

Bioterrorismo. La experiencia con el ántrax

Jaime R. Torres R., Carlos G. Torres Viera.

Resumen

Luego de los ataques terroristas a los Estados Unidos, el tema sobre terrorismo biológico ha cobrado mayor interés en la opinión pública internacional, generando polémica y preocupación en distintos países del mundo.

En el siguiente trabajo abordamos las generalidades del bioterrorismo (posibles agentes, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos), haciendo particular énfasis en la bacteria del ántrax, enfermedad también conocida como carbunco.

Introducción

Aunque existe evidencia de que algunas civilizaciones antiguas utilizaron durante conflictos bélicos elementos de origen biológico para obtener ventajas estratégicas, como el caso de los romanos quienes arrojaban cadáveres en pozos para erradicar la población de una zona y los tártaros, quienes utilizaron sus catapultas para lanzar cadáveres infectados tras las murallas de Kaffa en 1346, el uso de estas armas de forma deliberada comenzó aproximadamente en el siglo XVIII, cuando el general británico Geoffrey Amherst entregó a una tribu de indios norteamericanos, mantas infectadas con viruela y continuó durante la I y II Guerras Mundiales.

Algunas características hacen de estas armas particularmente atractivas, entre ellas su fácil manejo y el hecho de que basta con verter pequeñas cantidades de estos agentes biológicos para que sean efectivos, gracias a su autopropagación. Igualmente, son de bajo costo de producción y desarrollo, si las comparamos con las armas tradicionales, y pueden causar un gran número de bajas, utilizando pequeñas dosis. Cualquier país con un proyecto de desarrollo agrícola está capacitado para producir armas químicas y bacteriológicas. Un inconveniente potencial es que pueden requerir también un adecuado desarrollo en el sistema balístico que traerá como consecuencia el desarrollo de mecanismos para vehiculizarlas (ej. ojivas), que no destruyan al agente durante el proceso como cuando se da el impacto del misil sobre el objetivo. Por otro lado, pueden tardar mucho tiempo en desarrollar su patogenicidad con lo cual se puede encubrir la autoría de su uso. Adicionalmente, hay algunas armas biológicas contra las que no se conoce más cura que el aislamiento de los afectados (ej. ébola).

Resulta paradójico que la búsqueda de protección frente a estas armas proviene más bien, no del deseo de proteger a la población, sino a las tropas que usan la propia arma, debido a que en principio estas armas son totalmente inespecíficas en cuanto a los individuos a los que afecta.

En la actualidad se busca, en primer lugar, la obtención de vacunas, hecho que ha demostrado no ser la solución definitiva, ya que la mutación del agente biológico - ya sea natural o inducida - es frecuente. Aun así la forma más sencilla de inmunizar tropas frente a la propia arma biológica es a través de la obtención de vacunas.

También se pretende encontrar, a través del estudio de los genomas de estos patógenos, los sistemas de detección, diagnóstico y descontaminación efectivos, Así como técnicas de identificación microbiana, eficaces para determinar a estos agentes biobélicos aún siendo modificados.

Ántrax o Carbunco

El ántrax es una enfermedad infecciosa aguda que normalmente afecta a vertebrados salvajes y domésticos (ganado, ovejas, cabras, camellos, antílopes, y otros herbívoros), pero también puede afectar al humano cuando se expone a animales o a tejidos de animales infectados. El término ántrax deriva de la palabra griega para carbón, *anthrakis*, pues la enfermedad causa lesiones superficiales negras como el carbón.

Agente etiológico

El ántrax es una enfermedad infecciosa aguda causada por *Bacillus anthracis*, una bacteria Gram positiva, aerobia formadora de endoesporas, encapsulada, que puede cultivarse en un medio ordinario. La forma vegetativa es grande (1-8 μm en longitud, 1-1.5 μm en ancho), mientras que el tamaño de la spora es aproximadamente 1 μm . Las esporas crecen rápidamente en todos los medios de cultivo ordinarios de laboratorio a 37°C.

Su morfología celular y colonial permite su identificación por un microbiólogo experimentado, aunque pocos microbiólogos fuera de la comunidad veterinaria han visto colonias del ántrax más que en libros de texto.

Los tres factores de virulencia conocidos son: la toxina del edema, la toxina letal y un antígeno capsular.

Historia

B. anthracis fue la primera bacteria que se describió como causante de una enfermedad. En 1877 Robert Koch demostró que esta bacteria podía ser aislada de un animal enfermo, cultivada posteriormente, y más tarde al ser inoculada en un individuo sano, éste contraía la enfermedad (el ántrax o carbunco). Los pasos de este método son conocidos como los postulados de Koch y siguen siendo válidos hoy en día.

Formas clínicas del ántrax humano

El ántrax humano tiene tres formas clínicas: cutánea, por inhalación y gastrointestinal.

El ántrax cutáneo resulta de la introducción de la spora a través de la piel; el ántrax por la inhalación es adquirido a través del tracto respiratorio, y el ántrax gastrointestinal por ingestión.

En la forma cutánea primero se produce prurito superficial en la zona donde se produce la penetración, seguido por una lesión que se vuelve papular, después vesicular y en 2-6 días desarrolla un chancro negro deprimido. Normalmente el chancro se rodea por un edema de moderado a severo y muy extenso, a veces con vesículas secundarias pequeñas.

Las infecciones no tratadas pueden extenderse a los ganglios linfáticos regionales y al torrente sanguíneo con una septicemia abrumadora. El ántrax cutáneo no tratado tiene una proporción de muertes entre el 5% y el 20%, pero con terapia antibiótica eficaz, se reduce el número de decesos.

Los síntomas iniciales del ántrax por inhalación son discretos y no específicos y pueden incluir fiebre, malestar y tos discreta o dolor precordial; los síntomas agudos de dificultad respiratoria, fiebre y shock aparecen en 3-5 días, produciéndose la muerte inmediatamente después.

El ántrax intestinal es poco frecuente y más difícil de reconocer.

La confirmación de laboratorio se hace por aislamiento de *B. anthracis* de la sangre, lesiones superficiales, o las secreciones respiratorias mediante tinción con azul de metileno (M'Fadyean), o por cultivo o inoculación en ratones, o conejos. Se puede realizar la identificación rápida del organismo por inmunodiagnóstico, ELISA y PCR.

Patogenicidad

No se reconocieron las propiedades tóxicas de *B. anthracis* hasta 1954. Anteriormente, debido al tremendo número de bacterias observado en sangre de animales infectados ($>10^9$ bacteria/ml), se suponía que la muerte era debida a la obstrucción capilar. Pero experimentalmente se ha demostrado que sólo aproximadamente 3 millones de células/ml son necesarias para ocasionar la muerte del animal. Además, el plasma de células de animales infectados tiene una toxina que causa los síntomas del ántrax cuando es inyectada en los conejos normales. De éstas observaciones se deduce que una exotoxina juega un papel importante en la patogenicidad del ántrax.

Cepas: Hay dos variantes en cuanto al tipo de colonia observadas en medios de cultivo, el Liso (S) y el Áspero (R) que están relacionadas con la habilidad de formar la cápsula. Las variantes de R son relativamente avirulentas.

La cápsula no es tóxica, sin embargo, actúa como protección contra la fagocitosis, y juega su papel más importante durante el establecimiento de la infección, y un papel menos significativo en las fases terminales de la enfermedad que es mediada por la toxina del ántrax.

Un componente de la toxina del ántrax tiene un modo de acción letal no descubierto en este momento. La muerte se debe aparentemente, a la falta de oxígeno, shock secundario, permeabilidad vascular aumentada, fallo respiratorio y fallo cardíaco. La muerte en humanos y en animales experimentales frecuentemente ocurre de manera inesperada.

Distribución

El ántrax es una infección humana poco frecuente y esporádica en la mayoría de los países industrializados. Las personas que tienen mayor riesgo de contagio son, principalmente, los obreros, agricultores y veterinarios que trabajan con pelo o hueso animal. El ántrax humano es endémico en regiones agrícolas del mundo donde el ántrax en animales es común; estos incluyen países en Sur y Centroamérica, Europa del sur y oriental, Asia y África. El ántrax es considerado un agente potencial en bioterrorismo y guerra biológica y como tal, podría presentarse epidemiológicamente en circunstancias extrañas.

Modo de transmisión

- El ántrax cutáneo ocurre por contacto con tejidos de animales (ganado, oveja, 2 cabras, caballos, cerdos y otros) infectados, por contacto con pelo contaminado, lana, o los productos fabricados con ellos tales como tambores, cepillos o alfombras, o por contacto con tierra asociada con animales infectados. Los artículos y tierra contaminadas con esporas pueden seguir siendo infectivos durante décadas.

- El ántrax por inhalación es el resultado de la inhalación de esporas en procesos industriales arriesgados, como curtir pieles y procesar lana.

- El ántrax intestinal se debe a la ingestión de carne contaminada sin cocinar. No hay ninguna evidencia que la leche de los animales infectados transmita ántrax.

La transmisión de persona a persona no es común.

Susceptibilidad

Existe una variación considerable en la susceptibilidad genética al ántrax entre las especies animales. Los animales resistentes entran en dos grupos: (1) Resistentes al desarrollo de ántrax pero sensibles a la toxina y (2) Resistentes a la toxina pero susceptible al desarrollo de enfermedad.

Los animales que sobreviven al ántrax adquirido, naturalmente son inmunes a la reinfección. Segundos ataques son sumamente raros. La inmunidad permanente al ántrax parece requerir anticuerpos a la toxina y al polipéptido capsular, pero la importancia relativa de los dos tipos de anticuerpos parece variar ampliamente en animales diferentes.

Vacunación

Vacunas compuestas del bacilo muerto y/o los antígenos capsulares no producen inmunidad. La cadena externa de *B. anthracis* produce cantidades subletales de la toxina que induce la formación del anticuerpo protector.

La vacuna del ántrax para humanos que se usa en Estados Unidos es una preparación del antígeno protector recuperada del filtrado de un cultivo avirulento. El producto final contiene no más de 2.4 mg de hidróxido de aluminio

Actualmente, la vacuna del ántrax se fabrica y distribuye por BioPort Corporation, Lansing, Michigan, bajo contrato con el departamento de Defensa de EE.UU., y se producen sólo cantidades pequeñas disponibles para individuos que están expuestos al ántrax en su lugar de trabajo

La vacuna está indicada para individuos que entran en contacto en el lugar de trabajo con pieles de animales importadas, deshuese, carne, lana, pelo animal (sobre todo el pelo de la cabra) y cerdas; y para individuos comprometidos con diagnóstico o actividades de investigación que pueden entrar en contacto con esporas del ántrax, tales como: veterinarios, empleados de laboratorios y al

personal militar destinado a áreas con alto riesgo a la exposición al organismo (como cuando se usa como un arma de guerra biológica).

Esquema

La vacuna sólo debe administrarse a los individuos saludables de 18 a 65 años de edad. No se sabe si la vacuna del ántrax puede causar daño fetal, y no deben vacunarse mujeres embarazadas. La inmunización consiste en tres inyecciones hipodérmicas cada dos semanas, seguidas por tres inyecciones hipodérmicas adicionales cada 6, 12, y 18 meses. Se requieren inyecciones de refuerzo anuales de la vacuna para mantener la inmunidad, generando una inmunidad cercana al 93%.

Ántrax y guerra biológica

Las esporas del ántrax son al parecer una de las mejores opciones como armas para la guerra biológica, ya que pueden producirse fácilmente y ser guardadas en seco y permanecer almacenadas de forma viable durante décadas, se dispersan fácilmente por el aire y pueden ser inhaladas por tropas no protegidas, permaneciendo en tierra durante muchos años.

Irak, Rusia, EE.UU. y al menos otras diez naciones tienen capacidad para vehiculizar esporas de *B. anthracis* en diversas armas.

Anteriormente se pensaba que el Ántrax inhalado era casi 100% fatal a pesar del tratamiento antibiótico, particularmente si el tratamiento se empieza después de aparecer los síntomas. Un reciente estudio del Ejército obtuvo un tratamiento exitoso en monos con terapia antibiótica; tras la exposición a las esporas del Ántrax. La terapia antibiótica se empezó un día después de la exposición. Este estudio sugiere que la terapia antibiótica puede ser útil en BW si se comienza poco después de realizado el ataque.

Peligros de un ataque con ántrax

Una bomba atómica de 12.5 kilotones que explote encima de una ciudad podría causar 80,000 muertes. Sólo 100 kilogramos de esporas del ántrax podrían matar entre uno y tres millón de personas.

Después de la Segunda Guerra Mundial el desarrollo de armas biológicas asumió una prioridad relativamente baja. Pero los recientes adelantos en biotecnología han hecho posible la producción más eficaz de virus destructivos y bacterias.

Los desarrollos de este tipo significan que la amenaza de armas biológicas es muy real en el mundo; después de la Guerra Fría.

Las armas biológicas podrían causar un gran conflicto, ya que son relativamente baratas, además, en la actualidad su uso no está siendo controlado por procedimientos de confirmación internacionales, como aquellos que aplican, por ejemplo, a las armas nucleares.

Afortunadamente, como resultado de la III Conferencia de la Convención de Armas Biológicas de 1991, expertos gubernamentales dieron un mandato para desarrollar un protocolo de la

confirmación legal llegando a un acuerdo que aplicaría cada uno de los 133 países que participaron en la Convención.

Defensas generales contra las Armas Biológicas

Respirador o máscara de gas: Los filtros normalmente están hechos de carbono activado, deben bloquear partículas más grande que una micra. También es aconsejable proteger contra el contacto con heridas abiertas.

Escudos protectores: Útiles en espacios cerrados, al proveer un ambiente aislado con plástico o algún otro material impermeable y ventilación con aire filtrado.

Desinfección: Los desinfectantes tradicionales como formaldehído o cloro son eficaces para superficies.

Vacunación: Debe ser para el agente específico. Algunas vacunas requieren varias inoculaciones a lo largo un periodo extendido antes de conferir inmunidad. Para muchos agentes, ninguna vacuna está disponible.

Antibióticos: Eficaces contra algunos pero no todos los agentes bacterianos (y no eficaz contra los virus). Para algunas bacterias susceptibles, la terapia antibiótica debe empezar a las pocas horas de exposición, antes de aparecer los síntomas

Sistemas de diagnóstico: Unidades de campo rudimentarias, actualmente disponibles para algunos agentes específicos.

Medidas recomendadas en caso de ocurrir un ataque bioterrorista por ántrax

Los pacientes con fiebre o signos de enfermedad sistémica en un área afectada por ántrax deben ser tratados de forma preventiva hasta que se descarte la infección.

Habitualmente, el *B. anthracis* es resistente a muchos antibióticos, entre los que se encuentran las cefalosporinas de amplio espectro. El tratamiento tradicional ha sido la penicilina o la doxiciclina. Otra alternativa es la ciprofloxacina, que no ha sido estudiada en humanos, pero que en modelos animales parece tener una excelente eficacia. Dado que se han desarrollado artificialmente cepas de *B. anthracis* resistentes a tetraciclina y penicilina, se considera que la ciprofloxacina u otras quinolonas, son el tratamiento más adecuado en pacientes en los que se sospeche una infección por ántrax tras un ataque terrorista. Se sugiere asumir la posibilidad de resistencia a penicilina y tetraciclina hasta que los estudios de laboratorio demuestren lo contrario. Una vez que se haya determinado la sensibilidad de las cepas de *B. anthracis* involucradas debe cambiarse al antibiótico más accesible, eficaz y menos tóxico, que se deberá administrar a todas las personas que necesiten profilaxis post-exposición. Si fuera posible, los antibióticos deberían administrarse por vía intravenosa, lo que puede ser poco operativo en el seno de un ataque bacteriológico.

Las dosis de antibióticos recomendadas son:

- Ciprofloxacina: 400mg cada 12 horas por vía intravenosa o 500mg cada 12 horas, por vía oral en adultos, ó 20-30mg/kg/día repartidos en 2 dosis en niños (no exceder 1 gramo al día).

- Penicilina G: 4 millones de unidades intravenosas cada 4 horas en adultos y en niños mayores de 12 años; 50.000U/kg cada 6 horas en niños menores de 12 años. Por vía oral se aconseja Amoxicilina 500 mg cada 8 horas en adultos y niños de más de 20kg y 40mg/kg en 3 dosis para los menores de 20 kilos.

- Doxiciclina: 100mg intravenosos u orales cada 12 horas.

En animales experimentales se ha comprobado que el tratamiento antibiótico impide el desarrollo de la respuesta inmune. Esta circunstancia sugiere que el riesgo de reinfección puede prolongarse hasta 60 días post-exposición, dada la posibilidad de la germinación retardada. Se aconseja por tanto que el tratamiento dure 60 días, con el cambio de terapia intravenosa a oral, tan pronto como el estado clínico del paciente mejore. Si la vacuna estuviera disponible, la vacunación post-exposición permitiría la aparición de la respuesta inmune, lo que acortaría posiblemente, la administración de antibióticos a 30 o 45 días, si se administran 3 dosis de vacuna en la semana 0, 2 y 4.

El ántrax cutáneo también debe tratarse con ciprofloxacina oral hasta conocer sensibilidades, pasando posteriormente a amoxicilina o tetraciclina. La duración aconsejada del mismo en el seno de un ataque bioterrorista es de 60 días, dado que la exposición primaria se considera por vía inhalatoria. El tratamiento previene la progresión a enfermedad sistémica, aunque no evita la aparición de la escara.

Profilaxis post-exposición

Se aconseja emplear profilaxis con el mismo régimen antibiótico que el indicado para tratamiento, por vía oral y durante 60 días.

Tratamiento en grupos especiales

Niños : Pese a que en condiciones normales no se aconseja el uso de este fármaco en este grupo de edad, una vez valorados los riesgos y los beneficios, se considera indicado el tratamiento con ciprofloxacina en los niños en caso de ataque bioterrorista por ántrax. Una vez realizados estudios de sensibilidad deberá cambiarse el tratamiento a penicilina, si es posible. Las tetraciclinas también podrán usarse en caso de que las sensibilidades y la presencia de alergias a otras drogas lo justifiquen.

Embarazadas: Aunque en general las quinolonas están contraindicadas en embarazadas, al hacer un balance riesgo-beneficio, es recomendable el uso de ciprofloxacina en mujeres embarazadas como terapia inicial, en caso de un ataque de bioterrorismo; debe sustituirse posteriormente si se demuestra la sensibilidad a penicilinas. Como tercera alternativa, la doxiciclina, también contraindicada en embarazadas, se debe administrar en caso de alergias o si los test de sensibilidad lo indican.

Inmunodeprimidos: Se recomiendan los mismos antibióticos, a las mismas dosis que en los individuos inmunocompetentes.

Control de la infección

No se ha comunicado la transmisión persona a persona. En los pacientes ingresados se aconsejan las precauciones de aislamiento estándar, y no es necesario usar mascarillas ni filtros de aire especiales. Tampoco hay que inmunizar o dar profilaxis a los contactos familiares no expuestos al ataque. Cuando existe la sospecha de un caso de ántrax, debe notificarse inmediatamente tanto a un centro de referencia como al propio laboratorio hospitalario, que deberá manipular las muestras bajo un nivel de seguridad 2. Es aconsejable la incineración de los cadáveres. Debe evitarse el embalsamamiento de los cuerpos ya que está asociado con un alto riesgo de contagio. El instrumental de autopsias debe esterilizarse con autoclave o ser incinerados.

Descontaminación

El riesgo de infección tras una diseminación de esporas se produce durante el tiempo que las esporas están en el aire (el periodo llamado aerosolización primaria). La duración de las esporas en el aire y el espacio que pueden viajar hasta que se convierten en no infectivas o caen al suelo, depende de las condiciones meteorológicas y de las propiedades del aerosol. Bajo circunstancias de máxima supervivencia y persistencia parece que este intervalo es de un día.

Existen técnicas de detección rápida y medios de cultivo capaces de detectar las esporas del ambiente, tras un eventual ataque bioterrorista. El hecho de que en el brote de Sverdlovsk aparecieran casos de ántrax a las 6 semanas de la aerosolización, puede deberse a dos motivos: que algunos pacientes desarrollaran la infección de forma tardía por bajo nivel de exposición o que se hubiera producido una resuspensión de esporas desde el suelo, lo que sería denominado una aerosolización secundaria. No se puede descartar por completo esta última posibilidad pero la mayoría de los expertos no creen en ella. La ausencia de nuevos casos más allá del día 43 en Sverdlovsk, algo que hubiera sido normal si hubiera habido una aerosolización secundaria, apoya este punto de vista. Posiblemente las concentraciones de esporas serían además demasiado bajas como para producir casos de ántrax.

El personal involucrado en la inspección de un sitio potencialmente contaminado, debe ser protegido contra las esporas del ántrax utilizando trajes de seguridad, guantes, y un respirador de cara completa con filtros de aire de partículas de alta eficacia (HEPA) (Nivel-C) o un dispositivo respiratorio autónomo (SCBA) (Nivel-B). Las víctimas que están en el área inmediata y que pudieran estar potencialmente contaminadas, deben ser descontaminadas con jabón y agua, sin necesidad de emplear soluciones con cloro. Una dilución de 1:10 de lejía (es decir, hipoclorito al 5,25%) debe ser utilizada solamente si hay confirmación del agente bacteriano e imposibilidad de remover los materiales mediante descontaminación con jabón y agua. Además, el uso de la descontaminación con lejía se recomienda únicamente después de la descontaminación con jabón y agua, y se debe limpiar después de 10 a 15 minutos.

Se aconseja que cualquier persona que esté en contacto directo con una sustancia sospechosa debe lavar la zona expuesta y la ropa con agua y jabón. No están indicados otros medios de descontaminación. Además se aconseja profilaxis antibiótica hasta la comprobación definitiva de la sustancia.

En conclusión, para conseguir la máxima respuesta ante un posible ataque bioterrorista con ántrax son necesarios nuevos conocimientos sobre la genética y la patogénesis de la infección, el desarrollo de técnicas diagnósticas, la mejora de los regímenes de profilaxis y tratamiento y el desarrollo de vacunas de segunda generación. Desafortunadamente, la mayoría de estos aspectos están aún por aclararse.

Lecciones aprendidas

Todavía es demasiado temprano para extraer un conjunto de lecciones validas del reciente ataque ocurrido en EE.UU. sobre cómo manejar en forma óptima un ataque bioterrorista futuro, especialmente porque todavía ni siquiera ha sido identificado ningún sospechoso. Los funcionarios de salud de ese país han reconocido que el manejo del brote estuvo fuertemente influenciado por una serie de cálculos erróneos, acciones equivocadas y malentendidos sobre el manejo de situaciones de bioterrorismo en general y de ántrax en particular. Entre ellos están los siguientes:

1. Los investigadores médicos pensaron que sabían suficiente sobre el ántrax, pero ahora reconocen que sobrestimaron el índice de mortalidad para los infectados y que no tenían ninguna idea de cuántas esporas una persona debe inhalar para desarrollar la enfermedad.
2. Los procedimientos utilizados para divulgar información sobre los acontecimientos en desarrollo mostraron ser inadecuados para tranquilizar a un público asustado.
3. El gobierno federal, estatal y local, no estaban preparados para la colaboración cercana y efectiva requerida en una investigación que combinó tanto el aspecto médico, como el criminal.
4. Los laboratorios fueron inesperadamente abrumados por el excesivo número de muestras que tuvieron que ser evaluadas para investigar la presencia de esporas del *Bacillus anthracis*.

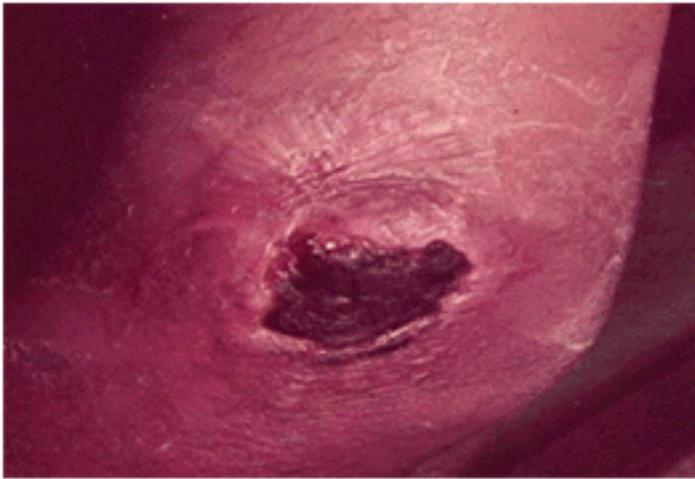
Retrospectivamente, los expertos piensan que en la respuesta del gobierno ante brote estuvo subyacente un malentendido sobre la diferencia entre las metas perseguidas por el terrorismo y las de la guerra biológica. En este sentido, debe puntualizarse que la guerra biológica intenta conquistar territorios y capturar ciudades; por otro lado, el bioterrorismo busca afectar a algunas personas y asustar a mucha gente para hacer un punto o establecer una posición. Es por esto que los ejercicios de preparación o los simulacros de terrorismo que habían sido realizados con anterioridad, los cuales asumían que los ataques implicarían el bombo de un edificio o la dispersión de una nube de ántrax sobre un estadio, resultaron estar completamente errados.

En este momento, la meta debe ser construir un sistema que pueda responder en forma rápida y flexible ante diversas situaciones potenciales, porque no hay razón para creer que el próximo ataque de bioterrorismo necesariamente se asemejará al actual. Lo cual, requeriría de cuidadosas consideraciones y deliberaciones basadas en las evidencias disponibles y en las experiencias recientes, no simplemente gastar dinero para corregir los errores de ayer.

Bibliografía

1. **Lew D.** Bacillus anthracis (anthrax). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practices of Infectious Disease. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 1995:1885-1889.
2. **Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM.** Biological warfare: a historical perspective. JAMA. 1997; 278:412-5.
3. **Zilinskas RA.** Iraq's biological weapons: the past as future? JAMA. 1997;278:418-424
4. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science. 1994; 266:1202-1208.
5. **World Health Organization.** Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1970:98-99.
6. **Simon JD.** Biological terrorism: preparing to meet the threat. JAMA. 1997;278:428-430: 53-55. Publication OTA-ISC-559.
7. **Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP.** The economic impact of a bioterrorist attack. Emerg Infect Dis. 1997;3:83-94.
8. **Titball RW, Turnbull PC, Hutson RA.** The monitoring and detection of Bacillus anthracis in the environment. J Appl Bacteriol. 1991;70(suppl):9S-18S.
9. **Brachman PS.** Inhalation anthrax. Ann N Y Acad Sci. 1980;353:83-93.
10. **Tekin A, Bulut N, Unal T.** Acute abdomen due to anthrax. Br J Surg. 1997;84:813.
11. **Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, Sirisanthana V, Brown AE.** Outbreak of oralpharyngeal anthrax. Am J Trop Med Hyg. 1984;33: 144-150.
12. **Dutz W, Saidi F, Kouhout E.** Gastric anthrax with massive ascites. Gut. 1970;11:352-354.
13. **Friedlander A, Welkos SL, Pitt ML, et al.** Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. J Infect Dis. 1993;167:1239-1242.
14. **Lincoln RE, Hodges DR, Klein F, et al.** Role of the lymphatics in the pathogenesis of anthrax. J Infect Dis. 1965;115:481-494.
15. **Glassman HN.** Industrial inhalation anthrax. Bacteriol Rev. 1966;30:657-659.
16. **Amramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya O, Walker DH.** Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:2291-2294.
17. **Dalldorf F, Kaufmann AF, Brachman PS.** Woolsorters' disease. Arch Pathol. 1971;92:418-426.
18. **Franz DR, Jahrling PB, Friedlander A, et al.** Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA. 1997;278: 399-411.
19. **Vessal K, Yeganehdoust J, Dutz W, Kohout E.** Radiologic changes in inhalation anthrax. Clin Radiol. 1975;26:471-474.
20. **Albrink WS, Brooks SM, Biron RE, Kopel M.** Human inhalation anthrax. Am J Pathol. 1960;36:457-471.
21. **Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander A.** Antrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med. 1998;158:429-434.
22. **Centers for Disease Control and Prevention.** Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management—United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999;48:69-74.
23. **Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FR, Werrin M, Ingraham NR.** Field evaluation of human anthrax vaccine. Am J Public Health. 1962;52:632-645.

24. **Turnbull PC.** Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine.* 1991;9:533-539.
25. **Barnes JM.** Penicillin and B anthracis. *J Pathol Bacteriol.* 1947;194:113-125.
26. **Lincoln RE, Klein F, Walker JS, et al.** Successful treatment of monkeys for septicemic anthrax. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy—1964.* Washington, DC: American Society for Microbiology; 1965: 759-763.
27. **Doganay M, Aydin N.** Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand J Infect Dis.* 1991;23: 333-335.
28. **Kelly D, Chulay JD, Mikesell P, Friedlander A.** Serum concentrations of penicillin, doxycycline, and ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys. *J Infect Dis.* 1992;166:1184-1187.
29. **Schaad UB, Abdus Salam M, Aujard Y, et al.** Use of fluoroquinolones in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:1-9.
30. **Perkins WA.** Public health implications of airborne infection. *Bacteriol Rev.* 1961;25:347-355.
31. **Manchee RJ, Stewart WD.** The decontamination of Gruinard Island. *Chem Br.* July 1988;690-691.
32. **Pomerantsev AP, Staritsin NA, Mockov YV, Marinin LI.** Expression of cereolysine AB genes in *Bacillus anthracis* vaccine strain ensures protection against experimental hemolytic anthrax infection. *Vaccine.* 1997;15:1846-1850.



Fuente: Dr. Jaime Torres. Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela



Fuente: Drs. Eduardo Gotuzzo y Ciro Maguñá
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú



Fuente: Dr. Jaime Torres
Universidad Central de Venezuela
Caracas - Venezuela
