



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Agentes del bioterrorismo: preparándose para lo impensable

Carlos Franco-Paredes,* Alfonso Rodríguez-Morales,** José Ignacio Santos-Preciado*

* Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

** Centro Trujillano de Investigaciones J. W. Torrealba. Universidad de Los Andes. Trujillo, Venezuela.

***Bioterrorism agents:
getting ready for the unthinkable***

ABSTRACT

The September 11, 2001 terrorist attacks in the USA demonstrated our vulnerability to terrorist raids. Furthermore, in the same year inhalational anthrax cases in humans caused by the international release of Bacillus anthracis spores via the USA postal system inflicted a lot of panic and terror over the civilian population. The succeeding terrorist events scattered in several other countries are continuous reminders of our failness and of the risk that terrorists attempts in the future may be implemented by means of deliberate evil release of biological agents. These events may be perpetrated by either the release of an infectious agent or any of its products in order to spread death or sickness in humans, animals, or plants with the obnoxious purpose of scaring governments and societies for the profit of particular ideological causes. In the current article, we present a review of the main bioterrorism agents, as well as a historical and clinical aspects and their significance for public health preparedness and response.

Kew words. Bioterrorism. Biological weapons. Public health.

INTRODUCCIÓN

Los eventos terroristas del 11 de septiembre del 2001 en Estados Unidos de América (EUA) cambiaron para siempre nuestra percepción de la vulnerabilidad a los ataques terroristas.¹⁻⁴ Aunado a esto, los primeros casos de ántrax en humanos ocasionados por la liberación intencional de esporas de *Bacillus anthracis* a través del sistema postal de EUA infligieron pánico y terror en la población general.⁵⁻⁹ Los subsecuentes eventos de terrorismo ocurridos en Arabia Saudita, Indonesia, Turquía y más reciente-

RESUMEN

Los eventos terroristas del 11 de septiembre del 2001 en Estados Unidos de América (EUA) cambiaron para siempre nuestra percepción de la vulnerabilidad a los ataques terroristas. Aunado a esto, los primeros casos de ántrax en humanos ocasionados por la liberación intencional de esporas de *Bacillus anthracis* a través del sistema postal de EUA infligieron pánico y terror en la población general. Los subsecuentes eventos de terrorismo ocurridos en diversos países son recordatorios continuos de nuestra fragilidad y del riesgo que futuros ataques terroristas pudieran organizarse a través de liberación intencional de agentes biológicos. El bioterrorismo consiste en el uso intencional o amenaza de utilizar agentes biológicos; ya sea el propio agente infeccioso o sus productos para causar la muerte o enfermedad en humanos, animales o plantas con el objetivo de intimidar a gobiernos y sociedades en beneficio de causas ideológicas particulares. En el presente artículo se hace una revisión de los principales agentes del bioterrorismo, aspectos históricos, clínicos y terapéuticos, así como su prevención e importancia para la salud pública mundial.

Palabras clave. Bioterrorismo. Armas biológicas. Salud pública.

mente en España e Inglaterra son recordatorios continuos de nuestra fragilidad y del riesgo que futuros ataques terroristas pudieran perpetrarse a través de liberación intencional de agentes biológicos.¹⁰ El bioterrorismo consiste en el uso intencional o amenaza de utilizar agentes biológicos, ya sea el propio agente infeccioso o sus productos para causar la muerte o enfermedad en humanos, animales o plantas con el objetivo de intimidar a gobiernos y sociedades en beneficio de causas ideológicas particulares.³ En principio, cualquier organismo puede ser usado como arma biológica. No obstante, las características que

ciertos agentes infecciosos²⁻⁴ deben poseer para ser considerados como armas biológicas incluyen:

1. Que causen elevada morbilidad y mortalidad.
2. Que se transmitan de persona a persona.
3. Que tengan una baja dosis infecciosa.
4. Que sean altamente infectantes al ser diseminados como aerosol y, por tanto, tengan la capacidad para causar grandes brotes.
5. Que no exista una vacuna contra el agente o que ésta sea de disponibilidad limitada.
6. Que exista el potencial para ser producido a gran escala.
7. Que se trate de un agente estable en el medio ambiente.

Los agentes que cumplen con estos criterios son denominados "clase A" (Cuadro 1).²⁻⁴

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL BIOTERRORISMO

La perversa idea de utilizar agentes infecciosos para producir efectos similares a los de las grandes epidemias ha sido considerada por el hombre desde hace muchos años y existen descripciones en distintos periodos de la historia.¹¹⁻¹⁴ Es así como, cuando se produce la invasión de la ciudad de Kaffa (actualmente Crimea) durante la segunda pandemia de peste en 1346, la Armada tártara colocó cadáveres de gente que había sucumbido de peste, en las entradas de la ciudad. En forma similar, el Ejército británico

distribuyó mantas contaminadas de soldados enfermos con viruela entre indios norteamericanos entre 1754-1767. En el siglo XX el Ejército alemán desarrolló arsenales biológicos durante la Primera Guerra Mundial. Japón también desarrolló armas biológicas durante su ocupación en Manchuria desde 1932 hasta el final de la Segunda Guerra Mundial.¹¹

En EUA la producción de armas biológicas se inicia en 1942 con misiles cargados con *B. anthracis*^{2,3,11} y en la guerra con Corea es acusado por el uso de armas biológicas.¹⁵ Por su parte, EUA acusa a la Unión Soviética de la utilización de micotoxinas de *Fusarium* en Laos y Afganistán. Estas alegaciones conducen en 1972 a la Convención Internacional para la Prohibición del Desarrollo de Armas Biológicas, lo cual conlleva a que el presidente Richard Nixon ordene la destrucción del arsenal biológico en EUA.^{2,16} En teoría, esto también debería haber ocurrido en otros países, no obstante, continuó la sospecha de la producción de armas biológicas por la Unión Soviética debido a un brote de ántrax en 1979 entre civiles cerca de esta base militar en Sverdlovsk, Rusia.¹⁶⁻¹⁸ En 1992, el Presidente Boris Yeltsin reconoce que se había debido a la liberación no intencional de ántrax de esta planta militar.¹⁶ En las últimas décadas, fanáticos religiosos han utilizado de manera intencional agentes biológicos. En 1984, en Oregon, EUA, un culto religioso hindú contaminó supermercados y depósitos de agua con *Salmonella typhimurium*.¹⁹ Asimismo, en Japón, en 1995, el culto Aum Shinrikyo, responsable de la liberación del gas sarín en el tren de la ciudad de Tokio, intentó

Cuadro 1. Categorías de potenciales agentes biológicos usados para bioterrorismo.*

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Bacillus anthracis	Coxiella burnetti	Virus Nipah
Virus Variola	Brucella spp.	Hantavirus
Yersinia pestis	Burkholderia mallei	Fiebres hemorrágicas virales
Clostridium botulinum	Alfa-virus	transmitidas por garrapatas
Francisella tularensis	-Encefalitis equina venezolana	Fiebre amarilla
Virus causantes de las fiebres hemorrágicas	-Encefalitis equina del Este y Oeste	Tuberculosis farmacoresistente
-Filovirus	-Toxina Ricina	
-Arenavirus	-Toxina-ε de Clostridium perfringens	
	-Enterotoxina B de Staphylococcus aureus	
	Enfermedades originadas en alimentos:	
	-Salmonella spp.	
	-Shigella spp.	
	-Escherichia coli 0157:H7	
	-Vibrio cholerae	
	-Cryptosporidium parvum	

* Adaptado de las Recomendaciones del Grupo Estratégico del CDC.

Cuadro 2. Características de los agentes del bioterrorismo.

Enfermedad	Clínica	Transmisión	Diagnóstico	Aislamiento	PPE*	Tratamiento
Ántrax por inhalación	Fiebre, calosfríos, debilidad, tos, náusea y vómito, falla respiratoria	Inhalación de esporas	Espujo, sangre, LCR, cultivos; PCR o IFA en tejido o secreciones	Estándar	Ciprofloxacina por 60-100 días o doxiciclina, vacuna?	Ciprofloxacina 500 mg IV cada 12 horas o doxiciclina 100 mg cada 12 horas
Ántrax gastrointestinal	Fiebre, dolor abdominal, náusea, anorexia. Hematemesis y diarrea con sangre	Ingesta de carne contaminada	Cultivo de heces o sangre	Estándar	Ciprofloxacina por 60-100 días o doxiciclina, vacuna?	Ciprofloxacina 500 mg IV cada 12 horas o doxiciclina 100 mg cada 12 horas
Ántraxcutáneo	Mácula pruriginosa, que progresa a vesícula y escara necrótica	Contacto directo con espores o con tejidos infectados	Cultivo de lesión o biopsia de la lesión con cultivo e IFA	Estándar	Ciprofloxacina por 60-100 días o doxiciclina, vacuna?	Ciprofloxacina 500 mg IV cada 12 horas o doxiciclina 100 mg cada 12 horas
Viruela	Fiebre, mialgias, cefalea, exantema característico	Gotas respiratorias, contacto directo con secreciones	Secreciones de lesiones para ME, ELISA, PCR	Aéreo y contacto	No	Tratamiento de apoyo, cidofivir?
Tularemia	Úlcero-glandular o tifoidea. Fiebre, adenomegalias, lesiones ulcerosas en piel	Inoculación de secreciones contaminadas, contacto con animales contaminados, piquetes de artrópodos	Sangre, esputo, cultivo, PCR, inmunoblotting, electroforesis de campos pulsados	Estándar	Doxiciclina 100 mg O/IV o ciprofloxacina 500 mg O/IV cada 12 horas por 10 días	Estreptomina 1 g IM cada 12 horas por 10 días o gentamicina 5 mg/kg IM/IV por 10 días
Botulismo	Parálisis flácida afebril, ptosis, visión borrosa, disartría, disfonía	Gotas respiratorias, comida o contaminación de heridas	Sangre, heces, aspirado gástrico para detección de toxina. ELISA-Ag, ensayo en ratón para toxina	Estándar	Toxoide pentavalente	Antitoxina, apoyo médico y ventilación mecánica
Plaga	Fiebre elevada, tos, hemoptisis, vómito y cefalea. Falla respiratoria	Vectores: pulga, roedores, gotas respiratorias	Sangre, esputo, aspirado de ganglio con tinción de Wright o Giemsa. ELISA en orina, serología IgM, IgG, IFA**	Gotas	Doxiciclina 100 mg O/IV o ciprofloxacina 500 mg O/IV cada 12 horas por 10 días	Estreptomina 1 g IM cada 12 horas por 10 días o gentamicina 5 mg/kg IM/IV por 10 días
Fiebres hemorrágicas virales	Fiebre, coagulación intravascular diseminada, hipotensión, permeabilidad vascular aumentada	Difiere cada agente viral, contacto con vectores artrópodos, contacto con secreciones contaminadas	Sangre, cultivos, ELISA-Ag, RT-PCR, ELISA	Aérea y contacto	Aislamiento	Terapia de apoyo. Para CCHF/arena-virus, ribavirina 30 mg/kg IV dosis inicial, seguida de 15 mg/kg cada seis horas

* PPE = Profilaxis postexposición; ** IFA = inmunofluorescencia. ME = Microscopía electrónica.

por lo menos en ocho ocasiones distintas ataques con ántrax;²⁰ Se sabe que este culto también intentó obtener virus ébola en Zaire para desarrollar armas biológicas en el año 2001.²⁰

AGENTES DEL BIOTERRORISMO (Cuadro 2)

Viruela (virus *Variola*)

La viruela resulta de la infección con el virus *Variola*, el cual pertenece al género de los *Orthopoxvirus* y familia *Poxviridae*.²¹⁻²⁷ Existen dos formas clínicas de la viruela, la mayor y la menor. La viruela mayor es la forma más grave, manifestándose con un exantema más extenso. La transmisión de la viruela ocurre a través de gotas generadas de las mucosas oral, nasal y faríngea de pacientes infectados y que subsecuentemente son inhaladas por personas susceptibles. El paciente se vuelve infeccioso con la aparición del exantema. El periodo de incubación es de doce días (ocho a 19 días). Durante el estadio prodromico aparece abruptamente fiebre (39-40 °C), cefalea, mialgias, postración, náusea, vómito y dolor de espalda. Esta forma presenta diversas variedades clínicas. Además, existen dos clasificaciones de la viruela, una por Dixon en 1962 y una por Rao en 1967 (Cuadro 3).²¹⁻²⁵

El diagnóstico en un paciente que presenta lesiones sugestivas de viruela requiere descartar infección por *Varicella-Zoster* y proceder a la búsqueda de *Orthopoxvirus* a través de microscopía electrónica del contenido pustular o por la detección de los cuer-

pos de Guarnieri en secciones de tejido por microscopía de luz. El aislamiento respiratorio y de contacto es fundamental en los casos en los cuales se sospecha viruela. El manejo médico es principalmente de apoyo evitando sobreinfección bacteriana y el mantener estados de hidratación para evitar insuficiencia renal.^{2,25} Recientemente se ha sugerido que el antiviral cidofovir pudiera ser útil, sin embargo, no existe ninguna experiencia clínica confirmatoria de su efectividad.^{25,28,29}

Gracias al programa intensificado de erradicación de la viruela por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el último caso de viruela en el mundo fue diagnosticado en octubre de 1977 en Somalia. El 8 de mayo de 1980 la Asamblea Mundial de la OMS certificó la erradicación.³⁰⁻³⁷ A partir de entonces, la OMS decidió el almacenamiento de 200 millones de dosis de vacuna antivariolosa, pero a principios de los años 90's por cuestiones financieras se vio obligada a sólo almacenar 50 millones de dosis. Por disposición de la OMS se acordó que sólo dos laboratorios en el mundo mantuvieran los restos del virus, uno en EUA (en el Centers for Disease Control [CDC], Atlanta) y uno en la Unión Soviética (en el Centro Estatal de Investigaciones en Virología en Koltsovo).³⁹⁻⁴¹ El debate continuó en torno a la destrucción del virus en estos laboratorios, lo cual se había programado para diciembre del 2002. Pero como resultado de los eventos ocurridos en el año 2001, estos planes se vieron nuevamente truncados. El plan estratégico ahora consiste en la producción masiva de vacunas y el establecimiento de planes de respuesta de emergencia.^{29,35,38-41}

Cuadro 3. Clasificación de Rao (OMS) de las Variantes Clínicas de la Viruela Mayor.

Tipo	Gravedad	Características
Ordinaria (> 90% en personas no vacunadas)	Leve a grave	Lesiones pustulares Tres subtipos: -Confluyente: exantema confluyente en cara y antebrazos -Semiconfluyente: exantema confluyente en la cara -Discreta:: áreas de piel preservadas entre lesiones
Modificada (en personas previamente vacunadas)	Leve	El exantema es similar al ordinario, pero tiene un curso clínico acelerado
Plana (usualmente fatal)	Grave	Las pústulas permanecen planas Usualmente confluyente o semiconfluyente Variedad no común
Hemorrágica (usualmente fatal)	Grave	Hemorragias diseminadas en piel y mucosas Dos subtipos: • Temprana: con exantema purpúrico, 100% fatal • Tardía: con hemorragias hacia la base de las pústulas

La vacuna actualmente disponible es la vacuna viva atenuada del virus *Vaccinia*.^{38,41} Las complicaciones asociadas a esta vacuna incluyen el eczema vaccinatum, vaccinia generalizada, vaccinia progresiva y la encefalitis posvacunal.^{36,37,42-45} Sin embargo, una vacuna desarrollada en cultivos celulares producida por laboratorios Acambis está siendo evaluada para su posible utilización, la cual pudiera tener un mejor perfil de seguridad.³⁹ Las estrategias de vacunación contenidas en los planes de respuesta para contrarrestar un posible ataque bioterrorista con el virus *Variola* se encuentran divididos en la vacunación preexposición y la vacunación postexposición.^{27,46-48} Tan rápido como se considere el diagnóstico de viruela a nivel intrahospitalario, el paciente debe ser aislado y todos los contactos deben ser vacunados y colocados bajo vigilancia médica.^{2,28}

Ántrax (*Bacillus anthracis*)

Bacillus anthracis es un bacilo grampositivo formador de esporas que recibe su nombre de la palabra griega *anthrakis* (carbón), por la coloración negruzca de las lesiones que produce en piel. Los seres humanos adquieren la infección a través de contacto directo con la piel de animales infectados o productos animales.² La transmisión de persona a persona nunca ha sido documentada. Una vez que las esporas son introducidas al cuerpo por inhalación, ingeridas a través del tubo digestivo o por contacto con la piel, son fagocitadas por macrófagos que viajan a los ganglios linfáticos en donde germinan hacia formas bacilares. El bacilo produce una cápsula antifagocítica y tres proteínas: el antígeno protector, el factor letal y el factor edematoso; éstas se combinan para formar la toxina edematosa, la cual bloquea la activación de linfocitos y macrófagos.^{5,9,49} En octubre del 2001, el CDC reportó 18 casos confirmados de ántrax asociados a la liberación intencional de sus esporas. Del total de casos, 11 fueron por inhalación y siete fueron cutáneos. De los casos de ántrax por inhalación, cinco pacientes murieron.⁵⁻⁹

El ántrax cutáneo abarca 95% de los casos que ocurren naturalmente de la enfermedad. Después de la exposición a las esporas se forma una mácula que progresa hacia vesícula en 1-2 días y es seguida de ulceración y necrosis con la formación de una escara negruzca no dolorosa. Los pacientes pueden tener fiebre, debilidad, cefalea y linfadenopatía. La tasa de letalidad es de 20% sin tratamiento y disminuye a menos de 1% con tratamiento antimicrobiano. El ántrax gastrointestinal es una forma rara que ocurre por la ingesta de carne bovina contaminada y se asocia a

dolor abdominal, fiebre, anorexia, náusea, vómito y diarrea sanguinolenta en muchos casos. La tasa de fatalidad es de 25-60%.^{2,5-10,16} La forma más severa está representada en el ántrax por inhalación, y la dosis letal por inhalación es de 2,500 a 55,000 esporas. El periodo de incubación varía de dos a 60 días y tiene una presentación clínica bifásica, en la cual durante la primera fase existen síntomas inespecíficos y dos a cuatro días más tarde aparecen síntomas respiratorios, falla hemodinámica y edema pulmonar. Además, 50% de estos pacientes presentan meningitis hemorrágica. Clínicamente, existe ensanchamiento del mediastino dada por adenopatías, así como por derrames pleurales e infiltrados evidenciables en las radiografías de tórax. A pesar de que la presentación bifásica no fue observada en los casos de ántrax por liberación intencional en el 2001, la mayoría de los síntomas estuvieron presentes, además se identificó leucocitosis y elevación de transaminasas.^{7,9,16}

La confirmación de ántrax por laboratorio se realiza a través de estudios de inmunohistoquímica, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivos de sangre, líquido-cefalorraquídeo, así como de secreciones proveniente de las lesiones cutáneas. En cultivos las colonias son descritas como no pigmentadas y no mucoides presentando una morfología describible como "cabeza de medusa". El tratamiento de cualquiera de las formas de ántrax es con ciprofloxacina, penicilina o doxiciclina. En mujeres embarazadas penicilina V o amoxicilina son preferidas. En el escenario de exposición a bioterrorismo la terapia antimicrobiana debe continuarse por 60 días porque es el tiempo requerido por las esporas para germinar. Para las formas por inhalación y gastrointestinal, se recomienda la ciprofloxacina intravenosa y/o doxiciclina intravenosa a veces asociada a otros antibióticos como son: rifampicina, imipenem, vancomicina, clindamicina, claritromicina o penicilina.¹⁶ Existe una vacuna adsorbida contra ántrax que está disponible en EUA para la profilaxis preexposición, la cual es producida por filtrados libres de las células inactivadas de una cepa avirulenta de *B. anthracis*. Se utilizan dosis de 0.5 mL en seis intervalos, a las cero, dos y cuatro semanas y después de los seis, 12 y 18 meses. Además, se recomienda dosis de refuerzo cada año.^{2,5-9}

Botulismo (*Clostridium botulinum*)

El botulismo es causado por la infección o presencia de la toxina de *Clostridium botulinum*, bacteria anaeróbica obligada formadora de esporas. Existen siete diferentes tipos antigénicos de la toxina botulí-

nica, designados por las letras A-G.² Las variedades que ocurren más frecuentemente son la A, B y G. La toxina botulínica es probablemente la toxina más letal conocida, aproximadamente 100,000 veces más tóxica que el gas sarín.⁵⁰⁻⁵¹ *Clostridium botulinum* o sus toxinas tienen la capacidad de ingresar al cuerpo humano a través de tres diferentes vías: inhalación, ingestión y por contaminación de heridas. Las dos rutas más comunes que pudieran ser utilizadas en eventos de liberación intencional son la contaminación de alimentos y la aerosolización.⁵²⁻⁵³ La toxina se transporta a las terminales sinápticas periféricas colinérgicas, particularmente a la unión neuromuscular en donde se une en forma irreversible y se bloquea la liberación de acetilcolina. Esto se manifiesta con una parálisis flácida descendente simétrica que usualmente se inicia con la afectación de los pares craneales y manifestándose como diplopía, visión borrosa, ptosis palpebral, disfonía y disartria. Debe diferenciarse de la *miastenia gravis*, del síndrome de Miller-Fisher y otras enfermedades neurológicas que afectan al tallo cerebral.^{2,51} A pesar de que existen pruebas confirmatorias de laboratorio, la sospecha clínica es fundamental, ya que las pruebas requieren tiempo para sus resultados. El cultivo y la detección de toxinas pueden realizarse en heces fecales, aspirado gástrico, vómito y en alimentos contaminados. La prueba para la detección de toxinas es un bioensayo en ratones que tarda de seis a 96 horas para completarse.⁵¹ El tratamiento médico es de soporte y la inmunización pasiva es con antitoxina equina. Es fundamental el manejo ventilatorio, la prevención de infecciones secundarias y cuidados intensivos en general. Si la bacteria es aislada, se recomienda la utilización de penicilina o metronidazol. En EUA existe una toxina pentavalente en proceso de investigación que se utiliza para la vacunación preexposición y existe una antitoxina trivalente (A, B y E) disponible a través del CDC.^{2,51}

Peste (*Yersinia pestis*)

La peste o peste bubónica es una infección bacteriana producida por *Yersinia pestis*, un cocobacilo gramnegativo que pertenece a la familia de las enterobacterias. Se considera una infección enzoonótica de perros, ratas y ardillas. La transmisión a seres humanos ocurre por pulgas provenientes de roedores y por secreciones respiratorias de animales o humanos.⁵⁴⁻⁶² Como un prefacio a las epidemias humanas, la muerte masiva de ratas infestadas con pulgas contaminadas con *Y. pestis*, precipita el movimiento de pulgas hacia los seres humanos.⁵⁴ Durante la segun-

da Guerra Mundial, Japón investigó el uso de la peste como un arma biológica. En los EUA también se investigó a *Y. pestis* como una potencial arma biológica en la década de los 50s. En otros países como Rusia e Irak también se ha sospechado el posible desarrollo de armas biológicas con *Y. pestis*.⁵⁴⁻⁵⁹

Las tres formas clínicas de la peste son la forma bubónica, la neumonía secundaria y la neumonía primaria, siendo la última la más frecuente en caso de un evento de bioterrorismo. En la peste bubónica, las personas afectadas se presentan con fiebre, fatiga y desarrollo de linfadenopatías dolorosas cerca del sitio de picadura de la pulga; lo más frecuente (cerca de 90%) es que se afecten los ganglios linfáticos inguinales. Algunos desarrollan peste septicémica, la cual se caracteriza por bacteriemia, en ocasiones meningitis y choque séptico. La neumonía secundaria se origina por diseminación hematogena del bacilo hacia los pulmones y se manifiesta con disnea, dolor torácico, hemoptisis y bronconeumonía severa. La neumonía primaria y la meningitis por peste son formas generalmente mortales que progresan rápidamente hacia el choque séptico. Cuando la peste bubónica no es tratada la letalidad puede alcanzar hasta 50%.⁵⁸⁻⁶²

El diagnóstico de peste bubónica se realiza por la característica identificación por tinción del bacilo gramnegativo con morfología de pasador y por su tinción bipolar con las coloraciones de Wright o Giemsa, así como cultivos de esputo, sangre o aspirado de ganglio linfático. También la detección directa por técnicas de inmunohistoquímica en tejidos o serología son útiles.⁶⁰ Los pacientes diagnosticados con neumonía por peste deben ser aislados. Antiguamente existía una vacuna para la preexposición, la cual fue retirada del mercado, sin embargo, una nueva vacuna que protege contra la neumonía por peste está siendo desarrollada por la Armada de EUA.⁵⁸⁻⁶² Desde el punto de vista terapéutico, se recomienda gentamicina o estreptomycin, como agentes de primera línea. Alternativamente podría emplearse doxiciclina o ciprofloxacina. Para la quimioprofilaxis se recomienda de primera línea doxiciclina o alternativamente ciprofloxacina.^{54,62}

Tularemia (*Francisella tularensis*)

La tularemia es causada por la infección por *Francisella tularensis*, una bacteria con morfología de cocobacilo gramnegativo aeróbico, que tiene dos subespecies: *Francisella tularensis* biovar *tularensis*, la cual es altamente virulenta en huma-

nos; y *Francisella tularensis* biovar *paleartica*, relativamente avirulenta en humanos. Esta bacteria produce una enfermedad zoonótica en áreas rurales. La infección es adquirida a través de la inoculación de secreciones de animales contaminados o a través de la mordedura de artrópodos. Una vez que ocurre la inoculación, el microorganismo se disemina a ganglios linfáticos. La aerosolización de *Francisella tularensis* sería la forma más eficiente de ser utilizada en un evento de bioterrorismo.^{2,63} Las presentaciones clínicas de la tularemia incluyen: las formas ulceroglandular, oculoglandular, orofaríngea y la forma neumónica. La forma ulceroglandular se manifiesta por una pápula que se convierte a un estadio pustular para subsecuentemente ulcerarse. La variedad oculoglandular ocurre por la contaminación directa del ojo con ulceraciones conjuntivales, quemosis, vasculitis y linfadenopatía regional. El tipo orofaríngeo se adquiere por la ingesta de agua o alimentos contaminados y produce una faringoamigdalitis exudativa. La neumonía por tularemia es causada por la inhalación de aerosoles o por diseminación secundaria por vía hematógena y se puede manifestar como bronquiolitis, bronconeumonía o pleuroneumonitis con adenopatía hilar. La tasa de letalidad por tularemia es aproximadamente de 35%.⁶³

El organismo se identifica directamente en secreciones o exudados de biopsias a través de tinciones inmunohistoquímicas. El diagnóstico definitivo se realiza a través del cultivo. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de tularemia, se debe proceder a las precauciones universales con desinfección de objetos, ropas y sábanas con cloro a 10%. La quimioprofilaxis con doxiciclina o ciprofloxacina durante el periodo de incubación y tomados por dos semanas previene la ocurrencia de la enfermedad. El tratamiento de elección es la estreptomycinina o gentamicina por 10 días, sin embargo, las tetraciclinas, fluoroquinolonas y el cloranfenicol son terapias alternativas, pero en general no son utilizadas por la alta tasa de recaída asociada a su utilización. No existe vacuna disponible para tularemia hasta este momento.^{2,63}

Fiebres hemorrágicas virales (*Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*)

El grupo de las fiebres hemorrágicas virales está constituido por una variedad de entidades clínicas caracterizadas por fiebre y hemorragias en diversas

partes del cuerpo, asociadas a la infección por virus ARN. Estos virus pertenecen a cuatro distintas familias de virus: filovirus, arenavirus, bunyavirus y flavivirus (Cuadro 4). Las fiebres hemorrágicas son transmitidas a los humanos a través del contacto con animales infectados o artrópodos, con excepción de los filovirus para los cuales los reservorios y vectores de transmisión son desconocidos.⁶⁴

Algunos de los virus del grupo de las fiebres hemorrágicas cumplen con muchos de los criterios para ser considerados como armas biológicas, incluyendo a los filovirus (ébola y Marburg), arenavirus (fiebre de Lassa y los arenavirus del nuevo mundo), bunyavirus (fiebre del Valle Rift) y flavivirus (fiebre amarilla, fiebre hemorrágica de Omsk y la fiebre de la selva de Kyasanur).⁶⁴⁻⁸⁰ Los virus causantes de las fiebres hemorrágicas virales han sido utilizados para la producción de armas biológicas por la Unión Soviética y EUA. Existen reportes que Corea del Norte ha escalado la producción del virus de fiebre amarilla como arma biológica.⁶⁵⁻⁶⁷ Se sabe que la Unión Soviética produjo hasta 1992 grandes cantidades de los virus Marburg, ébola, Lassa y de arenavirus del nuevo mundo, especialmente de los virus Junin y Machupo.⁶⁶⁻⁶⁸ Por otra parte, el virus de la fiebre amarilla y del Valle Rift fueron producidos en grandes cantidades por los EUA.^{2,65-69,80-92}

Las manifestaciones clínicas varían con el origen del virus (Cuadro 5). Los bunyavirus y los flavivirus producen síndromes caracterizados por enfermedad febril aguda asociada a debilidad, postración e incremento en la permeabilidad vascular, incluyendo hemorragias conjuntivales y dérmicas de características petequiales e hipotensión arterial. Estos síndromes pueden evolucionar hacia choque y hemorragia generalizada de mucosas e involucra a los sistemas hematopoyéticos, neurológicos y pulmonares. La mortalidad varía de 15 a 25% en casos de fiebre de Lassa hasta 90% en pacientes infectados con ébola.^{64-69,89-92} El diagnóstico virológico específico se realiza por captura de antígenos por técnica de ELISA o detección por PCR. Cuando la identidad del virus no es conocida en el estudio de fiebres hemorrágicas, se recomienda el aislamiento en cultivos seguidos de visualización directa con microscopía electrónica e identificación inmunológica en laboratorios de bioseguridad nivel 4.^{64,80-84,90-92}

El diagnóstico diferencial de un paciente que se presenta con fiebre y hemorragia incluye una gran variedad de enfermedades virales y bacterianas.^{1,64} Éstos incluyen infecciones virales como dengue hemorrágico, meningococcemia, rickettsiosis, leptospirosis, paludismo severo, rubéola, sarampión y viruela hemorrágica. Dentro de las causas no infecciosas se

Cuadro 4. Fiebres hemorrágicas virales (FHV) como potenciales armas biológicas.

Género	Virus	Enfermedad	Posibilidad de ser utilizado como arma biológica (Sí/No)
Filovirus	Ébola	FHV por Ébola	Sí
	Marburg	FHV por Marburg	Sí
Arenavirus	Lassa	Fiebre de Lassa	Sí
	Arenavirus del Nuevo Mundo	FHV del Nuevo Mundo	Sí
Bunyavirus	Nairovirus	FH Crimea-Congo	No*
	Flebovirus	FH del Valle Rift	Sí
	Hantavirus	FH con síndrome renal	No*
Flavivirus	Dengue	FH dengue	No
	Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	Sí
	Omsk	FH de Omsk	Sí
	Selva de Kyasanur	FH de la Selva de Kyasanur	Sí

* Estos virus son técnicamente muy difíciles de producir a gran escala.

Cuadro 5. Características clínicas de las fiebres hemorrágicas virales.^{1,64,93}

Virus	Características clínicas
Marburg (incubación: de tres a 14 días)	Fiebre elevada, exantema maculopapular en cara, cuello, tórax y extremidades superiores. Coagulación intravascular diseminada con hemorragias.
Ébola (incubación: de dos a 21 días)	Fiebre elevada, postración, exantema maculopapular difuso, edema de miembros inferiores. Coagulación intravascular diseminada con hemorragias.
Arenavirus del Nuevo Mundo (Sabia, Machupo, Junin, Guanarito) (incubación: de siete a 14 días)	Inicio gradual de fiebre, mialgias, náusea, dolor abdominal, conjuntivitis, linfadenopatías generalizadas, petequias, sangrado y alteraciones del sistema nervioso central como temblores de lengua, extremidades superiores, mioclonus, disartría y convulsiones generalizadas.
Fiebre de Lassa (incubación: de cinco a 15 días)	Inicio gradual de fiebre, mialgias, náusea, dolor abdominal, conjuntivitis, úlceras orales, faringitis, adenopatía cervical. Edema de cuello y cabeza, derrames pleurales y pericárdicos.
Fiebre del Valle Rift (incubación: de dos a seis días)	Fiebre, cefalea, dolor retroorbital, fotofobia e ictericia. Retinitis en más de 10% de los casos con exudados cotonosos y encefalitis.
Fiebre amarilla (incubación: de tres a siete días)	Fiebre, mialgias, enrojecimiento facial, inyección conjuntival. Bradicardia relativa, ictericia, insuficiencia renal y hemorragias.

encuentran la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome hemolítico urémico y enfermedades autoinmunes. El tratamiento médico de las fiebres hemorrágicas virales involucra manejo intrahospitalario y manejo de apoyo generalmente en terapias intensivas.^{1,64} Dado el riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas se recomienda no utilizar medidas invasivas como catéteres venosos centrales. La infusión de líquidos intravenosos es fundamental, aunque existe riesgo de edema pulmonar por el incremento de la permeabilidad vascular. La utilización de riba-

virina se recomienda en pacientes en los cuales se sospecha fiebre de Lassa y es también efectiva en la profilaxis postexposición. Existen estudios preliminares de la Armada de los EUA que han demostrado efectividad de la vacuna contra la fiebre hemorrágica Argentina. Es también de uso común la vacuna 17D contra la fiebre amarilla con gran efectividad.^{64,68-79,90,93} Todos los casos sospechosos o compatibles con fiebres hemorrágicas deben de ser reportados a las autoridades de epidemiología hospitalaria de la institución, así como a las autoridades correspondientes

de la Secretaría de Salud (Dirección General de Epidemiología, SSA). Las medidas de aislamiento y control de infecciones en estos casos requieren de un apego estricto e incluyen: adherencia estricta al lavado de manos, aislamiento de contacto con uso de guantes, aislamiento respiratorio, protección de ojos, utilización de batas impermeables, máscaras N-95 y el equipo médico individualizado.⁶⁴

CONCLUSIONES

A pesar de que la mayoría de los actos de terrorismo ocurren por motivos políticos, es en el área del bioterrorismo donde la comunidad científica y particularmente el personal médico y de salud pública juegan un papel fundamental. Es indudable que vivimos en una nueva etapa de la salud pública mundial, en donde ha surgido un replanteamiento con los eventos terroristas obligando a considerar el riesgo de nuevas amenazas de bioterrorismo.⁹⁴⁻⁹⁶ Se requiere de estrategias precisas de prevención para responder ante un evento de esta naturaleza. Debe existir un liderazgo organizado de las instituciones de salud y de las instituciones académicas para el establecimiento de planes de respuesta, para el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica, disponibilidad de recursos e investigación operacional de los sistemas de respuesta ante alguna de las posibles catástrofes.

REFERENCIAS

1. Varkey P, Poland GA, Cockerill F, et al. Confronting bioterrorism. Physicians on the front line. *Mayo Clin Proceed* 2002; 77: 661-72.
2. Lane CH, Fauci AS. Bioterrorism on the home front. A new challenge for American medicine. *JAMA* 2001; 286(20): 2597-9.
3. Del Rio C, Franco-Paredes C. Bioterrorismo: Un nuevo problema de salud pública. *Sal Pub Méx* 2001; 43(6): 585-8.
4. CDC. Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001; 50(41): 893-7.
5. Borio L, Frank D, Venkat M, et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. Report of 2 patients. *JAMA* 2001; 286(20): 2554-9.
6. Jeringan J, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(6): 1-26. Versión electrónica: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol7no6/jernigan.htm>
7. Quintilliani R Jr, Majan AK, Quintilliani R. Fatal case of inhalational anthrax mimicking intra-abdominal sepsis. *Clin Infect Dis* 2001; 33. Versión electrónica: <http://www.emory.edu/ID/011434.web.pdf>
8. Mina B, Dym J, Kuepper F, et al. Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. *JAMA* 2002; 287: 858-62.
9. Barakat L, Quentzel H, Jeringan J, et al. Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman. *JAMA* 2002; 287: 863-8.
10. Sundelius B, Gronvall J. Strategic dilemmas of biosecurity in the European Union. *Biosecurity and Bioterrorism* 2004; 2(10): 17-23.
11. Christopher G, Cieslak T, Pavlin J, et al. Biological warfare: A historical perspective. *JAMA* 1997; 278(5): 412-17.
12. McNeill WH. *Plagues and People*. Garden City, NY: Anchor Press/Doubleday; 1976.
13. Diamond J. Up to the starting line. In: *Guns, Germs, Steel. The fates of human societies*. New York (NY): WW Norton and Company; 1999, p. 35-52.
14. Giesecke J. Mathematical models for epidemics. In: *Modern Infectious Disease Epidemiology*. Oxford: University Press; 1994, p. 109-23.
15. Van Courtland Moon JE. The Korean war case. *Ann NY Acad Sci* 1992; 666: 53-83.
16. Inglesby T, Henderson T, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 1999; 281(18): 1735-45.
17. Meselson M, Gullemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266: 1202-8.
18. Simon JD. Biological terrorism: preparing to meet the threat. *JAMA* 1997; 278(5): 428-30.
19. Torok TJ, Tauxe RV, Wise R, et al. A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. *JAMA* 1997; 278(5): 389-95.
20. WuDunn S, Miller J, Broad W. How Japan germ terror alerted world. *New York Times*, May 26, 1998: 1-6.
21. Henderson DA, Moss B. Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Ed.). *Vaccines* (3rd edition). Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1999, p. 74-97.
22. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al (Eds.). *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988. Available from the WHO website at: <http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.htm>
23. Hopkins DR. *Princes and Peasants. Smallpox in History*. Chicago: University of Chicago Press; 1983.
24. Barquet N, Domingo P. Smallpox: The triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med* 1997; 127: 635-42.
25. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Working Group on Civilian Biodefense: Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281: 2127-37.
26. Ferguson NM, Keeling MJ, Edmunds JW, et al. Planning for smallpox outbreaks. *Nature* 2003; 425: 681-5.
27. Bray M, Buller M. Looking back at smallpox. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 882-9.
28. Centers for Disease Control. Strengthening national preparedness for smallpox: An update. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1): 155-6.
29. CDC. Vaccinia (smallpox) vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50(RR-10): 1-25.
30. Henderson DA. Countering the post eradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 79-83.
31. Mack TM. Smallpox in Europe, 1950-1971. *J Infect Dis* 1972; 125: 161-9.
32. Mack T. A different view of smallpox and vaccination. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 460-3.
33. World Health Organization. The global eradication of smallpox. Final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. In: *History of International Public Health No. 4*. Geneva: World Health Organization; 1980.
34. Schraeder TL, Campion EW. Smallpox vaccination-The call to arms. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 381-2.
35. Henderson DA, Fenner F. Recent events and observations pertaining to smallpox virus destruction in 2002. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1057-9.

36. WHO. Smallpox eradication: temporary retention of Variola virus stocks. *Weekly Epidem Record* 2001; 19: 142-5.
37. Lane JM, Goldstein J. Evaluation of 21st century risks of smallpox vaccination and policy options. *Ann Intern Med* 2003; 138: 488-93.
38. O'Toole T. Smallpox: An attack scenario. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(4): 540-51.
39. Rosenthal SR, Merchlinsky M, Kleppinger C, et al. Developing new smallpox vaccines. *Emerg Infect Dis* 2001; 7.
40. Mortimer P. Can Post exposure prophylaxis vaccination against smallpox succeed? *Clin Infect Dis* 2003; 36: 622-9.
41. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, et al. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970; 122: 303-9.
42. Bartlett J, Borio L, Radonovich L, et al. Smallpox vaccination in 2003: key information for clinicians. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 883-900.
43. Blendon RJ, DesRoches C, Benson JM, et al. The public and the smallpox threat. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 426-32.
44. Sepkowitz KA. How contagious is vaccinia? *N Engl J Med* 2003; 348(5): 439-46.
45. Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas: monkeypox, smallpox, and biological terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339: 556-9.
46. Halloran ME, Longini IM, Nizam A, et al. Containing bioterrorist smallpox. *Science* 2002; 15(298): 1428-32.
47. Bozzette S, Boer B, Bhatnagar V, et al. A model for a smallpox-vaccination policy. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 416-25.
48. Metzler MI, Damon I, LeDuc JW, et al. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(6): 1-19.
49. Fukao T. Immune system paralysis by anthrax lethal toxin: the roles of innate and adaptive immunity. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 167-70.
50. Zilinskas RA. Iraq's biological weapons: the past as future? *JAMA* 1997; 278(5): 418-24.
51. Amon S, Schechter R, Inglesby T, et al. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 2001; 285(8): 1059-70.
52. Dowell VR JR, McCroskey LM, Hatheway CL, et al. Coproexamination for botulinum toxin and clostridium botulinum: a new procedure for laboratory diagnosis of botulism. *JAMA* 1977; 238: 1829-32.
53. Khan AS, Swerdlow DL, Juranek DD. Precautions against biological and chemical terrorism directed at food and water supplies. *Public Health Rep* 2001; 116: 3-14.
54. Inglesby T, Dennis D, Henderson D, et al. Plague as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 2000; 283: 2281-90.
55. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* –etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 35-66.
56. Slack P. The Black Death past and present. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 461-3.
57. Derbes VJ. De Mussis and the great plague of 1349: A forgotten episode of bacteriological war. *JAMA* 1966; 196: 59-62.
58. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, Pavlin JA, Christopher GW, Eitzen EM Jr. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
59. Zietz BP, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 165-78.
60. Josko D. *Yersinia pestis*: still a plague in the 21st century. *Clin Lab Sci* 2004; 17: 25-9.
61. Kohler W, Kohler M. Plague and rats, the "plague of the Philistines", and: what did our ancestors know about the role of rats in plague. *Int J Med Microbiol* 2003; 293: 333-40.
62. Greenfield RA, Bronze MS. Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents. *Drug Discov Today* 2003; 8: 881-8.
63. Dennis DT, Inglesby T, Henderson T, et al. Tularemia as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 2001; 285(21): 2763-73.
64. Borio L, Inglesby T, Peters CJ. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: Medical and public health management. *JAMA* 2002; 287(18): 2391-2405.
65. Johnson KM, McCormick JB, Webb PA, Smith ES, Elliott LH, King IJ. Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1987; 155: 456-64.
66. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Johnson KM, O'Sullivan R, Smith ES, Trippel S, Tong TC. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 445-55.
67. McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 437-44.
68. Enria D, Franco SG, Ambrosio A, Vallejos D, Levis S, Maiztegui J. Current status of the treatment of Argentine Hemorrhagic Fever. *Med Microbiol Immunol (Berl.)* 1986; 175: 173-6.
69. Kenyon RH, McKee KT Jr, Maiztegui JI, Green DE, Peters CJ. Heterogeneity of Junin virus strains. *Med Microbiol Immunol (Berl.)* 1986; 175: 169-72.
70. Maiztegui J, Feuillade M, Briggiler A. Progressive extension of the endemic area and changing incidence of Argentine Hemorrhagic Fever. *Med Microbiol Immunol (Berl.)* 1986; 175: 149-52.
71. Ambrosio AM, Enria DA, Maiztegui JI. Junin virus isolation from lympho-mononuclear cells of patients with Argentine hemorrhagic fever. *Intervirology* 1986; 25: 97-102.
72. Johnson KM, Mackenzie RB, Webb PA, Kuns ML. Chronic infection of rodents by Machupo virus. *Science* 1965; 150: 1618-9.
73. Mackenzie RB, Webb PA, Johnson KM. Detection of complement-fixing antibody after Bolivian hemorrhagic fever, employing Machupo, Junin and Tacaribe virus antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1965; 14: 1079-84.
74. Johnson KM. Epidemiology of Machupo virus infection. 3. Significance of virological observations in man and animals. *Am J Trop Med Hyg* 1965; 14: 816-8.
75. Johnson KM, Wiebenga NH, Mackenzie RB, Kuns MI, Tauraso NM, Shelokov A, Webb PA, Justines G, Beye HK. Virus isolations from human cases of hemorrhagic fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 118: 113-8.
76. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, Betancourt A, Godoy O, Bruzual R, Pacheco ME, Ramos B. Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet* 1991; 338: 1033-6.
77. Tesh RB, Jahrling PB, Salas R, Shope RE. Description of Guanarito virus (*Arenaviridae*: *Arenavirus*), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 452-9.
78. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L, Araoz F, Fulhorst CF, Ksiazek TG, Mills JN, Ellis BA, Peters CJ, Tesh RB. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 308-13.
79. Weaver SC, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst CF, Duno G, Utrera A, Mills JN, Ksiazek TG, Tovar D, Tesh RB. Guanarito virus (*Arenaviridae*) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela: sequence comparisons among and within strains isolated from Venezuelan hemorrhagic fever patients and rodents. *Virology* 2000; 266: 189-95.

80. Gonzalez JP, Bowen MD, Nichol ST, Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology* 1996; 221: 318-24.
81. Lisieux T, Coimbra M, Nassar ES, Burattini MN, de Souza LT, Ferreira I, Rocco IM, da Rosa AP, Vasconcelos PF, Pinheiro FP, et al. New *Arenavirus* isolated in Brazil. *Lancet* 1994; 343: 391-2.
82. Easterday BC. Rift valley fever. *Adv Vet Sci* 1965; 10: 65-127.
83. Davies FG, Kilelu E, Linthicum KJ, Pegram RG. Patterns of Rift Valley fever activity in Zambia. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 185-91.
84. van Eeden PJ, Joubert JR, van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J* 1985; 68: 711-7.
85. van Eeden PJ, van Eeden SF, Joubert JR, King JB, van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. *S Afr Med J* 1985; 68: 718-21.
86. Malherbe H, Strickland-Cholmley M. Human disease from monkeys (Marburg virus). *Lancet* 1968; 1: 1434.
87. Shu HL, Siegert R, Slenczka W. The pathogenesis and epidemiology of the "Marburg-virus" infection. *Ger Med Mon* 1969; 14: 7-10.
88. World Health Organization. Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ* 1978; 56: 271-93.
89. World Health Organization. Ebola hemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ* 1978; 56: 247-70.
90. Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM, Al-Sayed MO, Abodahish AA, Khan AS, Ksiazek TG, Shobokshi O. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1084-92.
91. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, Balouch AH, Bashir K. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 284-7.
92. Bray M. Defense against filoviruses used as biological weapons. *Antiviral Res* 2003; 57: 53-60.
93. Straight TM, Lazarus AL, Decker CF. Defending against viruses in biowarfare. *Postgrad Med* 2002; 2: 75.
94. Miller J, Engelberg S, Broad WJ. Germs: Biological Weapons and America's secret war. Waterville, Me: GK Hall; 2002.
95. Alibek K, Handelman S. Biohazard: The chilling true story of the largest covert biological weapons program in the world, told from the inside by the man who ran it. New York, NY: Random House; 1999.
96. Danzig R, Berkowsky PB. Why should we be concerned about biological warfare? *JAMA* 1997; 278(5): 431-2.

Sobretiros:

Dr. Carlos Franco-Paredes

Hospital Infantil de México, Federico Gómez,
Dr. Márquez No. 162,
Col. Doctores
06720, México, D.F.
Tel.: 5761-0181 y 5761-1963
Correo electrónico: cfranco@sph.emory.edu

*Recibido el 11 de junio de 2004.
Aceptado el 17 de marzo de 2005.*