

Grao en Bioloxía

Papel de la Microbiología en el desarrollo de armas biológicas y en la defensa contra ataques biológicos.

Papel da Microbioloxía no desenvolvemento de armas biolóxicas e na defensa contra ataques biolóxicos.

Role of Microbiology in the development of biological weapons and in the defense against biological attacks.



Daniel Alba Olano

Diciembre, 2019

Facultade de Ciencias

Traballo fin de Grao

D. **José Enrique Torres Vaamonde** autoriza la presentación del Trabajo fin de Grado “*Papel de la Microbiología en el desarrollo de armas biológicas y en la defensa contra ataques biológicos*” realizado por **Daniel Alba Olano** para su defensa ante el tribunal correspondiente.

A Coruña a de diciembre de 2019

Fdo. Enrique Torres

Resumen

El papel de la Microbiología ha sido fundamental en el desarrollo de armamento de tipo biológico. En este sentido, la evolución de los armamentos biológicos, tanto con fines bélicos como terroristas, ha ido notablemente ligado al estudio de los microorganismos, si bien otros factores también son determinantes en el fenómeno. El presente estudio se plantea como una revisión bibliográfica en la que se valora el papel de la Microbiología en la evolución del armamento biológico a lo largo de la historia y su dirección futura.

El uso de armas biológicas está prohibido por considerarse inhumano y de alto riesgo, teniendo un potencial claramente superior al de armas de cualquier otro tipo. Son muchos los microorganismos que se pueden utilizar para el desarrollo de este armamento, aunque solo unos pocos los que cumplen todos los requisitos que los hacen ideales. Estos son los estudiados en esta revisión, con los que se han llevado a cabo un mayor número ataques en los últimos años, bajo un contexto bioterrorista, así como a lo largo de la historia.

Como defensa ante estos ataques, se definen actuaciones para la prevención, la preparación de armas y ataques por parte de las organizaciones, y la reacción a dichos ataques, basadas en la mejora de la gestión médica. Para esto, muchos gobiernos han desarrollado importantes inversiones, ante una posible amenaza.

Las posibilidades reales de un ataque de este tipo no son muy altas. Por un lado, el relativamente sencillo acceso de gobiernos y grupos terroristas a estas armas facilitaría su desarrollo. Por otro lado, sin embargo, el ataque sería mucho más difícil, debido al complejo manejo de los microorganismos y al crecimiento exponencial de la ciencia en cuanto a la defensa frente al bioterrorismo.

Palabras clave: Guerra biológica, bioterrorismo, arma biológica, microorganismos.

Resumo

O papel da Microbioloxía foi fundamental no desenvolvemento de armas biolóxicas. Neste sentido, a evolución dos armamentos biolóxicos, tanto con fins bélicos coma terroristas, estivo ligada notablemente ao estudo de microorganismos, aínda que outros factores tamén son determinantes no fenómeno. O presente estudo preséntase coma unha revisión bibliográfica na que se valora o papel da Microbioloxía na evolución do armamento biolóxico ao longo da historia e a súa dirección futura.

O uso das armas biolóxicas está prohibido por ser consideradas inhumanas e de alto risco, tendo un potencial claramente superior ao das armas de calquera outro tipo. Hai moitos microorganismos que se poden usar para o desenvolvemento deste armamento, aínda que poucos cumpren todos os requisitos que os fan ideais. Istos son os estudados nesta revisión, cos que se realizaron un maior número de ataques nos últimos anos, nun contexto bioterrorista, así coma ao longo da historia.

Como defensa contra estes ataques, defínense accións para a prevención, preparación de armas e ataques de organizacións e a reacción ante tales ataques, baseada na mellora da xestión médica. Para iso, moitos gobernos desenvolveron importantes investimentos, ante unha posible ameaza.

As posibilidades reais dun ataque non son moi elevadas. Por un lado, o acceso relativamente sinxelo de gobernos e grupos terroristas a estas armas facilitaría o seu desenvolvemento. Non obstante, o ataque sería moito máis difícil, debido a complexa xestión dos microorganismos e ao crecemento exponencial da ciencia en termos de defensa contra o bioterrorismo.

Palabras clave: Guerra biolóxica, bioterrorismo, arma biolóxica, microorganismos.

Abstract

The role of Microbiology has been fundamental in the development of biological weapons. In this sense, the evolution of biological armaments, both for war and terrorist purposes, has been linked to the study of microorganisms, although other factors are important for the phenomenon. The present study is a review in that shows the role of Microbiology in the evolution of biological armament throughout history and its future direction.

The use of biological weapons is banned as considered inhuman and of high risk, having a potential clearly superior to any other type of weapon. There are many microorganisms that can be used for the development of this armament, although few meet all the requirements that make them ideal. Those are studied in this review with which a greater number of attacks have been carried out in recent years, under a bioterrorist context, as well as throughout history.

As a defence against these attacks, actions taken are focused on the prevention, preparation of weapons and attacks by organizations, and on the reaction to such attacks, based on the improvement of medical management. For this, many governments have developed significant investments, trying to be ready in case of a possible threat.

The real chances of an attack are not very high. On the one hand, the relatively simple access of governments and terrorist groups to these weapons would facilitate their development. However, the attack would be much more difficult, due to the hard handling of microorganisms and the exponential growth of science in terms of defence against bioterrorism.

Keywords: Biological war, bioterrorism, biological weapons, microorganisms.

Índice

1. Introducción	1
2. Organismos de potencial uso como armas biológicas	2
2.1. <i>Bacillus anthracis</i>	2
2.2. <i>Yersinia pestis</i>	5
2.3. <i>Clostridium botulinum</i>	6
2.4. <i>Francisella tularensis</i>	7
2.5. <i>Variola major</i>	9
2.6. Fiebres hemorrágicas	10
3. Mecanismos de defensa	11
4. Futuro del bioterrorismo y peligro actual	12
5. Bioética en las armas biológicas	13
6. Conclusiones	14
6.1 Conclusiones	14
6.2. Conclusións	15
6.3. Conclusions	15
7. Bibliografía	16

Índice de abreviaturas

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.

CDC: Center for Disease Control and Prevention.

FBI: Federal Bureau of Investigation.

FDA: Food and Drug Administration.

IVAMI: Instituto Valenciano de Microbiología.

Kg.: Kilogramo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Subsp.: Subespecie.

UNODA: United Nations Office for Disarmament Affairs.

VACV: Vaccinia virus.

µm: Micrómetro.

1. Introducción

El desarrollo histórico de las armas biológicas ha sido complejo, y en él han influido múltiples agentes, tales como el desarrollo tecnológico, la medicina y la política internacional. Además, el estudio de los microorganismos ha tenido un papel vital a la hora de desarrollar y perfeccionar este armamento. Por todo esto, en este trabajo trataremos de contextualizar el fenómeno, con la finalidad de contemplar la complejidad y profundidad del concepto.

Tras la Convención sobre las Armas Biológicas de 1972, se prohibieron las guerras biológicas, tras condenarse como inhumanas por el alto potencial para matar, en especial, a inocentes (Southwick, 2009). Sin embargo, desde entonces se han producido nuevos ataques e incidentes con agentes de este tipo, bajo un contexto bioterrorista.

A partir de las definiciones de Durich (2002), Pereira Hernández (2007) y el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 2018a), podemos definir el bioterrorismo como el uso, o amenaza de uso, intencionado e ilegítimo de virus, bacterias u otros microorganismos y toxinas para infectar y producir enfermedades e incluso la muerte, con el fin de lograr intereses ideológicos, políticos o religiosos. Además, para la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2018), por arma biológica entendemos aquella que tiene como fin provocar enfermedad o muerte en cualquier ser vivo, y “cuyos efectos dependen de su multiplicación dentro de los organismos diana”.

Cualquier organismo o su toxina es susceptible de ser usado como arma biológica, no obstante, el organismo ideal para estos fines debería poseer una serie de requisitos (Madigan, Martinko, Bender, Buckley & Stahl, 2015; Pereira Hernández, 2007; Lane & Fauci, 2001):

- Producción fácil y relativamente económica, facilitando así el acceso no solo a fuerzas militares, si no a grupos terroristas.
- Propagación sencilla.
- De uso seguro para las fuerzas ofensivas.
- De amplio espectro para llegar a producir el mayor número de incapacitaciones o muertes, causando grandes brotes.
- Capacidad de almacenamiento prolongado sin pérdida de potencia.
- Inexistencia de vacunas contra el agente o de disponibilidad muy limitada.

Basándose en todos estos parámetros, el CDC clasificó los agentes potenciales en 3 categorías que, tras ser revisadas en 2018 (CDC, 2018b), son las siguientes, de mayor a menor prioridad:

- Categoría A: agentes de diseminación o transmisión sencilla, y con alta tasa de mortalidad. Forman parte de este grupo todos los agentes citados en el presente trabajo: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Clostridium botulinum*, *Francisella tularensis*, *Variola major*, y los agentes causantes de fiebres hemorrágicas virales, como son los Filovirus y Arenavirus.
- Categoría B: transmisión menos sencilla, con una moderada tasa de morbilidad, pero con baja mortalidad. Pertenecen a este grupo los agentes del

género *Brucella* causantes de la Brucelosis, la toxina épsilon de *Clostridium perfringens*, *Salmonella* y *Escherichia coli*, que pueden causar amenazas alimentarias, *Rickettsia prowazekki* causante del tifus, o la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*, entre otros.

- Categoría C: son agentes emergentes, como el hantavirus o el virus Nipah, que son sencillos de producir y diseminar, haciéndolos susceptibles a una alteración genética futura que resulte en mayores índices de mortalidad y morbilidad.

Las armas biológicas son potencialmente peligrosas puesto que, no solo son relativamente fáciles de adquirir, ya que se encuentran por lo general disponibles en la naturaleza, sino que presentan un amplio alcance y con una pequeña cantidad se podrían causar enormes daños. La Oficina de Evaluación Tecnológica de EE.UU. (Ibáñez Ferrándiz, 2006) comparó los impactos de las armas químicas, biológicas y nucleares, y mostró los resultados en una tabla que compara el gas sarín (agente químico), *Bacillus anthracis* (agente biológico) y una bomba atómica (agente nuclear), de la que se concluye un amplio margen de poder de las armas biológicas sobre el resto (Tabla 1). En ella se observan los efectos de los tres tipos de armas, la cantidad de materia utilizada para el ataque, el área al que afectaría dicha cantidad, y el número de muertes que provocaría:

Tabla 1. Comparación del alcance entre arma biológica, química y nuclear (Ibáñez Ferrándiz, 2006).

ARMA	CANTIDAD	ÁREA (Km ²)	Nº de bajas
<u>Sarín (químico)</u>	300 kg.	0.22	60-200
<u><i>B. anthracis</i> (biológico)</u>	30 kg.	10	30.000-100.000
<u>Bomba atómica</u>	12,5 Kilotones	7-8	23.000-80.000

2. Organismos de potencial uso como armas biológicas

A continuación, se valorará de forma más detallada el papel de la Microbiología en el desarrollo de armamento biológico, evaluando algunos de los principales agentes microbiológicos, contemplando sus características principales, patogenicidad, inmunidad, y sus usos a lo largo de la historia.

2.1. *Bacillus anthracis*

Bacillus anthracis es un bacilo Gram-positivo, aerobio, cuyo tamaño varía entre 1 y 1,5 µm de diámetro y entre 3 y 10 µm de largo (Baillie & Read, 2001; Spencer, 2003;

Pilo & Frey, 2018). Pertenece a la familia Bacillaceae, género *Bacillus* y al grupo de *Bacillus cereus* (Guinebretière et al., 2013; Okinaka & Keim, 2016; Madigan et al., 2015), y constituye el único microorganismo patógeno obligado de su género (Baillie & Read, 2001). Crece fácilmente a una temperatura de 37°C en cualquier medio de cultivo convencional (Southwick, 2009; Manchee, Broster, Stagg & Hibbs, 1994) como el agar sangre, en el que forma colonias grandes (Madigan et al., 2015). Son microorganismos saprófitos que habitan en el suelo (Jiménez et al., 2013), capaces de formar endosporas como formas de resistencia a la escasez de alimentos, altas temperaturas y al pH alcalino, permitiéndoles permanecer en el suelo durante décadas (Southwick, 2009; Manchee et al., 1994; Pilo & Frey, 2018).

Contiene dos plásmidos de virulencia: pXO1 y pXO2 (Hanna, 1998; Little & Ivins, 1999). El primero de ellos codifica tres toxinas, que producen edema, necrosis y hemorragias (Leppla, 1991; Southwick, 2009; Madigan et al., 2015). El plásmido pXO2, por otro lado, codifica para tres genes, denominados *cap A*, *cap B* y *cap C*, implicados en la síntesis de la cápsula de ácido poli- γ -D-glutámico, el cual impide la fagocitosis de la forma vegetativa de *B. anthracis* (Makino, Uchida, Terakado, Sasakawa & Yoshikawa, 1989; Fasanella, 2013), haciéndolo invulnerable frente al hospedador (Makino, Watarai, Cheun, Shirahata & Uchida, 2002). La combinación de ambos plásmidos se necesita para la virulencia completa (Hanna, 1998).

Es el causante del ántrax o carbunco (Turnbull, 2002), una enfermedad zoonótica, principalmente de ungulados, que puede adquirirse en los pastizales, tanto de las plantas como del suelo. La manifestación clínica en humanos depende de la ruta de infección, habiéndose descrito tres formas distintas: la forma cutánea, la cual se contrae con la invasión de la bacteria a través de la piel erosionada; la forma gastrointestinal, provocada por un consumo de materia con esporas o contaminada con ántrax; y la forma pulmonar, producida por inhalación de las endosporas (Madigan et al., 2015).

En el caso del ántrax pulmonar, el más letal (entorno al 90% de mortalidad) (Madigan et al., 2015), al ser inhaladas las esporas, llegan a pequeños bronquiolos y alvéolos, donde los macrófagos van a fagocitarlas, siendo posteriormente transportadas a los quistes linfáticos hiliares y perihiliares. Al encontrarse bajo condiciones ambientales propicias, las esporas germinan, produciendo la rápida multiplicación de las bacterias (Southwick, 2009), junto con la producción de sus cápsulas y toxinas (Spencer, 2003).

Los síntomas clínicos de la tularemia comienzan con dolor de garganta, dolores musculares y fiebre. Tras varios días, se produce dificultad respiratoria, terminando con un choque sistémico letal (Madigan et al., 2015).

B. anthracis ha sido utilizado como arma biológica periódicamente en los últimos 100 años, constando los primeros antecedentes en la I Guerra Mundial, si bien los efectos resultantes en rara ocasión pueden ser tildados de meritorios. Entre 1990 y 1995, la secta Aum Shinrikyo, en la ciudad de Tokio en Japón, intentó ataques con ántrax (Olson, 1999; Carus, 2001) resultando todos ellos fallidos, debido al uso de preparaciones no patogénicas y dificultades para crear el aerosol para su diseminación (Broad, 1998; Martin, Christopher, & Eitzen, 2007; Dando, 2005). En 2001, tras los ataques terroristas del 11 de septiembre en Estados Unidos, se confirmaron once casos de ántrax por inhalación, y siete de ántrax cutáneo por el

envío postal de esporas de *B. anthracis* a personalidades de la sociedad estadounidense (Greene et al., 2002; Río-Chiriboga & Franco-Paredes, 2001). Este incidente se saldó con la vida de cinco individuos (Alibek, Lobanova & Popov, 2005). De acuerdo con la página web del *Federal Bureau of Investigation* (FBI, s.f.) y el *National Research Council* (2011) de Washington, se calcula que miles de personas fueron contagiadas, por lo que se les administró antibióticos durante largos periodos, a pesar del bajo número de víctimas mortales. Los daños no se dirigieron solo a los contagiados, sino que se desarrollaron daños psicológicos, como ansiedad o estrés (DiGiovanni, 1999), además de todos los costes indirectos relacionados con la investigación, creación e instalación de equipamiento para la detección, desarrollo de tratamiento, etc. (Reissman et al., 2004). Además, se registraron varias falsas alarmas sobre ataques con ántrax, pero o bien no eran alarmas reales, como en Washington en los años 1997 y 1998, o eran ataques con cepas no letales del organismo, como el producido en Nevada en 1996 (Durich, 2002; Alibek, et al., 2005).

Además, y en cuanto al uso bélico, países como Alemania, Reino Unido, Japón, EE.UU. o Noruega mostraron interés por el desarrollo de armas biológicas con ántrax, para su uso durante conflictos como la I y II Guerra Mundial, o la Guerra Fría. Si bien alguno de los países anteriores logró su desarrollo, dicho armamento nunca fue empleado en un contexto real (Southwick, 2009). En cuanto a la I Guerra Mundial, se registraron tentativas de infectar ganado destinado al frente de batalla. Alemania es un claro ejemplo del empleo del ántrax para tales fines, ya que infectó caballos y ganado que serían exportados a Rusia posteriormente (Christopher, Cieslak, Pavlin, & Eitzen, 1997). También en 1917 el noruego Otto Karl von Rosen fue detenido por la posesión de ántrax para el mismo fin (Barnaby, 2000). A finales de 1940, Gran Bretaña inició una fuerte investigación con el fin de crear aerosoles para dispersar bacterias de *B. anthracis*. En 1941, Winston Churchill permitió una investigación firme para construir un arma biológica de ántrax y poder atacar a Alemania en caso de necesitarlo. Así, generaron más de 5 millones de balas de paja en 2 años que servirían para contaminar los campos de cultivo alemanes. También planearon asesinar a Adolf Hitler durante la guerra usando ántrax (Alibek et al., 2005). Antes de la II Guerra Mundial, el gobierno japonés inició su desarrollo de armamento biológico, a través de la denominada Unidad 731, en la que se investigó el uso del ántrax como arma biológica (Alibek et al., 2005). La Unión Soviética también produjo ántrax, en la planta de Sverdlovsk, entre otras, en la que se produjo un vertido accidental de esporas de ántrax en 1979 por un fallo en el mantenimiento de la planta, produciendo varias muertes (Alibek & Handelman, 1999).

Los antibióticos usados para el tratamiento del ántrax son el ciprofloxacino o la doxiciclina. No obstante, para pacientes muy enfermos se recomienda la terapia combinada con otros antibióticos como la vancomicina durante al menos 2 meses, para evitar la proliferación de las esporas que puedan germinar. Existen vacunas basadas en la exotoxina desactivada, con la necesidad de administrar 6 dosis para lograr la inmunización (Southwick, 2009). Sin embargo, está restringida a las personas consideradas en riesgo (Madigan et al., 2015).

En 2016, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó un nuevo tratamiento para el ántrax por inhalación, el obiltoximab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza las toxinas de la bacteria (Voelker, 2016).

2.2. *Yersinia pestis*

Yersinia pestis es un cocobacilo Gram-negativo microaerófilo, perteneciente a la familia Enterobacteriaceae (Pechous, Sivaraman, Stasulli & Goldman, 2016; Monecke, Monecke & Monecke, 2009), de entre 0,5 a 0,8 µm de diámetro y de 1 a 3 µm de longitud (Perry & Fetherston, 1997), identificada por Alexandre Yersin durante la epidemia de peste producida en Hong Kong en el año 1894 (Demeure & Carniel, 2009). Se trata de un microorganismo que crece aeróbicamente en agar sangre y en agar MacConkey de manera lenta, necesitando con frecuencia 48 horas para volverse aparente (Southwick, 2009). Su rango de crecimiento abarca unas temperaturas de entre 4-40°C, siendo su óptimo 28-30°C; y valores de tolerancia de pH de 5-9,6, con un pH óptimo entre 7,2 y 7,6 (Perry & Fetherston, 1997; Butler, 2009).

La bacteria expresa una potente endotoxina lipopolisacáridica y un factor que controla que se absorba hierro exógeno. También codifica el antígeno glucoproteína F1 de la envoltura (solo generada cuando el organismo crece a 30°C o más) y una toxina murina exclusiva de *Y. pestis*. Cuando las cepas expresan el antígeno F1, son resistentes a la fagocitosis mediada por anticuerpos. La toxina murina protege al organismo de la digestión en el citosol (Perry, 2003).

La peste es una enfermedad zoonótica, que afecta especialmente a roedores (Southwick, 2009; Perry & Fetherston, 1997). *Y. pestis* parasita las pulgas de estos roedores, formando una biopelícula que bloquea el acceso al intestino medio, siendo regurgitado al hospedador cuando se alimenta. El ser humano se convierte en un hospedador accidental al contactar con los animales infectados o con vectores, como las pulgas provenientes de animales infectados (Perry & Fetherston, 1997). Los microorganismos viajan a los nódulos linfáticos, donde se multiplican (Diamond, 1999). La enfermedad produce la necrosis de los nódulos linfáticos, seguida de una bacteremia que termina produciendo un choque séptico y coma (Butler, 1995), con síntomas intermedios como náuseas y vómitos (Inglesby et al., 2000; Snacken, Kendal, Haaheim & Wood, 1999), y una fiebre rápida y severa, con una alta tasa de mortalidad (Perry & Fetherston, 1997).

En el siglo XIV se registró el primer caso de bioterrorismo de la historia, cuando la armada tártara colocó cadáveres de enfermos de peste en las entradas de la ciudad de Kaffa (actualmente en Crimea), provocando una epidemia en dicha ciudad que permitió a los tártaros ganar la contienda (Durich, 2002; Derbes, 1966; Marty, 2001). Finalmente, el ejército expandió la enfermedad por Constantinopla, Italia y Francia al regresar, tras haberla contraído durante la batalla (Demeure & Carniel, 2009). Japón usó *Y. pestis* en la II Guerra Mundial, como arma biológica desarrollada por la Unidad 731 contra China, país al cual lanzaron pulgas infectadas con peste mediante aviones, causando múltiples brotes de la enfermedad. (Harris, 1992). Más tarde, la antigua Unión Soviética y EE.UU. crearon métodos para aerosolizar el agente (Alibek & Handelman, 1999). Durante la Guerra Fría, los ejércitos estadounidense y ruso también intensificaron el uso de *Y. pestis* como arma bacteriológica (Demeure & Carniel, 2009), preparando arsenales con el microorganismo tanto en soluciones líquidas como secas para aerosolizarlas posteriormente. También modificaron el organismo para crear formas inmunes a las vacunas y a los tratamientos antibióticos convencionales (Alibek & Handelman, 1999). En 1995, un microbiólogo fue detenido en Ohio (EE.UU.) tras la adquisición de *Y. pestis* por correo. Por ello, se desarrolló una nueva ley antiterrorista para evitar estas acciones (Carus, 2001).

El tratamiento de esta enfermedad consiste principalmente, tras una detección eficaz, en el uso de antibióticos como la estreptomina, doxiciclina o gentamicina durante al menos 7 días (Southwick, 2009), teniendo en cuenta que un retraso de tan solo 24 horas en la aplicación del tratamiento sería letal para los pacientes (Yang, 2018). Existe una cepa resistente a estos antibióticos, aislada en Madagascar (Galimand et al., 1997), que no ha vuelto a surgir, pero que podría ser atractiva para bioterroristas. Además de antibióticos, para el tratamiento está recomendada la terapia de apoyo para síntomas graves, la inmunoterapia o la terapia fágica (Anisimov & Amoako, 2006). A día de hoy no se ha desarrollado ninguna vacuna eficaz para prevenir la peste (Yang, 2018), pero en países como China o Rusia está normalizado el uso de una vacuna viva atenuada (Wang, Zhang, Zhou & Yang, 2013).

2.3. *Clostridium botulinum*

Clostridium botulinum es un bacilo Gram-positivo, anaerobio estricto, perteneciente a la familia Clostridiaceae, que forma endosporas productoras de toxinas (Instituto Valenciano de Microbiología [IVAMI], 2016), y con un tamaño de 0,6 a 1,4 μm de diámetro por hasta 20,2 μm de longitud, descrita por Van Ermengen en 1897 (Bleck, 2005). Es capaz de producir la toxina botulínica, la cual está considerada como la más potente de las conocidas en la actualidad (Bleck, 2005).

La neurotoxina botulínica se distingue en 7 tipos, nombrados de la A a la G, basados en diferencias antigénicas (OMS, 2018). Los tipos A, B, E y ocasionalmente F causan enfermedad en humanos, mientras que el resto, en animales, a excepción de la toxina G, cuya patogenicidad aún no está clara (Bleck, 2005). Actúa evitando que el impulso nervioso se transmita, provocando parálisis de los músculos esqueléticos que lleva a un fallo parasimpático e insuficiencia respiratoria (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición [AECOSAN], 2019). Además, bloquea la liberación de acetilcolina. El botulismo tiene una tasa de mortalidad del 5 al 10% (OMS, 2018).

C. botulinum se cultiva generalmente en agar sangre en anaerobiosis. La temperatura de crecimiento de la bacteria y de producción de toxina ronda los 35°C para las cepas proteolíticas (A, B y F), mientras que, para las cepas no proteolíticas, el resto, es de 26-28°C e incluso pueden producir toxinas a temperaturas de 3-4°C (IVAMI, 2016). La bacteria es incapaz de multiplicarse y producir toxinas a pH inferiores a 4,6, pero a dicho pH las toxinas ya existentes no se degradarán (OMS, 2018). Las esporas son, además, termorresistentes, sobreviviendo a temperaturas que superan los 100°C, aunque la toxina es termolábil (Bleck, 2005).

Existen 4 formas de botulismo en humanos: el botulismo de transmisión alimentaria, causado por el consumo de toxinas generadas en alimentos; el botulismo en lactantes, provocado por la ingestión de esporas que germinan en el intestino, liberando toxinas; el botulismo por heridas, cuando las esporas invaden una herida y se reproducen en anaerobiosis; y el botulismo por inhalación, que no se produce naturalmente, en el que se liberan las toxinas aerosolizadas, entrando al cuerpo (Bleck, 2005; IVAMI, 2016).

La toxina botulínica ha sido desarrollada como arma biológica, que podría usarse para contaminar alimentos o bebidas, o dispersarse a través de un aerosol para

producir un mayor impacto (Bleck, 2005; Arnon et al., 2001). El primer uso intencionado de la toxina botulínica fue llevado a cabo por la Unidad 731 japonesa, durante los años 30 (Arnon et al., 2001). Estados Unidos, durante la II Guerra Mundial, desarrolló la producción a gran escala del que llamaron “agente X”, que era en realidad toxina botulínica (Middlebrook & Franz, 1997), siendo utilizada por Japón en la misma ofensiva (Berger et al., 2016). Se cree que, durante la invasión de Normandía, las tropas aliadas fueron inmunizadas para protegerse ante un inminente ataque con toxina botulínica, por lo que los alemanes finalmente no usaron estas armas ante la posibilidad de un contraataque (Middlebrook & Franz, 1997). Además, distintas naciones también experimentaron con técnicas para armarse de toxina botulínica, como la Unión Soviética (Arnon et al., 2001), o Iraq (Berger et al., 2016), que puso en funcionamiento los mayores programas militares de esta toxina. Este último produjo casi 20.000 litros de la toxina concentrada, tanto para cargar en misiles, como en proyectiles de artillería (Zilinskas, 1997). En 1991, durante la Guerra del Golfo, EE.UU. vacunó a 8.000 personas en riesgo de exposición a toxina botulínica por parte de un ataque iraquí (Middlebrook & Franz, 1997). El caso más reciente registrado es a principio de los años 90, cuando el culto japonés Aum Shinirkyo dispersó toxina botulínica, aunque sin éxito (Berger et al., 2016).

Como diagnóstico se incluye el cultivo anaerobio del presunto microorganismo, así como la búsqueda de la toxina en sangre, heces, heridas o alimentos implicados (Bleck, 2005). Como tratamiento, se utilizan antitoxinas, que deben administrarse lo antes posible para reducir la tasa de mortalidad (OMS, 2018), y que están disponibles en inmunoglobulinas equinas trivalentes para pacientes con la enfermedad adquirida por alimentos y para el botulismo por heridas (IVAMI, 2016). La inmunoglobulina botulínica humana está también disponible, con uso en botulismo infantil (Bleck, 2005; Arnon et al., 2001). Los antibióticos tan solo se podrían utilizar en el caso de botulismo por heridas (OMS, 2018). Se ha desarrollado una vacuna contra el botulismo, sin embargo, su baja eficacia y el alto número de efectos secundarios adversos han hecho que apenas sea utilizada (OMS, 2018).

2.4. *Francisella tularensis*

Francisella tularensis es un cocobacilo Gram-negativo, aerobio facultativo y pleomórfico (Eigelsbach & McGann, 1984), de la familia Francisellaceae (Penn, 2005). Presenta un tamaño de 0,2 a 0,7 μm de largo, y es el agente etiológico de la tularemia. Presenta 3 subespecies, *F. tularensis* subsp. *tularensis* (biovar A), subsp. *holarctica* (biovar B), las más comunes en humanos y las más virulentas (Penn, 2005), y subsp. *mediasiatica* (Hodges & Penn, 2005).

No crece en medios convencionales, por lo que necesita de medios enriquecidos para crecer, cultivándose comúnmente en agar chocolate (Contentin et al., 2011) a 37° C y durante un tiempo alto de incubación (Dennis et al., 2001). Puede sobrevivir en el suelo y en cadáveres durante semanas, así como en agua y barro por meses y en carne congelada durante años (Franz et al., 1997). Pueden darse brotes transmitidos por el agua, ya que también persiste en cursos acuáticos (Hodges & Penn, 2009).

La tularemia se trata de una infección zoonótica, causante de enfermedad en animales y ocasionalmente en humanos, hospedador accidental y poco común, por contagio mayoritariamente producido por la picadura de un artrópodo vector (Penn,

2005), por la ingestión de agua o comida contaminadas o por manejo de cadáveres infectados, principalmente de roedores (Contentin et al., 2011). La mortalidad de la variedad *tularensis*, la más virulenta, puede alcanzar el 5-7%, con una exposición a tan solo 10 esporas y llegando al 30% con mayor presencia de esporas, mientras que la biovariedad *holarctica* es relativamente avirulenta, esto es, con una exposición a unos 12.000 organismos, se produce solamente una infección leve (Penn, 2005; Dennis et al., 2001).

F. tularensis no posee toxinas o sistemas secretores que causen daños. Se estima que su potencial para producir daños radica en su capacidad para escapar de las defensas del hospedador, lo cual consigue gracias a su cápsula lipídica (Sjöstedt, Eriksson, Berglund & Tärnvick, 1997). La bacteria sobrevive y se multiplica dentro de macrófagos y otras células y se establece en el fagosoma, pudiendo acidificar las vacuolas (Dennis et al., 2001). Cuando se ha multiplicado lo suficiente, produce una apoptosis celular, y las bacterias infectan nuevas células. De 2 a 5 días, aparece una pápula se convierte en úlcera. Posteriormente, puede invadir los vasos linfáticos causando linfadenopatía y pasar al torrente sanguíneo para terminar en una bacteriemia (Sjöstedt et al., 1997).

La tularemia por exposición cutánea se muestra como una enfermedad ulceroglandular y linfadenopatía (Penn, 2005). También se presenta como una enfermedad oculoglandular, si se inocula en el ojo, produciendo conjuntivitis, y orofaríngea, tras el consumo de agua o alimento contaminado, produciendo síntomas gastrointestinales; como tularemia neumónica, por inhalación de la bacteria, y como tularemia tifoidea, causante de fiebres altas inespecíficas, la más difícil de diagnosticar ya que no produce ninguno de los síntomas anteriores (Contentin et al., 2011). Excepcionalmente se han registrado manifestaciones de tularemia en forma de meningitis (Hodges & Penn, 2005).

La OMS estimó en 1970 que aerosolizar 50 kg de *F. tularensis* sobre una población de 5 millones de personas resultaría en prácticamente 20.000 muertes y unos 250.000 incapacitados (Southwick, 2009). Sin embargo, es difícil crear un arma biológica con *F. tularensis*, ya que no tiene una fase estable de esporas, y por las altas tasas de infecciones de personal de laboratorio producidas al trabajar con el microorganismo (Dennis et al., 2001). Japón comenzó a usar *F. tularensis* en 1932, experimentando con prisioneros de guerra (Dennis et al., 2001; Contentin et al., 2011). A mediados del siglo XX, tanto EE.UU. como el antiguo régimen soviético experimentaron con cepas resistentes a la estreptomycin (Dennis et al., 2001). Durante la II Guerra Mundial aparecieron brotes de tularemia en el frente de Europa del Este, que han sido reconocidos como un uso intencionado del organismo por parte de antiguos trabajadores de la Unión Soviética. Además, desplegaron una investigación en los años 90 para crear cepas resistentes tanto a vacunas como a antibióticos, desarrollando aerosoles para su diseminación (Dennis et al., 2001).

Un buen tratamiento de la tularemia se basa en el diagnóstico temprano, mediante PCR y tests serológicos (Rodgers, Duffield, Taylor, Jacob & Schutze, 1998), y la terapia antibiótica adecuada, con estreptomycin, doxiciclina o gentamicina (Rega, Guinness & McMahon, 2017; Southwick, 2009), esta última con menor tasa de éxito (CDC, 2018c). La bacteria es fácilmente eliminable con el uso de desinfectantes como el etanol al 70%, y sencilla de inactivar por calor húmedo y seco, aunque sobrevive a

temperaturas bajo cero (Contentin et al., 2011). Actualmente no existe una vacuna totalmente eficaz, aunque sí se han desarrollado algunas que, sin embargo, solo disminuyen los síntomas, sin aportar tampoco inmunidad a largo plazo (Roberts, Wehrly, Crane, & Bosio, 2017).

2.5. *Variola major*

Variola major se trata de un virus del género *Orthopoxvirus*, perteneciente a la familia Poxviridae (Loveless et al., 2009). Posee un tamaño de 350 por 270 nanómetros, con cadena doble de ADN, que constituye uno de los genomas en virus humanos más complejos (Lane & Summer, 2005). Es el causante, junto con *Variola minor*, de la viruela, la primera y única enfermedad considerada erradicada por la OMS en mayo de 1980 (Breman & Henderson, 2002), registrándose el último caso en 1977 (Loveless et al., 2009).

La viruela es una enfermedad exclusivamente humana, aunque se ha podido propagar en monos de manera artificial (LeDuc and Jahrling, 2001), de propagación respiratoria persona a persona (Southwick, 2009). Presenta una tasa de mortalidad del 30% (Lane & Summer, 2005; Madigan et al., 2015), o de menos del 1% si la causa *Variola minor* (Thèves, Biagini, & Crubézy, 2014). Ha sido responsable de entre 300-500 millones de muertes durante el Siglo XX (Thèves et al., 2014).

El virus entra en el cuerpo por inhalación y se expande por el tracto respiratorio superior a los quistes linfáticos y de ahí a la sangre, generando una viremia al replicarse en los citoplasmas celulares del huésped con su posterior invasión total del cuerpo (Breman & Henderson, 2002).

Desde 1977 no se han dado casos de viruela. Además, desde 1989, tanto civiles como militares ya no reciben vacunas, por lo que un alto porcentaje de la población actual no es inmune a este virus (Southwick, 2009; Merchlinsky et al., 2019). Es por ello que este virus es considerado un arma biológica en potencia. No obstante, su uso no es probable ya que tan solo se conocen dos reservas de este virus: el CDC en Atlanta, EE.UU., y el *Institute of Viral Preparations* en Moscú, Rusia. Es poco probable que grupos terroristas accedan a estas reservas, y menos probable aún que se produzca algún accidente en estos laboratorios, siendo estos dos los únicos motivos de la aparición de un caso remoto de viruela en la actualidad (Southwick, 2009; Lane & Summer, 2005). No obstante, la Clínica Mayo de Estados Unidos (*Mayo Clinic*, 2017) considera preocupante un posible acceso de terroristas a estas reservas que, junto con la alta resistencia del virus y su fácil transmisión por aerosol, hacen del microorganismo un peligro potencial para la salud pública. También existe la posibilidad de un resurgimiento del virus de fuentes naturales, o de una posible construcción a base de componentes químicos, como ya se ha hecho con el virus de la viruela del caballo (Noyce, Lederman & Evans, 2018).

No existen evidencias históricas del uso de la viruela como un arma biológica de forma efectiva. Un general británico trató de infectar a indios en 1763, para diezmar sus tribus en Pennsylvania, usando mantas y ropa de cama con costras de personas que habían padecido la enfermedad con anterioridad. Sin embargo, no lo consiguieron, puesto que ya habían sido contagiados de la enfermedad previamente por causas naturales (Geissler & van Courtland Moon, 1999). Durante la Guerra Fría,

la Unión Soviética trató de crear misiles con grandes cantidades de virus de la viruela, tal y como reconoció un ex-diputado del programa de bioarmas soviético, para poder usarlo contra los países enemigos, pero tampoco tuvo éxito (Lane & Summer, 2005).

En relación al tratamiento, fueron utilizados una gran cantidad de fármacos durante la erradicación del virus, siendo útiles el cidofovir, imatinib y tecovirimat (Southwick, 2009). VACV, la forma viral que afecta a humanos, se convirtió en la vacuna usada mundialmente para la erradicación, desarrollándose varias vacunas de distintas generaciones desde entonces (Voigt, Kennedy & Poland, 2016).

2.6. Fiebres hemorrágicas

Otros de los patógenos potencialmente peligrosos, si usados con fines bioterroristas, son las fiebres hemorrágicas virales, un grupo de varias enfermedades causadas por diferentes virus de cuatro familias distintas. Sin embargo, dentro de la categoría A de agentes potenciales en bioterrorismo tan solo encontramos a la familia Filoviridae, causantes del Ébola y el virus Marburg, y la familia Arenaviridae, causantes del virus Lassa y de la fiebre hemorrágica boliviana (CDC, 2018b; Groseth, Feldmann & Strong, 2007).

Los virus se transmiten generalmente a humanos por contacto con animales infectados y artrópodos, que son vectores. Además, son altamente infecciosos a través de aerosoles (Franz et al., 1997).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, s.f.), estas fiebres están caracterizadas por fiebre súbita, cefaleas, mialgias, dolores de espalda, conjuntivitis y postración severa. Además, generalmente se producen lesiones en el sistema de vasos sanguíneos, evitando la regulación corporal, afectando a distintos órganos corporales.

El virus del Ébola se trata de un virus de ARN con un tamaño genómico de unas 19kb (Baseler, Chertow, Johnson, Feldmann, & Morens, 2017). Con forma de bacilo, aunque puede presentar otras formas, con una envuelta lipídica y picos en su superficie (Feldmann & Kiley, 1999), ha sido el causante de 11.300 muertes y 28.000 infectados en un brote entre los años 2013 y 2016, mayoritariamente en el oeste africano (Sarukhan, 2016). La rápida propagación del virus entre estos años, además de su llegada por vez primera a una ciudad con estatus de capital estatal (Conakry, Guinea), sugiere que el brote de 2013 haya podido tratarse de un ataque bioterrorista (Cenciarelli et al., 2015). Países como la antigua Unión Soviética, EE.UU. y Corea del Norte han armado sintéticamente estos agentes (Alibek & Handelman, 1999; Tucker & Vogel, 2000). La antigua Unión Soviética creó cepas del virus del Ébola para su uso en bioguerra (Groseth et al., 2007). Además, tuvo un programa de estudio de todos los demás virus que causan fiebres hemorrágicas hasta el año 1992 (Alibek & Handelman, 1999; Tucker & Vogel, 2000), centrándose especialmente en la cuantificación de la dosis de infección para poder preparar aerosoles. El culto japonés Aum Shinrikyo envió un grupo de personal médico a la actual República Democrática del Congo en 1993, para estudiar a fondo el virus del Ébola en una falsa misión médica, y poder así recoger muestras para su posterior uso bioterrorista (Cenciarelli et al., 2015). El gobierno estadounidense terminó su ofensiva con virus que causan

fiebres hemorrágicas en 1969, centrandose desde entonces sus estudios en la detección, identificación y tratamiento de estos agentes, así como a su defensa natural (Groseth, Jones. Artsob & Feldmann, 2005; Tucker & Vogel, 2000).

Estos agentes son accesibles no solo de manera natural, si no a través de otros medios con relativa facilidad. Por ejemplo, muchos de estos virus se distribuyen mundialmente por laboratorios cuando surgen importantes brotes, y pueden no ser destruidos al final de las investigaciones. Además, estos organismos o su información podrían ser vendidos a grupos terroristas en caso de necesidades económicas. Podrían ser robadas también por las organizaciones criminales y vendidas a grupos terroristas, etc. (Groseth et al., 2005).

El pilar principal para la protección frente a estas enfermedades se basa en el aislamiento del enfermo para evitar la propagación, así como el tratamiento para evitar infecciones secundarias (Green, LeDuc, Cohen & Franz, 2019). También hay que extremar las precauciones a la hora de colocar vías intravenosas y similares, ya que es sencillo que se produzcan hemorragias. Según la OMS (s.f.), para tratar las enfermedades producidas por arenavirus, se utiliza el agente antiviral ribavirina, mientras que para el Ébola, se desarrollaron 2 vacunas tras el brote de 2013: una de ellas usa como vector un adenovirus obtenido de un chimpancé al cual se le insertó un gen del virus; y la otra usa un virus atenuado de una enfermedad ganadera, en la que también se reemplaza un gen por el del virus del Ébola.

3. Mecanismos de defensa

Ante un ataque bioterrorista, podemos definir dos tipos de actuaciones, como son la prevención y la reacción ante el suceso.

Como medidas preventivas, se definen todas aquellas dedicadas al impedimento de las organizaciones para preparar y llevar a cabo ataques. Englobarían desde subvenciones para reconversiones de antiguos programas de bioguerra de algunos países en otros de investigación, para reducir el riesgo de estos organismos y el acceso al desarrollo de estas armas; el intercambio de conocimientos sobre grupos terroristas y sus acciones; aumentar controles y vigilancia por parte de los proveedores de productos biológicos dificultando el acceso a materiales peligrosos; hasta una mejora de la preparación de cuerpos sanitarios y de seguridad para actuar ante dichos sucesos (Pereira Hernández, 2007).

Las acciones reactivas están basadas en una gestión médica del ataque de forma efectiva, en particular de dos medidas que hoy día se consideran mejorables, como son la identificación y diagnóstico de los agentes biológicos, y la disponibilidad de tratamientos para contrarrestar los ataques (Pereira Hernández, 2007). Debido al mayor conocimiento e inversión, hoy día se están desarrollando detectores de agentes biológicos de gran complejidad y eficacia. Destacan, por ejemplo, el programa de biosensores de EE.UU., que está desarrollando “un laboratorio en un chip” para permitir detecciones rápidas de agentes en el ambiente, o el biosensor de

resonancia que una empresa española está creando con la ayuda de la Plataforma Española de Nanomedicina y el Centro Superior de Investigaciones Científicas, que permitirá la detección selectiva y cuantitativa de compuestos químicos y bioquímicos de manera directa, y que se podrá aplicar para una pronta detección de agentes contaminantes en casos de bioterrorismo (Pereira Hernández, 2007). Para solucionar el problema de la disponibilidad de vacunas, sería idónea la investigación para llegar a la creación de vacunas u otro tipo de curas y tratamientos preventivos que otorguen inmunidad para todas las enfermedades de potencial uso bioterrorista (Wohlleben, 2003).

Con la actual consideración por parte de los gobiernos de una posible amenaza terrorista, varios de estos han desarrollado importantes inversiones en proyectos relacionados con el tema, tanto para investigación como hemos visto anteriormente, como para su defensa. En este caso, EE.UU. ha comenzado el proyecto *Bio-shield* para investigación de fármacos y almacén de vacunas y antídotos (Cohen, 2011). Por otro lado, la Unión Europea acordó en 2003 crear el Programa *Bichat* para, entre otras funciones, desarrollar una base de datos sobre especialistas médicos y medicación para posibles atentados, así como su desarrollo y almacenamiento, y la preparación de un gabinete para paliar la posible psicosis social que podría ocasionar un ataque bioterrorista (Pereira Hernández, 2007).

4. Futuro del bioterrorismo y peligro actual

Como vemos, son muchas las medidas que se están tomando y las partidas presupuestarias que los gobiernos están dirigiendo a prepararse ante un posible ataque bioterrorista. Sin embargo, sería bueno valorar si existen posibilidades reales, o si estamos cayendo en algún tipo de histeria colectiva derivado de actos del pasado sin posibilidad de repetirse.

Por una parte, la sangre fría con la que actúan grupos terroristas como el DAESH, nos hace pensar que estarían dispuestos a correr los riesgos derivados de un ataque, como podría ser su autocontagio, con tal de lograr su objetivo. De hecho, hay constancia de que Al-Qaeda trató en su día de adquirir armas de este tipo (Pereira Hernández, 2007). Es posible que estas asociaciones vean, con las mejoras tecnológicas actuales, la facilidad para el acceso a conocimientos a nivel mundial e incluso un menor precio de los equipos necesarios, una vía amplia para enfocar de nuevo sus objetivos mediante el uso de armas biológicas. No obstante, todavía son necesarios altos conocimientos, experiencia y habilidades para manejar esta maquinaria y lograr un desarrollo armamentístico. Además, algunos gobiernos o personal médico, investigador, etc., podrían facilitar el acceso a información, agentes, infraestructura, o al propio personal a estos grupos terroristas de manera ilegal, a cambio de alianzas, extorsión (Pereira Hernández, 2007) o por cuestiones meramente económicas (Jansen, Breeveld, Stijnis & Grobusch, 2014), si bien esto último dejaría sin acceso a grupos con menor poder adquisitivo.

Por otra parte, se considera que el riesgo de desarrollo de esta modalidad de armas es alto debido al importante número de países que disponen o tiene capacidad para

generar arsenales biológicos. Ante esta amenaza, según la *United Nations Office for Disarmament Affairs* (UNODA, s.f.), en 1972, 150 países ratificaron durante la Convención sobre las Armas Biológicas, un acuerdo para prohibir el desarrollo, producción y el almacenamiento de armas biológicas, entrando en vigor en 1975. Sin embargo, el compromiso de algunos países es nulo, incitando a los terroristas a pedir apoyo a administraciones dictatoriales (Saad Bentaouet, 2017). También observamos que, desde esa fecha, se han registrado ataques bioterroristas, lo que ratifica la poca eficacia de dicho acuerdo.

No obstante, aunque grupos terroristas lograsen hacerse con medios para la creación de armas biológicas, el ataque no les resultaría sencillo, debido a los avances actuales para el reconocimiento de los agentes y su interacción con el hospedador, además de que el tiempo de incubación de la enfermedad facilitaría este reconocimiento antes del pico sintomático de la enfermedad que causen, permitiendo una mayor capacidad de reacción ante dicho microorganismo (Jansen et al., 2014). Asimismo, a no ser que creen un nuevo “superorganismo” multirresistente y muy violento, los tratamientos con los que contamos hoy día estarían disponibles en un corto espacio de tiempo, frenando así las acometidas terroristas.

5. Bioética en las armas biológicas

Desarrollar armas biológicas siempre ha sido una manera de expresar el alto progreso científico y tecnológico, que desemboca en nuevas ambiciones militares, por lo que, durante la Guerra Fría, el Mundo estuvo al borde de una guerra biológica. Para frenar esto, los estados más poderosos acordaron vetar el uso de armas biológicas, dirigiendo sus investigaciones a la defensa biológica (Ristanovic, 2018).

En base a lo anterior, la primera pregunta ética sería si todos estos actores estatales han sido fieles al acuerdo y si realmente no hay armamento biológico oculto bajo programas deshonestos. Tras los ataques de ántrax de 2001 en EE.UU., quedó patente que organizaciones terroristas tienen acceso a agentes microbiológicos letales, por lo que quizás la existencia de este acuerdo no impida que se estén desarrollando estas actividades de manera ilegal. Cabe también resaltar que la adaptación de los planes armamentísticos a programas de investigación en biodefensa podría llegar a ser problemática. Toda esta investigación puede permitir que terroristas, o incluso el propio estado, pudieran acceder a información para perfeccionar sus armas biológicas (Buchanan & Kelley, 2013). A este arma de doble filo se le denomina “dilema de doble uso” (Ristanovic, 2018).

Es evidente que el progreso científico, en particular en biología molecular, ingeniería genética y biotecnología, puede permitir que las armas biológicas puedan aumentar en especificidad y efectividad. La ciencia que todos pensamos está diseñada para ayudarnos a mejorar nuestro día a día, curar enfermedades, etc., pero se podrían obtener nuevas aplicaciones indeseables, éticamente reprochables. Podríamos pasar de curar nuestras peores enfermedades a poder desarrollar las armas más aterradoras del mundo (*Central Intelligence Agency [CIA]*, 2003).

En base a lo anterior, a lo largo del tiempo se han producido varios descubrimientos accidentales que podrían tener un impacto incalculable si se usan con fines malintencionados. En 2001 se publicó un artículo en el que se describía como, de manera accidental mientras trataban de generar un anticonceptivo infeccioso para ratones, se creó una cepa de viruela de ratón cuya virulencia mató incluso a los ratones que eran resistentes a la viruela (Jackson et al., 2001). Este cambio genético que realizaron podría resultar en una modificación de los virus que afectan a humanos, siendo además resistentes a las vacunas existentes (Miller & Selgelid, 2007). Tiempo más tarde, un grupo de científicos sintetizó un genoma de Polio simplemente usando cadenas de ADN compradas, resultando en un virus letal para ratones e indistinguible de la enfermedad de la poliomielitis (Cello, Paul & Wimmer, 2002), recalando estos que “el virus se hizo para enviar una advertencia de que los terroristas podrían fabricar armas biológicas sin obtener un virus natural”, pudiendo realizarse en adelante con otros microorganismos, como los causantes de ébola o viruela (Miller & Selgelid, 2007). En 1997, se describió una nueva forma para propagar medicamentos mediante aerosoles, que además permitía que el fármaco llegara más profundamente a los pulmones. Este avance está directamente relacionado con el doble uso de la ciencia para estos fines, ya que los cinco fallecidos por ántrax en 2001 fueron contagiados por inhalación de manera eficaz (Edwards, 2002).

Otras cuestiones éticas son las relacionadas con la biodefensa, como la asignación de personal médico que pueda llegar a poner en riesgo su propia salud o la de otros por estas enfermedades infecciosas; la evaluación del triaje, decidiendo si es mejor tratar a los pacientes según su orden de llegada o llevar a cabo una estrategia para evitar el mayor número de muertes posible a costa de la pérdida de otras vidas; las pruebas clínicas de urgencia de vacunas o tratamientos que impliquen tanto a niños como a adultos; o la educación y formación de personal médico o investigador que pueda darle un doble uso indeseado a toda esta información (Loike & Fischbach, 2013; Szalados, 2012).

Por todo esto, otra manera de defendernos ante el bioterrorismo y los posibles dobles usos de la ciencia sería estableciendo todos los enfoques bioéticos en un consenso internacional, donde se estipulen las respuestas ante todos los supuestos mencionados.

6. Conclusiones

6.1 Conclusiones

El desarrollo del armamento biológico estuvo y está estrechamente ligado al estudio microbiológico, si bien existen otros factores de diversa naturaleza que pueden influir de forma determinante en la evolución de dichas armas.

El uso de armas biológicas presenta un alto riesgo para la salud pública, presentando efectos a corto y largo plazo, partiendo desde el gran número de víctimas que podrían provocar, hasta la contaminación ambiental prolongada, produciendo cambios ecológicos e incluso la nueva aparición de enfermedades ya erradicadas,

especialmente en zonas precarias. Los grupos terroristas, así como los gobiernos que actúan ilegalmente, han demostrado su interés por hacerse con este tipo de armas, perpetrando incluso ataques, aunque bien es cierto que no todos están preparados para ello por el alto nivel de conocimientos y recursos que necesitan estas frente a los armamentos convencionales. Además, el riesgo de autocontagio es real, por lo que podrían declinar su uso por miedo a ello, puesto que podrían diezmar su bando antes de lograr ninguno de sus objetivos. Esto también reduce considerablemente la amenaza.

Por otro lado, la medicina actual está suficientemente desarrollada, como para, al menos, hacer que los bioterroristas vean limitados sus alcances con este tipo de amenazas. No obstante, sería conveniente una revisión del Acuerdo de 1972, para asegurar un cumplimiento total del mismo, reduciendo aún más el riesgo actual de un mal uso de la Microbiología.

6.2. Conclusión

O desenvolvemento de armas biolóxicas estivo e está íntimamente ligado ó estudo microbiolóxico, aínda que hai outros factores de diversa natureza que poden influír na evolución destas armas.

O uso de armas biolóxicas presenta un alto risco para a saúde pública, presentando efectos a curto e longo prazo, partindo do gran número de vítimas que podería provocar, a prolongada contaminación ambiental, producindo cambios ecolóxicos e incluso a nova aparición de enfermidades xa erradicadas, especialmente en zonas precarias. Os grupos terroristas, así como os gobernos que actúan ilegalmente, demostraron o seu interese en ter tales armas, incluso perpetrando ataques, aínda que é certo que non todos están preparados para iso debido ó alto nivel de coñecemento e recursos que estes precisan contra os armamentos convencionais. Ademais, o risco de auto-contaxio é real, polo que poderían declinar o seu uso por medo a isto, xa que poderían perder persoal antes de alcanzar calquera dos seus obxectivos. Isto tamén reduce considerablemente á ameaza.

Por outra banda, a medicina actual está suficientemente desenvolvida, polo menos, para facer que ós bioterroristas vexan limitado o seu alcance con tales ameazas. Non obstante, unha revisión do Acordo de 1972 sería adecuada para garantir o cumprimento íntegro do mesmo, reducindo aínda máis o risco actual dun mal uso da Microbioloxía.

6.3. Conclusions

The development of biological weapons was and is closely linked to the microbiological study, although there are other factors of diverse nature that can influence the evolution of these weapons.

The use of biological weapons presents a high risk to public health, presenting effects in short and long term, starting from the large number of victims that could cause, to prolonged environmental pollution, producing ecological changes and even the new appearance of diseases that were already eradicated, especially in precarious areas. Terrorist groups, as well as governments that act illegally, have shown their interest in

achieving these weapons, even perpetrating attacks, but it is true that not everyone is prepared for it because of the high level of knowledge and resources that these weapons have compared to conventional armaments. In addition, the risk of self-contagion is real, so they could be afraid of using them, since they could infect their team before achieving their objectives. This situation also reduces the threat of an attack.

On the other hand, current medicine is developed enough, at least, to make bioterrorists see their scope limited with such threats. However, a revision of the 1972 Agreement would be appropriate to ensure full compliance with it, further reducing the current risk of a bad use of the Microbiology.

7. Bibliografía

Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2019). Botulismo. Recuperado de http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/Botulismo.htm

Alibek, K., & Handelman, S. (1999). *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: Random House.

Alibek, K., Lobanova, C., & Popov, S. (2005). Anthrax: A disease and a weapon. En I. W. Fong & K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 1–35). doi:10.1007/978-1-4419-1266-4_1

Anisimov, A. P., & Amoako, K. K. (2006). Treatment of plague: Promising alternatives to antibiotics. *Journal of Medical Microbiology*, 55(11), 1461–1475. doi:10.1099/jmm.0.46697-0

Arnon, S. S., Schechter, R., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., ... Tonat, K. (2001). Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*, 285(8), 1059–1070. doi:10.1001/jama.285.8.1059

Baillie, L., & Read, T. D. (2001). *Bacillus anthracis*, a bug with attitude! *Current Opinion in Microbiology*, 4(1), 78–81. doi:10.1016/S1369-5274(00)00168-5

Barnaby, W. (2000). *The plague makers: The secret world of biological weapons*. New York: Continuum.

Baseler, L., Chertow, D. S., Johnson, K. M., Feldmann, H., & Morens, D. M. (2017). The pathogenesis of Ebola virus disease. *Annual Review of Pathology*:

Mechanisms of Disease, 12, 387–418. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100506

Berger, T., Eisenkraft, A., Bar-Haim, E., Kassirer, M., Aran, A. A., & Fogel, I. (2016). Toxins as biological weapons for terror—characteristics, challenges and medical countermeasures: A mini-review. *Disaster and Military Medicine*, 2(1), 7. doi:10.1186/s40696-016-0017-4

Bleck, T. P. (2005). Botulism as a potential agent of bioterrorism. En I. W. Fong & K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 193–204). doi:10.1007/978-1-4419-1266-4_7

Breman, J. G., & Henderson, D. A. (2002). Diagnosis and management of smallpox. *New England Journal of Medicine*, 346(17), 1300–1308. doi:10.1056/NEJMra020025

Broad, W. (26 de mayo de 1998). How Japan germ terror alerted world. *The New York Times*, Section A, p. 1.

Buchanan, A., & Kelley, M. C. (2013). Biodefence and the production of knowledge: rethinking the problem. *Journal of Medical Ethics*, 39(4), 195–204. doi:10.1136/medethics-2011-100387

Butler, T. (1995). *Yersinia* species. En G. L. Mandell, R. G. Douglas & J. E. Bennett (Eds.), *Infectious diseases* (pp. 1748–1756). New York: Churchill Livingstone.

Butler, T. (2009). Plague into the 21st century. *Clinical Infectious Diseases*, 49(5), 736–742. doi:10.1086/604718

Carus, W. S. (2001). *Bioterrorism and biocrimes: The illicit use of biological agents since 1900*. Washington: National Defense University.

Cello, J., Paul, A. V., & Wimmer, E. (2002). Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 297(5583), 1016–1018. doi:10.1126/science.1072266

Cenciarelli, O., Gabbarini, V., Pietropaoli, S., Malizia, A., Tamburrini, A., Ludovici, G. M., ... Gaudio, P. (2015). Viral bioterrorism: Learning the lesson of Ebola virus in West Africa 2013–2015. *Virus Research*, 210, 318–326. doi:10.1016/j.virusres.2015.09.002

Centers for Disease Control and Prevention. (2018a). Bioterrorism. Recuperado de <https://www.cdc.gov/anthrax/bioterrorism/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2018b). Bioterrorism agents/diseases. Recuperado de <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>

- Centers for Disease Control and Prevention. (2018c). Tularemia. Recuperado de <https://www.cdc.gov/tularemia/index.html>
- Central Intelligence Agency. (2003). The darker bioweapons future. Recuperado de <http://fas.org/irp/cia/product/bw1103.pdf>
- Christopher, G. W., Cieslak, T. J., Pavlin, J. A., & Eitzen, E. M. (1997). Biological warfare: A historical perspective. *JAMA*, 278(5), 412–417. doi:10.1001/jama.1997.03550050074036
- Cohen, J. (2011). Reinventing Project BioShield. *Science*, 333(6047), 1216–1218. doi:10.1126/science.333.6047.1216
- Contentin, L., Soret, J., Zamfir, O., Gontier, O., Lherm, T., Hamrouni, M., ... Kalfon, P. (2011). *Francisella tularensis* meningitis. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 41(10), 556–558. doi:10.1016/j.medmal.2011.07.004
- Dando, M. R. (2005). *Bioterrorism: What is the real threat?* (BTWC Science and Technology Report, No. 3). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10454/712>
- Demeure, C., & Carniel, E. (2009). *Yersinia pestis*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(415), 33–39. doi:10.1016/S1773-035X(09)70128-5
- Dennis, D. T., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... Tonat, K. (2001). Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*, 285(21), 2763–2773. doi:10.1001/jama.285.21.2763
- Derbes, V. J. (1966). De Mussis and the great plague of 1348. *JAMA*, 196(1), 59–62. doi:10.1001/jama.1966.03100140113030
- Diamond, J. (1999). *Guns, germs, and steel: The fates of human societies*. New York: W. W. Norton & Company.
- DiGiovanni, C. (1999). Domestic terrorism with chemical or biological agents: psychiatric aspects. *The American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1500–1505. doi:10.1176/ajp.156.10.1500
- Durich, J. O. (2002). Bioterrorismo y contaminación del agua. *Medicina Integral*, 40(7), 283–286. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63>
- Edwards, D. A. (2002). Delivery of biological agents by aerosols. *AIChE Journal*, 48(1), 2–6. doi:10.1002/aic.690480102

- Eigelsbach, H. T., & McGann, V. G. (1984). Genus *Francisella* Doroféev 1947, 176^{AL}. En N. R. Krieg & J. G. Holt (Eds.), *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Vol. 1 (pp. 394–399). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Fasanella, A. (2013). *Bacillus anthracis*, virulence factors, PCR, and interpretation of results. *Virulence*, 4(8), 659–660. doi:10.4161/viru.26517
- Federal Bureau of Investigation. (s.f.). Amerithrax or anthrax investigation. Recuperado de <https://www.fbi.gov/history/famous-cases/amerithrax-or-anthrax-investigation>
- Feldmann, H., & Kiley, M. P. (1999). Classification, structure, and replication of filoviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 235, 1–21. doi:10.1007/978-3-642-59949-1_1
- Franz, D. R., Jahrling, P. B., Friedlander, A. M., McClain, D. J., Hoover, D. L., Bryne, W. R., ... Eitzen, E. M. (1997). Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*, 278(5), 399–411. doi:10.1001/jama.1997.03550050061035
- Galimand, M., Guiyoule, A., Gerbaud, G., Rasoamanana, B., Chanteau, S., Carniel, E., & Courvalin, P. (1997). Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *New England Journal of Medicine*, 337(10), 677–681. doi:10.1056/NEJM199709043371004
- Geissler, E., & van Courtland Moon, J. E. (1999). *Biological and toxin weapons: Research, development and use from the Middle Ages to 1945*. Oxford: Oxford University Press.
- Green, M. S., LeDuc, J., Cohen, D., & Franz, D. R. (2019). Confronting the threat of bioterrorism: Realities, challenges, and defensive strategies. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), e2–e13. doi:10.1016/S1473-3099(18)30298-6
- Greene, C. M., Reefhuis, J., Tan, C., Fiore, A. E., Goldstein, S., Beach, M. J., ... Bell, B. P. (2002). Epidemiologic investigations of bioterrorism-related anthrax, New Jersey, 2001. *Emerging Infectious Diseases*, 8(10), 1048–1055. doi:10.3201/eid0810.020329.
- Groseth, A., Feldmann, H., & Strong, J. E. (2007). The ecology of Ebola virus. *Trends in Microbiology*, 15(9), 408–416. doi:10.1016/j.tim.2007.08.001
- Groseth, A., Jones, S., Artsob, H., & Feldmann, H. (2005). Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. En I. W. Fong & K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 169–191). doi:10.1007/978-1-4419-1266-4_6

- Guinebretière, M. H., Auger, S., Galleron, N., Contzen, M., de Sarrau, B., de Buyser, M. L., ... Sorokin, A. (2013). *Bacillus cytotoxicus* sp. nov. is a novel thermotolerant species of the *Bacillus cereus* group occasionally associated with food poisoning. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 63(1), 31–40. doi:10.1099/ijs.0.030627-0
- Hanna, P. (1998). Anthrax pathogenesis and host response. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 225, 13–35. doi:10.1007/978-3-642-80451-9_2
- Harris, S. (1992). Japanese biological warfare research on humans: A case study of microbiology and ethics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 666(1), 21–52. doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb38021.x
- Hodges, L., & Penn, R. L. (2005). Tularemia and bioterrorism. En I. W. Fong & K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 71–98). doi:10.1007/978-1-4419-1266-4_3
- Ibáñez Ferrándiz, I. (2006). *Bioterrorismo: La amenaza latente*. Recuperado de <http://www.ideo.ceu.es/Portals/0/Publicaciones/Bioterrorismo-La-amenaza-latente.pdf>
- Inglesby, T. V., Dennis, D. T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E. ... Tonat, K. (2000). Plague as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*, 283(17), 2281–2290. doi:10.1001/jama.283.17.2281
- Instituto Valenciano de Microbiología. (2016). *Clostridium botulinum* – Información general completa: botulismo. Pruebas para diagnóstico. Pruebas recomendadas: detección de toxina, cultivo de *C. botulinum*, tipado de toxina botulínica; diagnóstico molecular (PCR). Recuperado de <https://www.ivami.com/es/pruebas-con-clostridium-botulinum-pruebas-para-traslado-de-animales-sudafrica-australia-india-nueva-zelanda/2514-clostridium-botulinum-botulismo-pruebas-para-diagnostico-pruebas-recomendadas-deteccion-de-toxina-cultivo-de-c-botulinum-tipado-de-toxina-botulinica-diagnostico-molecular-pcr>
- Jackson, R. J., Ramsay, A. J., Christensen, C. D., Beaton, S., Hall, D. F., & Ramshaw, I. A. (2001). Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *Journal of Virology*, 75(3), 1205–1210. doi:10.1128/JVI.75.3.1205-1210.2001
- Jansen, H. J., Breeveld, F. J., Stijnis, C., & Grobusch, M. P. (2014). Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), 488–496. doi:10.1111/1469-0691.12699

- Jiménez, G., Urdiain, M., Cifuentes A., López-López A., Blanch A. R., Tamames, J., ... Rosselló-Móra, R. (2013). Description of *Bacillus toyonensis* sp. nov., a novel species of the *Bacillus cereus* group, and pairwise genome comparisons of the species of the group by means of ANI calculations. *Systematic and Applied Microbiology*, 36(6), 383–391. doi:10.1016/j.syapm.2013.04.008
- Lane, H. C., & Fauci, A. S. (2001). Bioterrorism on the home front: A new challenge for American medicine. *JAMA*, 286(20), 2595–2597. doi:10.1001/jama.286.20.2595
- Lane, J. M., & Summer, L. (2005). Smallpox as a weapon for bioterrorism. En I. W. Fong & K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 147–167). doi:10.1007/0-387-23685-6_5
- LeDuc, J. W., & Jahrling, P. B. (2001). Strengthening national preparedness for smallpox: An update. *Emerging Infectious Diseases*, 7(1), 155–157. doi:10.3201/eid0701.700155
- Leppla, S. H. (1991). The anthrax toxin complex. En J. Alouf & J. H. Freer (Eds.), *Sourcebook of bacterial protein toxins* (pp. 277–302). London: Academic Press.
- Little, S. F., & Ivins, B. E. (1999). Molecular pathogenesis of *Bacillus anthracis* infection. *Microbes and Infection*, 1(2), 131–139. doi:10.1016/S1286-4579(99)80004-5
- Loike, J. D., & Fischbach, R. L. (2013). Ethical challenges in biodefense and bioterrorism. *Journal of Bioterrorism & Biodefense*, S12, 2. doi:10.4172/2157-2526.S12-002
- Loveless, B. M., Mucker, E. M., Hartmann, C., Craw, P. D., Huggins, J., & Kulesh, D. A. (2009). Differentiation of *Variola major* and *Variola minor* variants by MGB-Eclipse probe melt curves and genotyping analysis. *Molecular and Cellular Probes*, 23(3–4), 166–170. doi:10.1016/j.mcp.2009.03.002
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Bender, K. S., Buckley, D. H., & Stahl, D. A. (2015). *Brock biology of microorganisms* (14^a ed.). Boston: Pearson.
- Makino, S., Uchida, I., Terakado, N., Sasakawa, C., & Yoshikawa, N. (1989). Molecular characterisation and protein analysis of the cap region, which is essential for encapsulation in *Bacillus anthracis*. *Journal of Bacteriology*, 171(2), 722–730. doi: 10.1128/jb.171.2.722-730.1989
- Makino, S., Watarai, M., Cheun, H., Shirahata, T., & Uchida, I. (2002). Effect of the lower molecular capsule released from the cell surface of *Bacillus anthracis* on

the pathogenesis of anthrax. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(2), 227–233. doi:10.1086/341299

Manchee, R. J., Broster, M. G., Stagg, A. J., & Hibbs, S. E. (1994). Formaldehyde solution effectively inactivates spores of *Bacillus anthracis* on the Scottish island of Gruinard. *Applied and Environment Microbiology*, 60(11), 4167–4171. Recuperado de <https://aem.asm.org>

Martin, J. W., Christopher, G. W., & Eitzen, E. M. (2007). History of biological weapons: From poisoned darts to intentional epidemics. En Z. F. Dembek (Ed.), *Medical aspects of biological warfare* (pp. 1–20). Washington: Borden Institute.

Marty, A. M. (2001). History of the development and use of biological weapons. *Clinics in Laboratory Medicine*, 21(3), 421–434. doi:10.1016/S0272-2712(18)30017-9

Mayo Clinic. (2017). Viruela. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/smallpox/symptoms-causes/syc-20353027>

Merchinsky, M., Albright, A., Olson, V., Schiltz, H., Merkeley, T., Hughes, C., ... Challberg, M. (2019). The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Research*, 168, 168–174. doi:10.1016/j.antiviral.2019.06.005

Middlebrook, J. L., & Franz, D. R. (1997). Botulinum toxins. En F. R. Sidell, E. T. Takafuji & D. R. Franz (Eds.), *Medical aspects of chemical and biological warfare* (pp. 643–654). Washington: Borden Institute.

Miller, S., & Selgelid, M. J. (2007). Ethical and philosophical consideration of the dual-use dilemma in the biological sciences. *Science and Engineering Ethics*, 13(4), 523–580. doi:10.1007/s11948-007-9043-4

Monecke S., Monecke H., & Monecke J. (2009). Modelling the black death. A historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *International Journal of Medical Microbiology*, 299(8), 582–593. doi:10.1016/j.ijmm.2009.05.003

National Research Council. (2011). *Review of the scientific approaches used during the FBI's investigation of the 2001 anthrax letters*. doi:10.17226/13098

Noyce, R. S., Lederman, S., & Evans, D. H. (2018). Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS ONE*, 13(1), e0188453. doi:10.1371/journal.pone.0188453

Oficina de Asuntos de Desarme de las Naciones Unidas. (s.f.). Armas biológicas. Recuperado de <https://www.un.org/disarmament/es/adm/armas-biologicas>

- Okinaka, R. T. & Keim, P. (2016). The phylogeny of *Bacillus cereus sensu lato*. *Microbiology Spectrum*, 4(1). doi:10.1128/microbiolspec.TBS-0012-2012
- Olson, K. B. (1999). Aum Shinrikyo: Once and future threat? *Emerging Infectious Diseases*, 5(4), 413–416. doi:10.3201/eid0504.990409
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Botulismo. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Fiebres hemorrágicas víricas. Recuperado de https://www.who.int/topics/haemorrhagic_fevers_viral/es
- Pechous R. D., Sivaraman V., Stasulli N. M., & Goldman W. E. (2016). Pneumonic Plague: The darker side of *Yersinia pestis*. *Trends in Microbiology*, 24(3), 190–197. doi:10.1016/j.tim.2015.11.008
- Penn, R. L. (2005). *Francisella tularensis* (tularemia). En G. Mandell, J. Bennett, & R. Dolin (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (6ª ed.) (pp. 2674–2685). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Pereira Hernández, C. (2007). Bioterrorismo. *Boletín de Información*, 298, 49–72. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4199350>
- Perry, R. D. (2003). A plague of fleas—survival and transmission of *Yersinia pestis*. *ASM News*, 69(7), 336–340.
- Perry, R. D., & Fetherston, J. D. (1997). *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(1), 35–66. doi:10.1128/CMR.10.1.35
- Pilo, P., & Frey J. (2018). Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*. *Infection, Genetics and Evolution*, 64, 115–125. doi:10.1016/j.meegid.2018.06.024
- Rega, P., Guinness, M., & McMahon, C. (2017). Tularemia: A review with concern for bioterrorism. *Medical Research Archives*, 5(8). Recuperado de <https://journals.ke-i.org/index.php/mra>
- Reissman, D. B., Whitney, E. A., Taylor, T. H., Hayslett, J. A., Dull, P. M., Arias, I., ... Perkins, B. A. (2004). One-year health assessment of adult survivors of *Bacillus anthracis* infection. *JAMA*, 291(16), 1994–1998. doi:10.1001/jama.291.16.1994
- Río-Chiriboga, C., & Franco-Paredes, C. (2001). Bioterrorismo: Un nuevo problema de salud pública. *Salud Pública de México*, 43(6), 585–588. Recuperado de <http://saludpublica.mx>

- Ristanovic, E. (2018). Ethical aspects of bioterrorism and biodefence. En V. Radosavljevic, I. Banjari & G. Belojevic (Eds.), *Defence against bioterrorism* (pp. 255–270). Dordrecht: Springer.
- Roberts L. M., Wehrly T. D., Crane D. D., & Bosio C. M. (2017). Expansion and retention of pulmonary CD4+ T cells after prime boost vaccination correlates with improved longevity and strength of immunity against tularemia. *Vaccine*, 35(19), 2575–2581. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.064
- Rodgers, B. L., Duffield, R. P., Taylor, T., Jacobs, R. F., & Schutze, G. E. (1998). Tularemic meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(5), 439–441. doi:10.1097/00006454-199805000-00025
- Saad Bentaouet, M. (2017). El bioterrorismo, ¿es un peligro inminente? *Ius et Scientia*, 3(2), 160–189. doi:10.12795/IETSCIENTIA.2017.i02.08
- Sarukhan, A. (2016). Ébola: dos años y 11.300 muertes después. Recuperado de <https://www.isglobal.org/ebola>
- Selgelid, M. J. (2009). Governance of dual-use research: An ethical dilemma. *Bulletin of the World Health Organization*, 87(9), 720–723. doi:10.2471/BLT.08.051383
- Sjöstedt, A., Eriksson, U., Berglund, L., & Tärnvik, A. (1997). Detection of *Francisella tularensis* in ulcers of patients with tularemia by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(5), 1045–1048. Recuperado de <https://jcm.asm.org>
- Snacken, R., Kendal, A. P., Haaheim, L. R., & Wood, J. M. (1999). The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997. *Emerging Infectious Diseases*, 5(2), 195–203. doi:10.3201/eid0502.990202
- Southwick, F. (2009). *Enfermedades infecciosas* (2ª ed.). México D. F.: McGraw-Hill Interamericana.
- Spencer, R. C. (2003). *Bacillus anthracis*. *Journal of Clinical Pathology*, 56, 182–187. doi:10.1136/jcp.56.3.182
- Szalados, J. E. (2012). Triaging the fittest: Practical wisdom versus logical calculus? *Critical Care Medicine*, 40(2), 697–698. doi:10.1097/CCM.0b013e318238789b
- Thèves, C., Biagini, P., & Crubézy, E. (2014). The rediscovery of smallpox. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(3), 210–218. doi:10.1111/1469-0691.12536
- Tucker, J. B., & Vogel, K. M. (2000). Preventing the proliferation of chemical and biological weapon materials and know-how. *The Nonproliferation Review*, 7(1), 88–96. doi:10.1080/10736700008436797

- Turnbull, P. C. (2002). *Introduction: anthrax history, disease and ecology*. En T. M. Koehler (Ed.), *Anthrax* (pp. 1–19). Berlin: Springer.
- Voelker, R. (2016). *Treating and preventing anthrax*. *JAMA*, 315(17), 1826. doi:10.1001/jama.2016.4484
- Voigt, E. A., Kennedy, R. B., & Poland, G. A. (2016). Defending against smallpox: A focus on vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 15(9), 1197–1211. doi:10.1080/14760584.2016.1175305
- Wang, X., Zhang, X., Zhou, D., & Yang, R. (2013). Live-attenuated *Yersinia pestis* vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 12(6), 677–686. doi:10.1586/erv.13.42
- Wohlleben, V. (2003). *Civil protection: A general overview* (General report 143 CC 03 E rev. 1). Recuperado de <https://www.nato-pa.int/document/2003-143-cc-03-e-rev1-civil-protection-wohlleben-cds-report>
- Yang, R. (2018). Plague: Recognition, treatment, and prevention. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(1), 1517–1519. doi:10.1128/JCM.01519-17
- Zilinskas, R. A. (1997). Iraq's biological weapons: the past as future?. *JAMA*, 278(5), 418-424. doi:10.1001/jama.1997.03550050080037