos vivos), un lapso usual de incubación de una semana (con un período extremo mayor a 43 días acaecido en el brote epidémico de Sverdlovsk) y un seguro y poco menos que letal efecto deletéreo.

A través del estudio genético realizado en 135 cepas aisladas durante el brote epidémico en Estados Unidos en el año 2001, pudo comprobarse que las mismas provenían de una fuente única, y eran idénticas a la cepa AMES de laboratorio. Dichas cepas correspondían al genotipo 62 que, a su vez, contenían el antígeno protector genotipo I (Hoffmaster A. R., Fitzgerald C. C., Ribot F., et al, (2002). A estos atributos, cabe agregar la elevada susceptibilidad de la población expuesta al riesgo debido a que la inmunidad de la población en general para *B. anthracis* es escasa o nula.

El antrax inhalatorio, reproducido experimentalmente en *Macaca mulata* por C. A. Gleiser, C. C. Berdjis, H. A. Hartman, et al; (1963), puede originar dos entidades anatomoclínicas: a) la mediastinitis hemorrágica exclusiva y, b) la mediastinitis hemorrágica asociada con pleuroneumonía necrotizante hemorrágica.

En el modelo experimental se demostró que la segunda modalidad de afectación intratorácica era más frecuente cuando existía una lesión pulmonar pre-existente. La predilección de *B. anthracis* de «implantarse» en un proceso patológico previo fue observada en el mono con lesiones de esofagostomiasis y en la oveja afectada por linfadenitis caseosa (C. A. Gleiser et al, 1963). Apoya a estos hallazgos la observación de Young et al

(1946), quienes demostraron la dificultad de provocar infección en el parénquima pulmonar de aquellos animales de experimentación si previamente no eran vulnerados con gas clorado. Estas comprobaciones apoyarían las observaciones de Albrink, Brooks, Biron y Kopel (citados por C. A. Gleiser et al, 1963) quienes relatan dos de tres casos de antrax inhalatorio en personas aparentemente sanas que sólo padecieron mediastinitis hemorrágica y en las cuales no se encontraron lesiones en el árbol traqueobronquial ni en el parénquima pulmonar. En consecuencia, en los animales de experimentación sanos las esporas inhaladas son transportadas por los macrófagos, vía linfática, hacia los ganglios linfáticos regionales. En el hilio traqueobronquial se procesa la germinación y multiplicación bacteriana provocando una linfadenitis aguda que, finalmente, culmina en una mediastinitis hemorrágica asociada con un edema difuso de la cavidad mediastinal (celulitis mediastínica). En todos los casos existe septicemia con lesiones similares (necrosis — vasculitis — hemorragia) en el hígado, sistema nervioso central, glándula suprarrenal, miocardio y endocardio, necrosis tubular, compromiso respiratorio (edema de laringe, tráquea e infiltrados inflamatorios con focos de edema y hemorragia pulmonares).

La enfermedad en el hombre se inicia tras un pródromo breve que simula el resfriado común o una enfermedad respiratoria vírica aguda, con fiebre, decaimiento, dolores musculares, tos generalmente no productiva y sensación de opresión precordial (signo precoz). Pocos días después sobreviene disnea aguda, cianosis, taquicardia, hipotensión arterial, exci-

tabilidad nerviosa, tornándose más intensa la sensación de opresión del tórax. Este síndrome puede acompañarse de expectoración viscosa y herrumbrosa. La auscultación del tórax revela la presencia de rales crepitantes y, en ocasiones, soplo pleurítico. La radiografía de tórax muestra ensanchamiento del mediastino y áreas de condensación pulmonar con compromiso pleural. La fórmula sanguínea evidencia una leucocitosis con predominio de neutrófilos.

En algunos casos este grave cuadro de distres respiratorio puede asociarse con edema de la cara y de la pared del tórax debido a la grave mediastinitis acompañante. Si no existe reconocimiento precoz, la evolución es rápida y habitualmente mortal. El pronóstico del carbunco pulmonar se agrava si durante la evolución de la enfermedad existe septicemia asociada con meningoencefalitis hemorrágica. (Brachman P. S., 1980; Jaax N. K., Fritz D.L., 1997).

El diagnóstico se hará a través del hemocultivo seriado y la investigación de la bacteridia carbuncosa a partir del esputo.

El diagnóstico diferencial se establecerá con la neumonía pestosa y tularémica, la neumonía necrotizante por microorganismos anaerobios no esporulados, las celulitis mediastínicas de variada etiología, el síndrome agudo respiratorio severo, las neumonías graves de la comunidad y los cuadros de distres respiratorio del adulto de causa infecciosa (hantavirus, leptospirosis, etcétera).

Ante la presencia de síndromes pulmonares inducidos por agentes infecciosos de guerra biológica, deberán incluirse en el tratamiento amino glucósidos, fluoroquinolonas y

tetraciclinas en asociación con el fin de combatir, además, a la peste y a la tularemia. En cuanto a la profilaxis posexposición, estudios experimentales demostraron la elevada eficacia con el uso de ciprofloxacina y, sobre todo, tetraciclina asociada a la vacuna.

Henderson y cois. recomiendan extender el período de la profilaxis hasta 58 días, debido a la posibilidad de germinación tardía de las esporas.

Medidas de control.

Se basa en las siguientes medidas:

1- Notificación del caso clínico a la autoridad local de salud. Si se trata de un caso de antrax inhalatorio debe notificarse a la autoridad judicial ante la posibilidad de tratarse de un acto de bioterrorismo.

2- Aislamiento y atención médica del carbunco cutáneo e inhalatorio durante el lapso que dura la enfermedad. Cabe destacar que la antibioticoterapia logra esterilizar la lesión cutánea en el término de 24 horas.

3- Desinfección concurrente de aquellos artículos contaminados con exudados de las lesiones, mediante el uso del hipoclorito, como también del peróxido de hidrógeno, glutaraldehído, ácido paracético, o formaldehído. Sólo asegura la destrucción completa de las esporas la esterilización por autoclave y la incineración.

4- Esterilización de alimentos importados: harina de hueso, utilizada como alimento para los animales; como así mismo lana, pelos y otros productos.

5- Medidas contra el terrorismo biológico. Se resumen las aconsejadas por la Oficina Federal de Investigaciones (FBI) y por Weapons of Mass Destruction Coordinator, del FBI, de los Estados Unidos de Norteamérica.

5.1. Las personas expuestas a *B. anthracis* no contagian la enfermedad, de forma tal que no es necesario establecer la cuarentena.

5.2. Las personas expuestas al riesgo y que pueden estar contaminadas, deben ser descontaminadas con jabón y volúmenes abundantes de agua.

5.3. Toda persona descontaminada se quitará la ropa y efectos personales para colocarlos en bolsas de plástico que serán etiquetadas para su correcta identificación del propietario y un inventario de la bolsa.

5.4. Si se trata de un sobre o paquete sospechoso de estar contaminado, la persona no emprenderá acción alguna y notificará a la autoridad judicial correspondiente. De igual forma procederá toda persona enterada de una amenaza de diseminación de bacilos del carbunco.

5.5. Si el material sospechoso (sobre o paquete) no ha sido abierto no es necesario la cuarentena, quimioprofilaxis, descontaminación o evacuación.

5.6. Si se confirma la amenaza a *B. anthracis* en forma de aerosol, las personas expuestas deberán iniciar la profilaxis con fluoraquinolonas o bien doxiciclina, asociada a la vacuna. La inmunización se realiza con tres inyecciones: la primera tan pronto se

produjo la exposición, la segunda y tercera aplicación a las dos y cuatro semanas, respectivamente. No se conocen bien la eficacia y la inocuidad de la vacuna en sujetos menores de 18 años y en individuos de 60 o más años.

5.7. Toda persona segura de haber estado expuesta al riesgo de contaminación que manifieste síntomas de enfermedad debe concurrir de inmediato al centro sanitario más cercano a su domicilio o bien a una unidad de emergencia prefijada.

Addenda. Carhunco digestivo.

Su ocurrencia es excepcional en nuestro medio.

Figura en primer término el

carhunco bucofaríngeo que ocasiona úlceras en la mucosa, acompañada de intenso edema en fauces a importantes adenopatías subangulomaxilares y cervicales (cuello proconsular). Antes de que el proceso se generalice (septicemia) puede sobrevenir la muerte por asfixia. (N. K. Jaax, D. L. Fritz, 1997).

Le sigue la forma gastrointestinal que suele aparecer en brotes explosivos causados por intoxicación alimentaria. Ocurre por lo general tras la ingestión de carne de animales enfermos. Se manifiesta por una violenta gastroenteritis acompañada de vómitos y deposiciones hemorrágicas. La letalidad es elevada y puede llegar al 75 por ciento, (P. S. Brachman, 1984).

Doy final a esta charla agradeciendo a todos la atención prestada.

CUADRO 1

BACILLUS ANTHRACIS ACTIVIDAD DE LOS COMPONENTES TÓXICOS

COMPONENTE	ACTIVIDAD
	Facilita implantación-aclimatación y desarrollo bacteriano
Antígeno de protección	Facilita el desarrollo de la cápsula?
Fracción Edematógena	Inhibe la fagocitosis
Fracción Letal	Estimula la producción de TNF-a IL-1 1- Favorece adherencia. Leucocitos endotelio 2- Lesión endotelio vascular 3- Inhibe potencial fibrinolítico 4- Inhibe trombomodulina 1+2= vasculitis, microtrombosis 3+4= coagulación intravascular diseminada

PATRÓN HISTOPATOLÓGICO

EDEMA - VASCULITIS - NECROSIS - HEMORRAGIA

CUADRO 2

CARBUNCO MODELO DE INFECCIÓN

BACTERIDIANO EXTERNO	INHALATORIO	DEGLUTORIO
a) Pústula maligna	COMPLEJOS	a) Faríngeo primitivo
b) Edema maligno	a) Adenitis - mediastinitis- meningitis hemorrágicas (Enf. de Woolsorters) (celulitis mediastínica) (Greenfield 1882)	b) Gastroenterocolitis necrotizante hemorrágica
	b) Adenitis - mediastinitis- hemorrágicas asociada con pleuroneumonía necrotizante hemorrágica	

Fotocopias con epígrafe capítulo Carbunco Humano

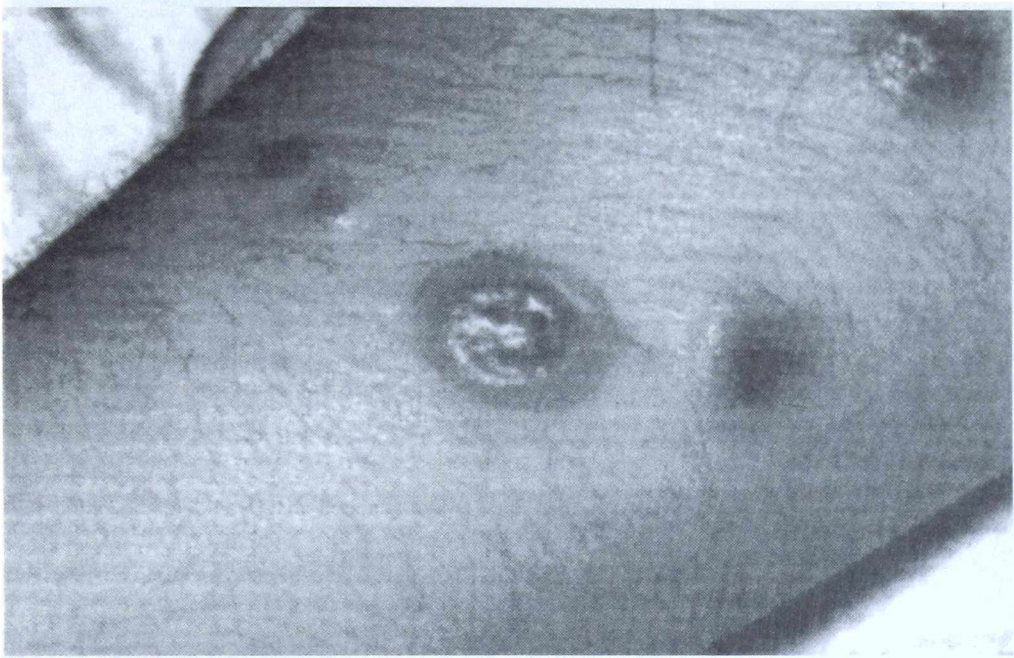


FIGURA 1: Carbunco cutáneo: Lesiones múltiples. Se observa cada escara (charbón) rodeada de vesículas (areola de Chaussier)

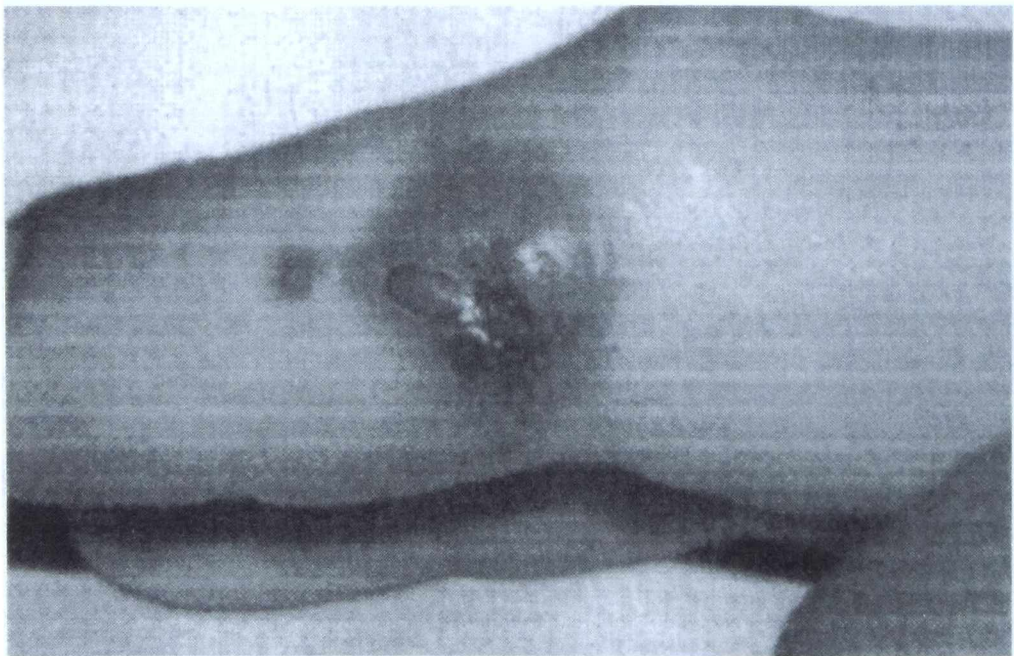


FIGURA 2: Carbunco cutáneo: Lesiones múltiples.

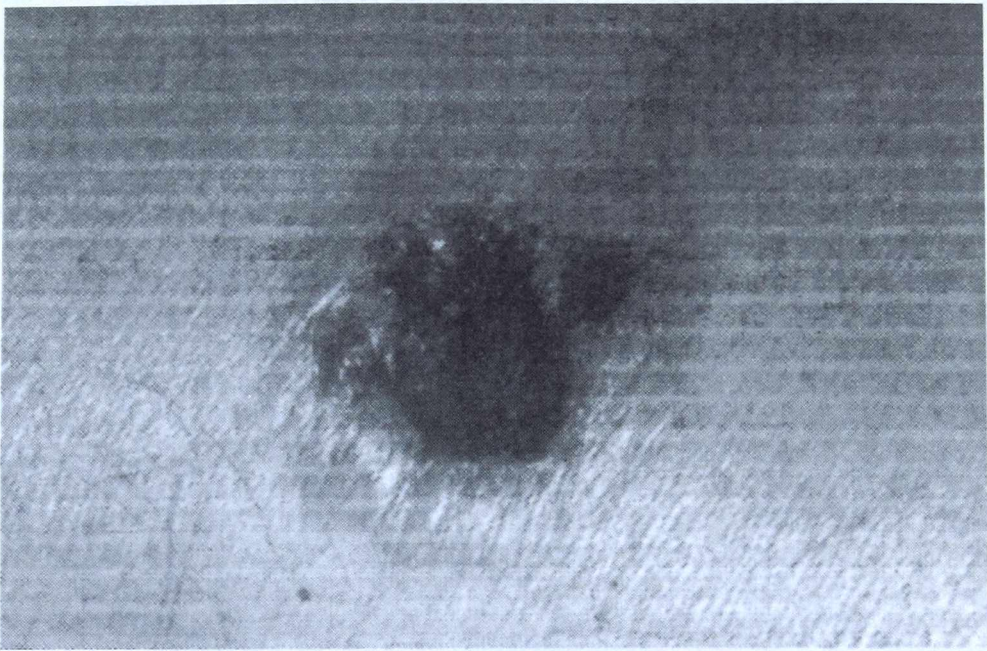


FIGURA 3: Carbunco cutáneo, quinto día evolución con tratamiento (escara apergaminada).



FIGURA 4: Edema maligno carbuncoso en cuello.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

James Chin editor, Carbunco, págs. 45 -52 – decimoséptima edición. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud. Publicaciones Científicas y Técnicas N° 581, año 2001.

Pedro N. Acha y Boris Szyfres. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación Científica N° 580. Organización Panamericana de la Salud, Tercera Edición. Vol. I. Bacteriosis y Micosis. Carbunco, Págs. 68 – 75, año 2001.

Broderic, N., V. Punda-Polic. Cutaneous anthrax due to penicillin – resistant *Bacillus anthracis* transmitted by insect bite. *Lancet* 340: 306 – 307, 1992.

Little, S. F., G. B. Knudson. Comparative efficacy of *Bacillus anthracis* live spore vaccine and protective antigen vaccine against anthrax in the guinea pig. *Infect. Immun.* 52: 509 – 512, 1986.

C. A. Gleiser, C. C. Berdjis, H., A. Hartman and W. S. Gochenour. Pathology of Experimental Respiratory Anthrax in *Macaca mulatta*. *British Journal of Experimental Pathology*. Vol. XLIV (N° 4), 416 – 426, 1963.

H. D. González, C. Floriani. Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Capítulo 21 Carbunco, Págs. 316 – 329 (Primera Edición – 1953).

N.J. Beeching, D. A. B. Dance, A. R. O. Miller, R. C. Spencer. Biological Warfare and bioterrorism. Clinical review. *BMJ*. Vol. 324: 336 -339, 2002.

N. K. Jaax and D. L. Fritz. Anthrax. Chapter 41, pags. 397 – 406. In *Pathology of Infectious Diseases*. D. H. Connor, F. W. Chandler. Vol. 1. 1997. Appleton and Lange, Stanford, Connecticut.

Brachman, P. S. Inhalation anthrax. *Ann New York Acad. of Sci.* 1980; 353: 83 — 93.

Jena G. P. Intestinal anthrax in man, a case report. *Cent. Afr. J Med.* 1980; 26: 253 -254.

Brachman P. S. anthrax. En; Warren, K. S., A. A. F. Mahmoud, eds. *Tropical and Geographical Medicine*. New York: Mc Graw — Hill Book Co.: 1984.

Henderson D W. Peacock S., Belton FC. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. *J Hyg* 1956; 54: 28 — 36.

Hoffmaster A. R., Meyer R. F., Bowen M. P., et al. Evaluation and validation of a Real Time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis*. *Emerging Infections Diseases*, vol 8 (N° 10) pags. 1178 — 1181, 2002.

Quinn C. P., Semenova Vera A., Cheryl M. E., et al. Specific, sensitive, and quantitative Enzyme Linked Immunosorbent Assay for human immunoglobulin G antibodies to anthrax toxin protective antigen. *Emerging Infections Disease*, vol 8 (N° 10), pags. 1103 — 1110, 2002.

Barun K. De, Bragg S. L., Sanden G. R., et al. Two component direct fluorescent — antibody assay for rapid identification of *Bacillus anthracis*. *Emerging Infections Disease*, vol 8 (N° 10), pags. 1060 — 1065, 2002.

Hoffmaster A. R., Fitzgerald C. C., Ribot E., et al. Molecular subtyping of *Bacillus anthracis* and the 2001 Bioterrorism — Associated Anthrax Outbreak, United States. *Emerging Infections Diseases*, vol 8 (N° 10), pags. 1116, 2002.

Martino O., Grun D., Waisman J., Chajj R. Carbuco. En: Marino O. "Temas de Patología Infecciosa. Buenos Aires. López Libreros, 1995: 239 — 242.