



**Universitat Autònoma de Barcelona**



**FACULTAT DE VETERINÀRIA**

**Trabajo Final de Máster  
Zoonosis y Una Sola Salud**

A faint, light gray icon of a lightbulb is centered behind the title text.

**BIOTERRORISMO  
UNA PERSPECTIVA ZOÓNOTICA**

**Autor**

**Tulio Gajardo Valls**

**Director**

**Dr. Xavier Abad Morejón de Girón**

**Tutora UAB**

**Dra. Margarita Martín Castillo**

**Septiembre 2018**



**Universidad Aut3noma de Barcelona**

**BIOTERRORISMO**  
**UNA PERSPECTIVA ZON3N3TICA**

**M3ster Oficial Zoonosis y Una Sola Salud**

**Tulio Gajardo Valls    Xavier Abad Morej3n de Gir3n    Margarita Mart3n Castillo**

**Autor**

**Director**

**Tutora UAB**

**2017/2018**

## Índice

Resumen .....	5
Introducción .....	6
¿El Patógeno Ideal?.....	8
Objetivos.....	12
Materiales & Métodos.....	13
Tabla <i>Bacillus anthracis</i> .....	14
Tabla <i>Francisella tularensis</i> .....	16
Tabla <i>Yersinia pestis</i> .....	18
Tabla Virus Ébola.....	20
Tabla Virus Marburg.....	22
Tabla Virus Lassa.....	24
Tabla Virus Hanta.....	26
Tabla Virus Nipah.....	28
Tabla Virus Fiebre Valle del Rift.....	30
Tabla Virus Influenza.....	32
Tabla Virus SARS/MERS.....	34
Discusión.....	36
Conclusión.....	41
Referencias.....	42

## RESUMEN

Aunque durante por muchos años el bioterrorismo permaneció en las sombras, los eventos acontecidos el 9 de octubre del 2001, mostraron al mundo que debía ser una amenaza a considerar. Existe una larga lista de patógenos (principalmente de características zoonóticas) los cuales podrían eventualmente ser utilizados por bio-terroristas para gestar sus propósitos. Sin embargo, sólo algunos de estos agentes poseerían algunas de las características necesarias para convertirse en potenciales armas biológicas.

En este trabajo se hace un estudio sistemático, respecto una serie de parámetros, de estos agentes patógenos candidatos potenciales a servir como armas biológicas, desde una perspectiva zoonótica (patógenos que derivan del entorno animal al humano).

Ninguno de los patógenos analizados resultó perfecto, o acumuló todas las características necesarias para ser el patógeno “ideal” pero en estos tiempos de biología sintética y experimentos de ganancia de función esto ha dejado de ser una salvaguarda.

## INTRODUCCIÓN

El siglo XXI ha sido comúnmente denominado como la "era del bioterrorismo" a consecuencia de los ataques ocurridos a nivel internacional en los últimos 15 años (Ryan & Glarum, 2016). Si bien muchos expertos señalan que su auge fue posterior a la ratificación de la Convención de Armas Biológicas y Toxinas de 1975, la verdad es que tanto el término como el uso de agentes biológicos como armas no son un concepto nuevo.

Muchos historiadores concuerdan en que el impacto sobre la salud que generan estos microorganismos con potencial bioterrorista era “conocido” y sobre todo utilizado en conflictos bélicos durante la antigüedad, principalmente con el propósito de incapacitar al enemigo. Conocido es el caso del ejército asirio que en el 600 a. C. contaminó las fuentes de agua enemigas con cornezuelo, provocando fuertes alucinaciones y convulsiones en sus rivales (Madad, 2014) y rendir una ciudad. Por otro lado, a las fuerzas tártaras en 1346 d.C. se les atribuye ser los presuntos iniciadores de la propagación de la peste, al lanzar los cadáveres de los caídos en batalla al interior de una ciudad sitiada donde residían los genoveses, iniciándose con ello un brote de la enfermedad (Riedel, 2004). Unos siglos más tarde, durante la guerra franco-india (1763 d.C.), existen registros que señalan el uso deliberado del virus de la viruela con el propósito de infectar a las tribus indias que fuesen hostiles a las fuerzas británicas (Pal *et al.*, 2017).

Gracias a los primeros pasos en el desarrollo de la microbiología moderna, este tipo de prácticas no solo perduraron, sino que mostraron un claro desarrollo siendo el campo militar el más potenciado, ya que vieron en este tipo de agentes una eventual ventaja armamentista de bajo costo y gran impacto contra sus adversarios. Así es como durante la Primera y Segunda Guerra Mundial países como Estados Unidos, Rusia, Alemania y Japón pusieron en marcha numerosos programas secretos de investigación militar para el uso ofensivo de patógenos, principalmente de características zoonóticas (Cenciarelli *et al.*, 2013; Carus, 2015; Guillemin, 2006; Noah *et al.*, 2002; Silveira & Perez, 2010) en los cuales se cree fueron desarrolladas numerosas mejoras a fin de potenciar su patogenicidad.

Aunque este tipo programas gozaban del más absoluto resguardo y reserva por parte de los gobiernos que los ejecutaban, en 2001 todo este secretismo quedó de lado, cuando una serie de cartas contaminadas con esporas de *Bacillus anthracis* fueron enviadas a diferentes medios de comunicación y senadores de los Estados Unidos (Barras & Greub, 2014).

Este hecho fue crucial, ya que por una parte mostró a la opinión pública la existencia de este tipo de amenazas, pero por sobre todo demostró fehacientemente que, para generar terror, pánico o peor aún serias consecuencias a la salud de la población, no serían necesarias costosas o sofisticadas armas de destrucción masiva como popularmente se creía.

Lo anterior encontraría su justificación en parte gracias a la tremenda y rápida expansión de tanto la industria biotecnológica como genética, las que han permitido simplificar y disminuir los costos asociados al desarrollo de cultivos de microorganismos. Todo esto ha permitido que, teóricamente, el acceso a estas metodologías sea actualmente económico, pero sobre todo globalizado lo que sumado a la “*creciente*” susceptibilidad de la población mundial a la emergencia y re-emergencia de enfermedades zoonóticas, ha hecho que estos patógenos puedan ser considerados por los bioterroristas como una nueva herramienta potencial para lograr sus propósitos. Si bien el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades) desarrolló una lista de potenciales agentes patógenos que podrían ser utilizados con propósitos bioterroristas, siendo aquellos de origen zoonótico los cuales actualmente tienen mayor prioridad (80% presentan características zoonóticas), se cree que no todos o más bien solo algunos de estos reunirían efectivamente las condiciones para ser una amenaza bioterrorista real para la sociedad (Rabinowitz *et al.*, 2006; Ryan & Glarum, 2016)

Por este motivo sería de relevancia para el desarrollo de futuros programas de vigilancia, como también para el de medidas de defensa y prevención, determinar si existe algún o algunos patógenos que pudiesen actualmente o en un futuro cercano ser considerado la arma biológica más eficaz y por sobre todo cuáles serían las particularidades que este debería poseer para incluirse en esta categoría.

Las potenciales armas biológicas de destrucción masiva pueden sub-dividirse en dos categorías principales: la de venenos-toxinas y la de organismos vivos (donde encontramos a las bacterias, virus y hongos).

Para dotar de cierta profundidad a este trabajo, la presente revisión se enfocará directamente en los patógenos zoonóticos, principalmente aquellos presentes en las categorías A y C de la lista de la CDC.

## ¿EL PATÓGENO IDEAL?

A través de los años ha arraigado en la sociedad la idea que el principal objetivo de un ataque biológico radica en devastar a la población desencadenando enfermedades mediante las cuales provocar un gran número de muertes (Arun Kumar *et al.*, 2011). Sin embargo, esto no podría estar más errado. Las motivaciones, concepciones e ideologías desempeñan un fuerte rol respecto al objetivo que muchas de estas organizaciones persiguen conseguir, y aunque el propósito de generar daño sea un eje fundamental de todas ellas, la magnitud de éste es variable. Muchas veces puede bastar tan sólo con generar confusión, miedo o pánico en la sociedad, quedando como un objetivo secundario el incapacitar o ya directamente provocar la muerte de personas.

No obstante, un aspecto que resulta común para todos ellos es el hecho de que requieran de agentes que se ajusten a sus necesidades. De forma general, podríamos señalar que la elección de un agente biológico podría depender fuertemente de la capacidad financiera y recursos técnicos o disponibles en una organización bioterrorista (Riedel, 2004) o inclusive los contactos políticos para acceder a conocimientos necesarios para el desarrollo de armas biológicas. Sin embargo, considerar solo estas variables resulta insuficiente para contestar la verdadera interrogante en cuestión ¿qué hace a un patógeno ideal para este tipo de propósitos?

Dentro de las primeras investigaciones al respecto, se encuentran las realizadas por Misra y colaboradores (1995) y Eitzen (1997), quienes coinciden al señalar que las características que harían que un agente biológico sea considerado como un potencial riesgo radicarían en que este sea extremadamente tóxico e infeccioso, preferentemente transmisible entre humanos, estable tanto al ser liberado como al ser almacenado, con poco acceso a tratamientos efectivos por parte de los afectados, y ser de fácil obtención, manipulación y crecimiento.



Más recientemente, otros investigadores postulan que sería de suma relevancia además el considerar elementos como la inmunidad poblacional a los patógenos, el método de dispersión de agente como la cantidad de este a utilizar y la incidencia de factores de índole climático durante y posteriormente a su liberación (Zapanta & Ghorab, 2014; Pal *et al.*, 2017).

Por su parte, la CDC con el fin de priorizar y generar programas de vigilancia frente a todos aquellos patógenos eventualmente capaces de generar alarmas bioterroristas, desarrolló una lista con 3 categorías, de importancia “*decreciente,*” considerando su facilidad de transmisión, la intensidad de su morbilidad o mortalidad y su probabilidad de uso (Lane *et al.*, 2001; Masthan *et al.*, 2012). Si bien estos listados contienen una considerable cantidad de agentes, según algunos investigadores aquellos con la capacidad de aerosolizarse o producir esporas, serían los que potencialmente generarían un mayor peligro a la población (Ryan & Glarum, 2016; Cogliati *et al.*, 2016) ya que se le considera el método más efectivo de dispersión de armas biológicas (Zapanta & Ghorab, 2014).

De los agentes presentes dentro de las categorías, solo algunos cumplen con ser patógenos zoonóticos, y además solo unos cuantos tienen una potencial utilidad en el campo bioterrorista ya sea por su dosis infecciosa, periodo de incubación, facilidad de obtención, persistencia ambiental, etc. (Ver Tabla 1)



Categoría	Agentes Categoría A					Agentes Categoría C				
Microorganismo	<i>B. anthracis</i>	<i>F. tularensis</i>	<i>Y. Pestis</i>	Virus Ébola/Marburg	Virus Lassa	Virus Hanta	Virus Nipah	Fiebre Valle del Rift	Virus IA	Virus SARS/MERS
<b>Tasas de Mortalidad</b>	ST: 20% a 90%, CT: 20 a 75% (NE: 3) [Banerjee <i>et al.</i> , 2017]	ST: 5% a 60%, CT:< 2% (NE:3) [Henchal & Ludwing, 2005; Sjöstedt, 2007]	ST: 85% a 100% (NE: 1,3) [Rabinowitz <i>et al.</i> , 2006]	Ambos con altas tasas de mortalidad (NE: 3) [Nyakarahuka <i>et al.</i> , 2016]	Controversial: Alta/Baja (NE:3) Yun & Walker, 2012; Pigott, 2005]	ST: 50 a 60% (NE:3) [Bronze <i>et al.</i> , 2002]	ST: 40 a 100%, CT: SIN DATOS (NE:3) [WHO, 2018]	SIN DATOS	SIN DATOS	ST: SIN DATOS, CT: MERS (35%) SARS (15%) (NE:3) [CIDRAP, 2013; WHO, 2018]
<b>Capacidad de Aerosolizar</b>	Sí (NE: 3) [Rabinowitz <i>et al.</i> , 2006; Zapanta & Ghorab, 2014)	Si (NE: 3) [Michel <i>et al.</i> , 2016]	Si (NE:3) [LeClaire & Pitt, 2005]	Controversial	Si (NE:3) [Pigott, 2005]	Si (NE: 3) [Martinez-Valdebenito <i>et al.</i> , 2014]	Desconocido (NE:3) [Peters, 2002; Lam, 2003]	Si (NE: 1) [Reed <i>et al.</i> , 2013]	Si (NE: 3) [Herfst <i>et al.</i> , 2012; Richard & Fouchier, 2015]	Ambos Probable (NE:3) [Xiao <i>et al.</i> , 2018]
<b>Estabilidad Ambiental</b>	Esporas resistentes (NE:3) [Cote <i>et al.</i> , 2006; Pottage <i>et al.</i> , 2014; Lane & Fauci, 2016]	Aerosol: < 1 día (NE:1,3) [Dennis <i>et al.</i> , 2001; Oyston <i>et al.</i> , 2004; Lane & Fauci, 2016]	Aerosol: 1 hr en el medio (NE: 1,3) [Rose <i>et al.</i> , 2003; Ciottonne <i>et al.</i> , 2015]	Aerosol Ébola: 1 a 1.5 hrs en el medio, Marburg no estable (NE: 1,3) [Johnson <i>et al.</i> , 1995; Sinclair <i>et al.</i> , 2008]	Aerosol: 4 horas (NE:3) [Sinclair, 2008]	Aerosol: Días (cantidad no especificada) (NE:3) [CDC, 2012]	SIN DATOS	Estable en su forma de aerosol (NE:3) [Reed <i>et al.</i> , 2014]	Aerosol: 1 día en el medio (NE: 1,3) [PIPT, 2011]	Aerosol MERS: 48 hrs, aerosol SARS: 5 días (NE:3) [Chan <i>et al.</i> , 2011; Van Doremalen <i>et al.</i> , 2013]
<b>Dosis Infecciosa</b>	Baja (NE: 3) [Lane & Fauci, 2016]	Baja (NE: 3) [Botarelli, 2001; Sjöstedt, 2007]	Baja (NE:3) [Franz <i>et al.</i> , 1997]	Ambos Baja (NE:3) [Gunarathe, 2015]	SIN DATOS	Desconocida (NE:3) [PHAOC, 2010]	Desconocida (NE:3) [Public Health Agency of Canada, 2012]	SIN DATOS	Baja (NE:1,3) Madjid, 2003; Zubay <i>et al.</i> , 2005	Desconocida (NE:3) [PHAOC, 2011]
<b>Facilidad de Producción</b>	Fácil cultivo y bajo coste económico (NE: 3) [Jonczyk-Matysiak <i>et al.</i> , 2004; Elschener <i>et al.</i> , 2012]	Cultivo fastidioso (NE:3) [Dennis <i>et al.</i> , 2001; WHO, 2007]	Crecimiento lento en cultivo 48 a 72 hrs (NE:3) [CIDRAP, 2013; Broaddus <i>et al.</i> , 2015]	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	Grandes cantidades en cultivo celular (NE:3) [Lam, 2003; OIE, 2010]	Fácil cultivo (NE:3) [Bouloy & Flick, 2009; Pepin <i>et al.</i> , 2010]	SIN DATOS	Difícil pero ha sido cultivado SARS (NE:3) [Wimmer <i>et al.</i> , 2009]
<b>Facilidad de Obtención</b>	Presente sobre todo en ambientes agrícolas [Elschner <i>et al.</i> , 2012]	Reservorios silvestres (NE:3) [Sjöstedt, 2007]	Reservorios silvestres (NE:3) [Cage & Beard, 2017]	Reservorios silvestres (NE:3) [Felman, 2002; Osterholm <i>et al.</i> , 2015]	Reservorios silvestres (NE:3) [Gibb., 2017]	Reservorios silvestres (NE:3) [Jiang <i>et al.</i> , 2014]	Reservorios silvestres (NE:3) [Weatherman <i>et al.</i> , 2018]	Reservorios silvestres (NE:3) [Hartman, 2014]	Reservorios silvestres (NE:3) [Lev & Rager-Zisman, 2014]	Reservorios silvestres (NE:3) [Gao <i>et al.</i> , 2016; Arabi <i>et al.</i> , 2017]
<b>Coste Producción</b>	Relativamente bajo (NE: 3) [Jonczyk-Matysiak <i>et al.</i> , 2004]	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS	SIN DATOS
<b>Transmisión Persona-Persona</b>	No Documentada (NE: 3) [Clark, 2008]	No Documentada (NE:3) [Zivin-Tutela, 2006]	Documentada (NE:3) [Kool & Weinstein, 2005]	Documentada (NE:3) [Clark, 2008; CDC, 2014]	Documentada (NE:3) [Ogbu <i>et al.</i> , 2007]	Documentada (NE: 2,3) [Martinez <i>et al.</i> , 2005]	Si (NE: 1) [Cadha <i>et al.</i> , 2006]	No Documentada (NE:3) [CDC, 2017-b]	Probable (NE:1,3) [Zhang <i>et al.</i> , 2017]	Posible (NE:1,2) [Yu <i>et al.</i> , 2004; Booth <i>et al.</i> , 2005]
<b>Desarrollos Previos</b>	Si (NE:3) [Cunha, 2002; Friend, 2006]	Si (NE: 3) [Oyston <i>et al.</i> , 2004]	Si (NE:3) [Anderson <i>et al.</i> , 2006]	Si (NE:3) [Frischknecht, 2003]	Si (NE:3) [Tucker <i>et al.</i> , 1999]	Si (NE:3) [Gluck, 2011]	SIN DATOS	Si (NE:3) [Borio <i>et al.</i> , 2002]	Si (NE:3) [Gordon, 2006]	Si (NE:3) [Ho, 2003; Wimmer <i>et al.</i> , 2009]

Tabla 1. Resumen de características de una selección de los agentes biológicos zoonóticos con mayor aptitud para ser utilizados con fines de bioterrorismo. (modificado desde el realizado por Rabinowitz *et al.*, 2006 y D'Amelio *et al.*, 2015) Clave de la tabla: Nivel de evidencia (NE); (1): Estudio experimental, cohorte o ensayo clínico aleatorizados; (2): Estudio de casos control; (3): Reporte de caso o serie de casos, opinión de experto. Sin tratamiento (ST), Con Tratamiento (CT).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primario:**

Determinar mediante el uso de diversos recursos científicos disponibles en línea (revisión bibliográfica) si alguno de los patógenos enlistados en las categorías de la CDC presenta mayores posibilidades de ser utilizado como una eventual arma biológica por sobre otro.

### **Objetivo Secundario:**

Crear tablas informativas de los patógenos en estudio, las cuales puedan servir como una referencia actualizada de las características que los cualifican como eventuales armas para organizaciones bioterroristas.

## MATERIALES & MÉTODOS

Para el desarrollo de la presente revisión bibliográfica fueron utilizados diversos tipos de fuentes científicas, en los que se incluyeron: revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, estudios clínicos aleatorizados, estudios de casos control y reportes de casos.

El criterio de selección del material siguió un patrón general, donde el término clave de las búsquedas iniciales utilizó la palabra “bioterrorismo” en un contexto amplio a modo de determinar el nivel publicaciones existentes con respecto a dicha temática, y un posterior filtrado de aquellos agentes incluidos dentro de las categorías A y C de la CDC para la obtención de material más específico acorde a cada uno de los patógenos seleccionados.

Cabe señalar además que, a fin de utilizar información relativamente contemporánea, se utilizó un filtro temporal de selección de los artículos, donde sólo fueron considerados aquellos publicados a contar del año 2000 en adelante. Sin embargo, dada la importancia de ciertas publicaciones con fecha anterior a la seleccionada, se optó por incluirlas, como también artículos fuera del idioma español.

**Tabla 2: Características relevantes sobre *Bacillus anthracis* como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	1 x 2 µm (esporas) (Cahill, 2006; Fowler & Shafazand, 2011; Zapanta & Ghorab, 2014)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Estados Unidos, Unión Soviética, Reino Unido (Lane & Fauci, 2016)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Estados Unidos, Unión Soviética, Japón (Cunha, 2002; Friend, 2006)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Es posible su diseminación con aerosoles mediante diferentes métodos, como por ejemplo pueden ser aviones fumigadores (Reshetin & Regens, 2003; Rabinowitz <i>et al.</i> , 2006; Zapanta & Ghorab, 2014)
<b>Alcance de propagación</b>	4 - 50 Km (Lane & Fauci, 2016)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Es considerada alta, dado que las esporas son muy resistentes a condiciones ambientales pudiendo permanecer décadas en el ambiente (Schmid & Kaufmann, 2002; Cote <i>et al.</i> , 2006; Pottage <i>et al.</i> , 2014; Lane & Fauci, 2016)
<b>Facilidad de obtención</b>	La bacteria presenta distribución mundial, pero sobre todo se encuentra en ambientes agrícolas (PHAOC, 2001)
<b>Facilidad producción</b>	Crece bien en suplementos de agar sangre, con un coste de producción relativamente bajo (se estima que producir 1 kg de esporas costaría aproximadamente 50 dólares) (Schmid & Kaufmann, 2002; Jonczyk-Matysiak <i>et al.</i> , 2014; Elschner <i>et al.</i> , 2012)
<b>Transmisión entre personas</b>	No demostrada (Clark, 2008)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Se puede considerar tanto la forma cutánea como la respiratoria, siendo esta última la más importante (Chandler & Landrigan, 2004)
<b>Dificultad de percepción</b>	No presenta olor y en estadios tempranos denota sintomatología inespecífica e inclusive en algunas ocasiones tardía. Es considerada como sintomatología sugerente la mediastinitis hemorrágica (Cunha, 2002; Kaur <i>et al.</i> , 2013; Fowler & Shafazand, 2011; Broaddus <i>et al.</i> , 2015)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Estudios en primates no humanos señalan que incluso una dosis tan baja como 1 a 3 esporas puede producir infección, mientras que para el ser humano bastaría con aproximadamente 8.000 esporas (PHAOC, 2001; Reshetin & Regens, 2003; Lane & Fauci, 2016)
<b>Dosis letal 50</b>	Es variable según los estudios, no obstante, se describe que podría encontrarse en el margen entre 50.000 a 80.000 esporas; como comparativa 2 gramos podrían contener entre 1000 millones a 1 billón de esporas (Schmid & Kaufmann, 2002; Toth <i>et al.</i> , 2013; Lane & Fauci, 2016)
<b>Dosis infectiva 50</b>	Se ha estimado que la cantidad sería cercana al orden de las 10.000 esporas (Chandler & Landrigan, 2004; Lane & Fauci, 2016)
<b>Periodo de incubación</b>	2 - 7 días en ambas formas (pero también se ha reportado casos de hasta 45 días) (Cahill, 2006)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	Forma cutánea del 1% al 20% mientras que en su forma respiratoria es del 45% a 97% (Banerjee <i>et al.</i> , 2017)
<b>Tratamiento conocido</b>	Penicilina, ciprofloxacina, doxiciclina, clindamicina, rifampicina (Lane & Fauci, 2016; Fowler & Shafazand, 2011; Banerjee <i>et al.</i> , 2017)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	En su forma cutánea alcanza valores cercanos al 20%, mientras que mediante el desarrollo de un tratamiento agresivo de su forma respiratoria alrededor del 55% - 75% de los pacientes sobrevive (D'Amelio <i>et al.</i> , 2015; Banerjee <i>et al.</i> , 2017)

## Referencias

- Banerjee, D., Chakraborty, B., & Chakraborty, B. (2017). Anthrax: Where margins are merging between emerging threats and bioterrorism. *Indian journal of dermatology*, 62(5), 456.
- Broadus, V. C., Mason, R. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Murray, J. F., ... & Gotway, M. (2015). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Cahill J. D. (2006) Chapter 22: Anthrax. Antosia, R. E., & Cahill, J. D. (Eds.). In *Handbook of bioterrorism and disaster medicine (pp 99-102)*. New York, USA: Springer.
- Chandler, D., & Landrigan, I. (2004). *Bioterrorism: A Journalist's Guide to Covering Bioterrorism*. Radio and Television News Directors Foundation.
- Clark, W. R. (2008). *Bracing for Armageddon?: The Science and Politics of Bioterrorism in America*. OUP USA.
- Cote, C. K., Chabot, D. J., Scorpio, A., Blank, T. E., Day, W. A., Welkos, S. L., & Bozue, J. A. (2006). Bacillus anthracis: agent of bioterror and disease. En *Microorganisms and Bioterrorism (pp. 83-120)*. Springer, Boston, MA.
- Cunha, B. A. (2002). Anthrax, tularemia, plague, Ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clinical microbiology and infection*, 8(8), 489-503.
- D'Amelio, E., Gentile, B., Lista, F., & D'Amelio, R. (2015). Historical evolution of human anthrax from occupational disease to potentially global threat as bioweapon. *Environment international*, 85, 133-146.
- Elschner, M., Cutler, S., Butaye, P., & Weidmann, M. (Eds.). (2012). *BSL3 and BSL4 agents: epidemiology, microbiology and practical guidelines*. John Wiley & Sons.
- Fowler, R. A., & Shafazand, S. (2011). Anthrax bioterrorism: prevention, diagnosis and management strategies. *Journal of Bioterrorism and Biodefense*, 2(2).
- Friend, M. (2006). Disease emergence and resurgence: the wildlife-human connection. Chapter 6: Biowarfare, Bioterrorism, and Animal Diseases as Bioweapons (pp. 234-265). *Other Publications in Wildlife Management*, 21.
- Kaur, M., Singh, S., & Bhatnagar, R. (2013). Anthrax vaccines: present status and future prospects. *Expert review of vaccines*, 12(8), 955-970.
- Jończyk-Matysiak, E., Kłak, M., Weber-Dąbrowska, B., Borysowski, J., & Górski, A. (2014). Possible use of bacteriophages active against Bacillus anthracis and other B. cereus group members in the face of a bioterrorism threat. *BioMed research international*, 2014.
- Lane, H. C., & Fauci A. S. (2016) Capítulo 261: Bioterrorismo microbiano. Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., & Longo, D. L. et al. En *Harrison Principios de Medicina Interna*, 19a edición (pp 1-18). España. McGraw-Hill Interamericana.
- Pottage, T., Goode, E., Wyke, S., & Bennett, A. M. (2014). Responding to biological incidents—What are the current issues in remediation of the contaminated environment?. *Environment international*, 72, 133-139.
- Public Health Agency of Canada (PHAOC) (2001). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/bacillus-anthraxis-material-safety-data-sheets-msds.html>
- Rabinowitz, P., Gordon, Z., Chudnov, D., Wilcox, M., Odofin, L., Liu, A., & Dein, J. (2006). Animals as sentinels of bioterrorism agents. *Emerging infectious diseases*, 12(4), 647.
- Reshetin, V. P., & Regens, J. L. (2003). Simulation modeling of anthrax spore dispersion in a bioterrorism incident. *Risk Analysis*, 23(6), 1135-1145.
- Schmid, G., & Kaufmann, A. (2002). Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clinical microbiology and infection*, 8(8), 479-488.
- Toth, D. J., Gundlapalli, A. V., Schell, W. A., Bulmahn, K., Walton, T. E., Woods, C. W., ... & Adler, F. R. (2013). Quantitative models of the dose-response and time course of inhalational anthrax in humans. *PLoS pathogens*, 9(8): e1003555.
- Zapanta, P. E., & Ghorab, S. (2014). Age of bioterrorism: are you prepared? Review of bioweapons and their clinical presentation for otolaryngologists. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 151(2), 208-214.

**Tabla 3: Características relevantes sobre *Francisella tularensis* como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	0.2 – 0.7 $\mu\text{m}$ (Dennis <i>et al.</i> , 2001)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Estados Unidos, Unión Soviética y Japón (Oyston <i>et al.</i> , 2004; Pal <i>et al.</i> , 2017)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Se cree que la Unión Soviética la utilizó en la batalla de Stalingrado en 1942, sin embargo, otros consideran que al igual que USA se disponían de arsenales, que nunca llegaron a ser utilizados (Friend, 2006; Sjöstedt, 2007; Martinez <i>et al.</i> , 2010))
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	El mecanismo más probable de uso como arma biológica sería mediante aerosol; muchas infecciones naturales se producen de esta forma (Franco-Paredes <i>et al.</i> , 2005; Michell <i>et al.</i> , 2006; Lane & Fauci, 2016)
<b>Alcance de propagación</b>	Según estimaciones, si las condiciones ambientales son favorables, la dispersión de 50 Kg de este agente en su forma de aerosol podría llegar a tener un alcance de más de 20 km (Dennis <i>et al.</i> , 2001; Riedel, 2004; Daya & Nakamura, 2005)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Si bien se considera que puede permanecer semanas en el medio a bajas temperaturas, en suelo húmedo, heno o incluso en cadáveres de animales, en su forma de aerosol algunos estudios señalan que este podría solo permanecer infeccioso por un periodo menor a 1 día (Dennis <i>et al.</i> , 2001; Oyston <i>et al.</i> , 2004; Silvestri & Calfee, 2014; Lane & Fauci, 2016)
<b>Facilidad de obtención</b>	La bacteria podría obtenerse de aquellos animales que sirven de reservorios a la enfermedad, donde se pueden incluir una serie de mamíferos (principalmente del orden de los lagomorfos) (Sjöstedt, 2007)
<b>Facilidad producción</b>	Su cultivo es considerado como fastidioso al no crecer en medios convencionales, sin embargo, si el medio de cultivo es adecuado, colonias de aproximadamente 1 mm de diámetro se observan ya a las 24 a 48 h (Dennis <i>et al.</i> , 2001; WHO, 2007)
<b>Transmisión entre personas</b>	No documentada (Dennis <i>et al.</i> , 2001; Zivin-Turela, 2006; Clark, 2008; Becker <i>et al.</i> , 2015; Lane & Fauci, 2016)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Dada su capacidad de aerosolizar se teoriza la posibilidad de un eventual ataque ligado a esta forma (Dennis <i>et al.</i> , 2001)
<b>Dificultad de percepción</b>	Sus síntomas son muy inespecíficos y usualmente similares a los de otros agentes bioterroristas, aunque se considera como sintomatología sugerente una neumonía alveolar irregular acompañada de sepsis (Broaddus <i>et al.</i> , 2015; Maurin, 2015; Pal <i>et al.</i> , 2017)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	10 - 50 organismos (vía cutánea), 106 – 108 organismos (vía digestiva), 25 organismos (vía aerosol) (Botarelli, 2001; Sjöstedt, 2007)
<b>Dosis letal 50</b>	10 – 50 ufc <sup>3</sup> (Michell <i>et al.</i> , 2006)
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	1 - 14 días (Zivin-Turela, 2006; Lane & Fauci, 2016)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	5 - 15% (Forma Cutánea); 30 - 60% (Forma Respiratoria) (Henchal & Ludwig, 2005)
<b>Tratamiento conocido</b>	Estreptomicina, Gentamicina, Tetraciclina, Doxiciclina (WHO, 2007)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	Mediante la implementación de una terapia antibiótica rápida y oportuna la tasa de mortalidad asociada de los pacientes hospitalizados se ha reducido a cifras inferiores al 2% (Sjöstedt, 2007)



## Referencias

- Becker, S. L., Spletstoesser, W. D., Kim, Y. J., Junghanss, T., Herrmann, M., Wolf, G., & Linxweiler, M. (2015). Potential risk of aerosol-borne *Francisella tularensis* transmission in the operating room. *Infection control and hospital epidemiology*, 36(4), 490-492.
- Botarelli, E. (2001). Tularemia: una zoonosi da non dimenticare, *Annali della Facoltà di Medicina veterinaria (Università degli Studi di Parma)* XXI
- Broaddus, V. C., Mason, R. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Murray, J. F., ... & Gotway, M. (2015). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Clark, W. R. (2008). *Bracing for Armageddon?: The Science and Politics of Bioterrorism in America*. OUP USA.
- Daya, M., & Nakamura, Y. (2005). Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. *Critical care clinics*, 21(4), 747-763.
- Dennis, D. T., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & Lillibridge, S. R. (2001). Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*, 285(21), 2763-2773.
- Franco-Paredes, C., Rodríguez-Morales, A., & Santos-Preciado, J. I. (2005). Agentes del bioterrorismo: preparándose para lo impensable. *Revista de investigación clínica*, 57(5), 695-705.
- Friend, M. (2006). Disease emergence and resurgence: the wildlife-human connection. Chapter 6: Biowarfare, Bioterrorism, and Animal Diseases as Bioweapons (pp. 234-265). *Other Publications in Wildlife Management*, 21.
- Henchal, E. A., & Ludwig, G. V. (2005). Requirements for Biological Threat Identification Systems. In *Biological Weapons Defense* (pp. 509-523). Humana Press.
- Lane, H. C., & Fauci A. S. (2016) *Harrison Principios de Medicina Interna Capitulo 261e: Bioterrorismo Microbiano*
- Martínez, F. V., Arenas, R., Segura, C. B., Fernández, C. V., & Guerrero, E. T. (2010). Tularemia. Una revisión. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 8(2), 110-116.
- Maurin, M. (2015). *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? ,*Expert Review of Anti-infective Therapy*, 13:2, 141-144
- Michel, S. L., Griffin, K. F., Titball, R. W. (2006). Chapter 7: Tularemia Pathogenesis and Immunity. Anderson, B., Friedman, H., & Bendinelli, M. (Eds.).En *Microorganisms and bioterrorism*. New York,USA: Springer.
- Oyston, P. C., Sjöstedt, A., & Titball, R. W. (2004). Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nature Reviews Microbiology*, 2(12), 967.
- Pal, M., Tsegaye, M., Girzaw, F., Bedada, H., Godishala, V., & Kandi, V. (2017). An overview on biological weapons and bioterrorism. *Am J Biomed Res*, 5, 24-34.
- Riedel, S. (2004). Biological warfare and bioterrorism: a historical review. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 17, No. 4, pp. 400-406). Taylor & Francis.
- Silvestri, E., & Calfee, W. (2014). Chapter 11: *Yersinia pestis* persistence. In *Persistence of Categories A and B Select Agents in Environmental Matrices*. (pp 43-45)
- Sjöstedt, A. (2007). Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1105(1), 1-29.
- World Health Organization. (2007). *WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response*. World Health Organization.
- Zivin-Tutela, T. H. (2006) Chapter 25: Tularemia. Antosia, R. E., & Cahill, J. D. (Eds.). En *Handbook of bioterrorism and disaster medicine (pp 99-102)*. New York, USA: Springer.

**Tabla 4: Características relevantes sobre *Yersinia pestis* como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	0.5 - 0.8 µm diámetro y 1 - 3 µm de largo (Fong & Alibek, 2010)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Estados Unidos, Unión Soviética y Japón (Erickson & Hinnebusch, 2006)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Japón, Unión Soviética (Aloi, 2006; Katz & Zilinskas, 2011)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Entre los microorganismos que podrían ser estabilizados en condiciones líquidas o secas y mantener viabilidad en un aerosol se encuentra <i>Yersinia pestis</i> , dada su forma de infección natural (ocasional) de esta forma (LeClaire & Pitt, 2005; Magni, 2010)
<b>Alcance de propagación</b>	Se cree que podrían incluso tener un alcance de 10 km; hay estimaciones que dispersar 50 kg de este agente sobre una población de 5 millones de personas, generaría 150.000 afectados y 36.000 muertos (Inglesby <i>et al.</i> , 2000; Ciottone <i>et al.</i> , 2015)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Según estudios como aerosol puede permanecer en el ambiente no más allá de 1 hora, ya que es muy sensible a factores como la temperatura. El aerosol en ambientes controlados puede permanecer estable aproximadamente 5 días. La estabilidad del aerosol es dependiente también de la humedad relativa, pero por lo general perdura menos de 1 hora (Rose <i>et al.</i> , 2003; Sinclair <i>et al.</i> , 2008; Ciottone <i>et al.</i> , 2015)
<b>Facilidad de obtención</b>	Es considerada una bacteria de distribución mundial, aunque más bien asociada a ambientes rurales con múltiples vectores mamíferos (Cage & Beard, 2017)
<b>Facilidad producción</b>	Puede crecer en aproximadamente 48 a 72 h en una variedad de medios, temperaturas y pH (temperatura óptima: 28 - 30°C; pH óptimo: 7.2 - 7.6) (Mead, 2011; CIDRAP, 2013; Broaddus <i>et al.</i> , 2015)
<b>Transmisión entre personas</b>	Si bien la peste genera diversos cuadros, solo la variante neumónica es la que presenta transmisión confirmada entre personas. No obstante, esto se produce mediante gotas grandes (no mediante partículas finas de aerosoles) por lo que es necesario un contacto cercano para su transmisión (50 cm a 1.12 m) (Kool & Weinstein, 2005; Ciottone <i>et al.</i> , 2015)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Se considera que si este microorganismo fuese utilizado como un arma biológica, se manifestaría en su forma respiratoria (peste neumónica) (LeClaire & Pitt, 2005)
<b>Dificultad de percepción</b>	Su forma de aerosol no presenta olor ni sabor alguno. Se considera sintomatología sugerente una falla respiratoria aguda repentina acompañada de hemoptisis y sepsis (Broaddus <i>et al.</i> , 2015; Kool & Weinstein, 2005)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Se estima que, en su forma de aerosol, estaría entre 100 – 500 organismos (Franz <i>et al.</i> , 1997)
<b>Dosis letal 50</b>	SIN DATOS
<b>Dosis infectiva 50</b>	No existe un consenso claro respecto a la cifra entre diversos autores (> 100 organismos, 343 UFC) (Carus, 2002; LeClaire & Pitt, 2005)
<b>Periodo de incubación</b>	1 – 6 días (LeClaire & Pitt, 2005; Ciottone <i>et al.</i> , 2015)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	85 - 100% (de no ser tratada dentro de las 24 hrs post inicio de sintomatología) (Horn, 2003; Henchal & Ludwig, 2005)
<b>Tratamiento conocido</b>	Estreptomycin, Gentamicina, Tetraciclina, Doxiciclina, Cloranfenicol (Broaddus <i>et al.</i> , 2015; Cage & Beard, 2017)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	Pese a ser considerada una enfermedad altamente letal, hay estudios que señalan la implementación de una terapia profiláctica adecuada 20 h antes del inicio de los síntomas podría ser efectiva (Brubaker, 2015)

## Referencias

- Aloi, M. (2006) Chapter 24: Plague. Antosia, R. E., & Cahill, J. D. (Eds.). (2006). *Handbook of bioterrorism and disaster medicine* (pp 109-114) Springer.
- Broadbudd, V. C., Mason, R. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Murray, J. F., ... & Gotway, M. (2015). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Brubaker, R. R. (2015) Chapter 103: Yersinia Pestis. *Molecular Medical Microbiology* (Second Edition); pp 1845 – 1865.
- Cage K. L., & Beard C. B. (2017) *Infectious Diseases* (Fourth Edition) (pp 1078-1084). Elsevier
- Carus, W. S. (2002). *Bioterrorism and biocrimes: the illicit use of biological agents since 1900*. The Minerva Group, Inc.
- CIDRAP (Center for Infectious Diseases Research and Policy) (2013). <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/plague>
- Ciottonne, G. R., Biddinger, P. D., Darling, R. G., Fares, S., Keim, M. E., & Molloy, M. S. (Eds.). (2015). *Ciottonne's Disaster Medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Erickson, D. L., Hinnebusch, B. J. (2006) Chapter 9: Pneumonic Plague. Anderson, B., Friedman, H., & Bendinelli, M. (Eds.). En *Microorganisms and bioterrorism* (pp 155-180) New York, USA: Springer.
- 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.
- Fong, I. W., & Alibek, K. (Eds.). (2010). *Bioterrorism and infectious agents: a new dilemma for the 21st century*. Springer Science & Business Media.
- Henchal, E. A., & Ludwig, G. V. (2005). Requirements for Biological Threat Identification Systems. In *Biological Weapons Defense* (pp. 509-523). Humana Press.
- Horn, J. K. (2003). Bacterial agents used for bioterrorism. *Surgical infections*, 4(3), 281-287.
- Inglesby, T. V., Dennis, D. T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & Layton, M. (2000). Plague as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*, 283(17), 2281-2290.
- Katz, R., & Zilinskas, R. A. (2011). *Encyclopedia of bioterrorism defense* (No. Ed. 2). Wiley-Blackwell.
- Kool, J. L., & Weinstein, R. A. (2005). Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clinical Infectious Diseases*, 40(8), 1166-1172.
- LeClaire, R. D., & Pitt, M. L. M. (2005). Biological weapons defense. In *Biological Weapons Defense* (pp. 41-61). Humana Press.
- Magni, M. V. (Ed.). (2010). *Detection of bacteria, viruses, parasites and fungi: Bioterrorism prevention*. Springer.
- Mead, P., S. (2011) Chapter 41: Plague. Guerrant, R. L., Walker, D. H., & Weller, P. F. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice (Expert Consult—Online and Print)*, (pp 276-283) 3e. Saunders.
- Rose LJ, Donlan R, Banerjee SN, Arduino MJ. (2003). Survival of *Yersinia pestis* on environmental surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 2166-2171.
- Sinclair, R., Boone, S. A., Greenberg, D., Keim, P., & Gerba, C. P. (2008). Persistence of category A select agents in the environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(3), 555-563.
- Zilinskas R. A (2017). Yersinia pestis, Biological Warfare, and Bioterrorism. CBW Magazine: Journal on Chemical and Biological Weapons. [https://idsa.in/cbwmagazine/yersinia-pestis-biological-warfare-and-bioterrorism#footnote2\\_qeaza8z](https://idsa.in/cbwmagazine/yersinia-pestis-biological-warfare-and-bioterrorism#footnote2_qeaza8z)

**Tabla 5: Características relevantes sobre virus Ébola como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	800 – 1000 nm largo y 80 nm de diámetro (PHAOC, 2014)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Estados Unidos y Unión Soviética (Salvaggio & Baddley, 2004; Friend, 2006)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	No existen registros sobre un uso confirmado como arma biológica, sin embargo, considerando sus características infectivas y su parentesco con Marburg (efectivamente utilizado como arma por la Unión Soviética) no se descarta esta posibilidad (Polesky & Bhatia, 2003; Gunaratne, 2015)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Si bien múltiples estudios demuestran que este virus puede infectar mediante vía respiratoria a primates no humanos, aún no ha sido descrita transmisión mediante esta vía en humanos. No obstante, existen teorías donde esta infección provendría de aerosoles generados de fluidos corporales de los afectados (Johnson <i>et al.</i> , 1995; Leffel & Reed, 2004; Piercy <i>et al.</i> , 2010; Reed <i>et al.</i> , 2011; Gunaratne, 2015)
<b>Alcance de propagación</b>	Se postula que el riesgo de transmisión de este tipo de patógenos vía gotitas se limita a personas que se encuentren a menos de tres pies (aprox. 1 metro) de un paciente infectado (Mekibib & Ariën, 2016)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Se ha descrito experimentalmente que sus aerosoles son estables en el medio por aproximadamente 1 – 1.5 h para humedades relativas de 50% a 55% y temperaturas entre 22 ± 3°C (Johnson <i>et al.</i> , 1995; Piercy <i>et al.</i> , 2010; Reed, 2011; Osterholm <i>et al.</i> , 2015)
<b>Facilidad de obtención</b>	Actualmente considerada una enfermedad endémica del continente africano, donde sería mantenida en vida libre por los que se cree sus reservorios naturales (murciélagos frugívoros), así como también por algunos primates no humanos (Osterholm <i>et al.</i> , 2015)
<b>Facilidad producción</b>	SIN DATOS
<b>Transmisión entre personas</b>	Descrita principalmente mediante transmisión por fluidos corporales que contengan el virus (incluso secreciones respiratorias) (Clark, 2008; Moghadam <i>et al.</i> , 2015)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	En base a los estudios realizados en primates no humanos, no se excluye la posibilidad de que la vía aerógena pueda eventualmente ser una vía de contagio para las personas (Pigott, 2005; Ustun & Ozgurler, 2005; Wiwanitkit, 2014; Rai <i>et al.</i> , 2017)
<b>Dificultad de percepción</b>	En estadios tempranos es difícil su identificación dada su presentación no específica, aparte de su similitud con otros procesos infecciosos y no presentar sintomatología patognomónica (Bray, 2003; Salvaggio & Baddley, 2004; Ustun & Ozgurler, 2005; Rougeron <i>et al.</i> , 2015)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Según estimaciones se cree que solo bastarían entre 1 a 10 organismos mediante aerosol para causar la enfermedad (Gunaratne, 2015)
<b>Dosis letal 50</b>	Se cree baja, cercana a cifras > 10 PFU en primates no humanos mediante la cepa Zaire (ZEBOV) (Reed <i>et al.</i> , 2011)
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	Usualmente va entre los 5 - 7 días, pero podría extenderse incluso hasta los 21 días (Pigott, 2005; Ustun & Ozgurler, 2005; Rougeron <i>et al.</i> , 2015)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	En los primeros brotes las mortalidades alcanzaban cifras cercanas al 90% de los casos, pero datos del último brote en la República Democrática del Congo en 2018, arrojan cifras cercanas al 60% de los casos confirmados (Ustun & Ozgurler, 2005; Kadanali & Karagoz, 2015; Nyakarahuka <i>et al.</i> , 2016; WHO, 2018)
<b>Tratamiento conocido</b>	A la fecha no existen tratamientos específicos ni vacunas licenciadas y aunque se encuentra en marcha un programa de vacunación en anillo con la vacuna experimental VSV-EBOV, de momento solo están probadas y prescritas terapias de soporte (Salvaggio & Baddley, 2004; Ustun & Ozgurler, 2005)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	SIN DATOS

## Referencias

- Bray, M. (2003). Defense against filoviruses used as biological weapons. *Antiviral research*, 57(1-2), 53-60.
- Clark, W. R. (2008). Chapter 3: Agents of Terror. Bracing for Armageddon?: (pp 50-53) *The Science and Politics of Bioterrorism in America*. OUP USA.
- Gunaratne, N. D. (2015). The Ebola Virus and the Threat of Bioterrorism. *Fletcher F. World Aff.*, 39, 63.
- Friend, M. (2006). Chapter 6: Biowarfare, Bioterrorism, and Animal Diseases as Bioweapons. Disease emergence and resurgence: the wildlife-human connection (pp. 234-265). *The Wildlife-Human Connection*
- Johnson, E., Jaax, N., White, J., & Jahrling, P. (1995). Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *International journal of experimental pathology*, 76(4), 227.
- Kadanali, A., & Karagoz, G. (2015). An overview of Ebola virus disease. *Northern clinics of Istanbul*, 2(1), 81.
- Leffel, E. K., & Reed, D. S. (2004). Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science*, 2(3), 186-191.
- Mekibib, B., & Ariën, K. K. (2016). Aerosol transmission of filoviruses. *Viruses*, 8(5), 148.
- Moghadam, S. R. J., Omidi, N., Bayrami, S., Moghadam, S. J., & SeyedAlinaghi, S. (2015). Ebola viral disease: a review literature. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(4), 260-267
- Nyakarahuka, L., Kankya, C., Krontveit, R., Mayer, B., Mwiine, F. N., Lutwama, J., & Skjerve, E. (2016). How severe and prevalent are Ebola and Marburg viruses? A systematic review and meta-analysis of the case fatality rates and seroprevalence. *BMC infectious diseases*, 16(1), 708.
- Osterholm, M. T., Moore, K. A., Kelley, N. S., Brosseau, L. M., Wong, G., Murphy, F. A., ... & Kapetshi, J. (2015). Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know. *MBio*, 6(2), e00137-15.
- Piercy, T. J., Smither, S. J., Steward, J. A., Eastaugh, L., & Lever, M. S. (2010). The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. *Journal of applied microbiology*, 109(5), 1531-1539.
- Pigott, D. C. (2005). Hemorrhagic fever viruses. *Critical care clinics*, 21(4), 765-783.
- Polesky, A., & Bhatia, G. (2003, September). Ebola hemorrhagic fever in the era of bioterrorism. In *Seminars in respiratory infections* (Vol. 18, No. 3, pp. 206-215).
- Public Health Agency of Canada (PHAC) (2014). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/ebolavirus.html>
- Rai, A., Siddiqui, A. H., Singh, S., Negi, C., & Parveen, S. (2017). Ebola Hemorrhagic Fever: Re-Emerging Infectious Disease. *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res*, 3(6), 1500-1505.
- Reed, D. S., Lackemeyer, M. G., Garza, N. L., Sullivan, L. J., & Nichols, D. K. (2011). Aerosol exposure to Zaire ebolavirus in three nonhuman primate species: differences in disease course and clinical pathology. *Microbes and infection*, 13(11), 930-936.
- Rougeron, V., Feldmann, H., Grard, G., Becker, S., & Leroy, E. M. (2015). Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *Journal of Clinical Virology*, 64, 111-119.
- Salvaggio, M. R., & Baddley, J. W. (2004). Other viral bioweapons: Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Dermatologic clinics*, 22(3), 291-302.
- Ustun, C., & Ozgurler, O. (2005). Ebola: A significant threat as an infectious disease, and as a potential bioterrorism agent. *Turk J Med Sci*, 35, 1-4.
- Wiwanitkit V. (2014) Ebola – its possibility of bioterrorism and biocrime. *Int J Natural Disaster Health Secur*, 1:001e, 1.
- WHO (2018) Ebola Virus Disease, Democratic Republic of the Congo (External Situation Report 17). [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273348/SITREP\\_EVD\\_DRC\\_20180725-eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273348/SITREP_EVD_DRC_20180725-eng.pdf?ua=1)

**Tabla 6: Características relevantes sobre virus Marburg como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	80 nm de diámetro (Kobinger <i>et al.</i> , 2009)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Era parte de los patógenos del programa Soviético de armas biológicas que fueron exitosamente estabilizadas en forma de aerosoles para su uso bélico (Cohen, 1999; Peters, 2000; Frischknecht, 2003)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	SIN DATOS
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Se han registrados diversos estudios experimentales que avalan esta posibilidad, pero de momento sólo en animales. No obstante, el rol de este tipo de transmisión a la fecha aún es cuestionable (Lub <i>et al.</i> , 1995; Feldman <i>et al.</i> , 2002; Lin <i>et al.</i> , 2015; Ewers <i>et al.</i> , 2016)
<b>Alcance de propagación</b>	No existen datos con respecto a la extensión que pudiese tener en su forma de aerosol, pero conocida es la corta estabilidad de dicha forma. Si se suma que experimentalmente se ha determinado que pierde el 10% de su infectividad por minuto, se podría teorizar que no debería ser de más de algunos metros (Goodrich, 2006)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Aunque datos experimentales demuestran que el virus podría permanecer en superficies contaminadas por 4 - 5 días, en su forma de aerosol este no sería muy estable (Belanov <i>et al.</i> , 1996; Sinclair <i>et al.</i> , 2008)
<b>Facilidad de obtención</b>	Diversas zonas del centro de África son consideradas potencialmente endémicas a la enfermedad, cuyo principal reservorio serían los murciélagos frugívoros ( <i>Rousettus aegyptiacus</i> ) los cuales no enferman a diferencia de algunos primates y humanos (Feldman <i>et al.</i> , 2002; CDC, 2014)
<b>Facilidad producción</b>	Se ha visto que durante su producción procesos como la liofilización pueden afectar su virulencia, disminuyéndola 3 logaritmos (Leffel & Reed, 2004)
<b>Transmisión entre personas</b>	Si bien ha sido descrita la transmisión entre personas, esta se produce principalmente por contacto directo por fluidos que presentan el virus (CDC, 2014)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Actualmente no se descarta la posibilidad de un ataque con filovirus mediante aerosoles, el cual se estima sería evidente una semana posterior al evento (Bray, 2003; Kobinger <i>et al.</i> , 2009)
<b>Dificultad de percepción</b>	La sintomatología inicial es bastante inespecífica y se puede confundir con otros cuadros como los debidos a malaria o influenza. (Bray, 2003; Jeffs, 2006; Kobinger <i>et al.</i> , 2009; Sboui & Tabbabi, 2017)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	SIN DATOS
<b>Dosis letal 50</b>	Es desconocida en humanos y primates no humanos. Sin embargo, se ha descrito que en cobayas estaría entre los 6 - 9 organismos aerosolizados y en cerdos de guinea entre los 2 -6 (Pigott, 2005; LeClaire & Pitt, 2005; Leffel & Reed, 2004)
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	6 – 7 días, incluso algunos mencionan hasta 14 o incluso 21 días (LeClaire & Pitt, 2005; Sboui & Tabbabi, 2017; Siragam <i>et al.</i> , 2018)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	Alcanza cifras mayores al 75% (Bausch <i>et al.</i> , 2003; Henchal & Ludwig, 2005; Sboui & Tabbabi, 2017)
<b>Tratamiento conocido</b>	A la fecha no existen vacunas disponibles y actualmente el tratamiento se basa en terapias de soporte (Pigott, 2005; Kobinger <i>et al.</i> , 2009)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	Se estima entre 23 - 33% (Goodrich, 2006)

## Referencias

- Bausch, D. G., Borchert, M., Grein, T., Roth, C., Swanepoel, R., Libande, M. L., ... & Colebunders, R. (2003). Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerging infectious diseases*, 9(12), 1531.
- Bray, M. (2003). Defense against filoviruses used as biological weapons. *Antiviral research*, 57(1-2), 53-60.
- Belanov, E. F., Muntianov, V. P., Kriuk, V. D., Sokolov, A. V., Bormotov, N. I., P'iankov, O. V., & Sergeev, A. (1996). *Survival Marburg virus infectivity on contaminated surfaces and in aerosols. Voprosy virusologii* (Vol. 41).
- CDC (2014). <https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html>
- Cohen, E. A. (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/Biological Weapons: Limiting the Threat. *Foreign Affairs*, 78(5), 169.
- Ewers, E. C., Pratt, W. D., Twenhafel, N. A., Shamblin, J., Donnelly, G., Esham, H., ... & Goff, A. J. (2016). Natural history of aerosol exposure with Marburg virus in rhesus macaques. *Viruses*, 8(4), 87.
- Feldmann, H., Czub, M., Jones, S., Dick, D., Garbutt, M., Grolla, A., & Artsob, H. (2002). Emerging and re-emerging infectious diseases. *Medical microbiology and immunology*, 191(2), 63-74.
- Frischknecht, F. (2003). The history of biological warfare: Human experimentation, modern nightmares and lone madmen in the twentieth century. *EMBO reports*, 4(6S), S47-S52.
- Goodrich, J. M. (2006). Viral Hemorrhagic Fevers: Differentiation of Natural Disease from Act of Bioterrorism. *Bioterrorism Preparedness: Medicine-Public Health-Policy*, 195-224.
- Henchal, E. A., & Ludwig, G. V. (2005). Requirements for Biological Threat Identification Systems. In *Biological Weapons Defense* (pp. 509-523). Humana Press.
- Jeffs, B. (2006). A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa. *Tropical doctor*, 36(1), 1-4.
- Kobinger, G. P., Croyle, M., Feldman, H. (2009). Vaccines for Biodefense and Emerging and Degleted Diseases. (pp. 325-337). Academic Press.
- LeClaire, R. D., & Pitt, M. L. M. (2005). Biological weapons defense. In *Biological Weapons Defense* (pp. 41-61). Humana Press.
- Leffel, E. K., & Reed, D. S. (2004). Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science*, 2(3), 186-191.
- Lin, K. L., Twenhafel, N. A., Connor, J. H., Cashman, K. A., Shamblin, J. D., Donnelly, G. C., ... & Botto, M. A. (2015). Temporal characterization of Marburg virus Angola infection following aerosol challenge in rhesus macaques. *Journal of virology*, 89(19), 9875-9885.
- Lub, M., Sergeev, A. N., P'iankova, O. G., P'iankov, O. V., Petrishchenko, V. A., & Kotliarov, L. A. (1995). Clinical-virusological characteristics of disease in guinea pigs, infected by the Marburg virus aerogenically. *Voprosy virusologii*, 40(3), 119-121.
- Pigott, D. C. (2005). Hemorrhagic fever viruses. *Critical care clinics*, 21(4), 765-783.
- Peters C. (2000). Are Hemorrhagic Fever Viruses Practical Agents for Biological Terrorism?, p 201-209. In Scheld W, Craig W, Hughes J (ed), *Emerging Infections 4*. ASM Press, Washington,
- Sboui, S., Tabbabi, A. (2017) Marburg Virus Disease: A Review Literature. *Journal of Genes and Proteins*, 1:1
- Siragam, V., Wong, G., & Qiu, X. G. (2018). Animal models for filovirus infections. *Zoological research*, 39(1), 15.
- Sinclair, R., Boone, S. A., Greenberg, D., Keim, P., & Gerba, C. P. (2008). Persistence of category A select agents in the environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(3), 555-563.

**Tabla 7: Características relevantes sobre virus Lassa como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	70 - 150 nm (Ogbu <i>et al.</i> , 2007)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Unión Soviética (Tucker, 1999)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Aunque no existen datos respecto a un uso efectivo para este propósito, según el Centro de Estudios de No Proliferación, esto sería posible (Groseth <i>et al.</i> , 2005)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Si bien los primeros estudios documentados al respecto se remontan a los realizados por Stephenson y colaboradores en 1984, reportándose infección en condiciones de laboratorio en primates no humanos, en 1969 fueron descritos pacientes presuntamente infectados mediante aerosoles de este virus (Pigott, 2005)
<b>Alcance de propagación</b>	SIN DATOS
<b>Estabilidad ambiental</b>	En su forma de aerosol se ha estimado que presenta una viabilidad de aproximadamente 4 hrs (Sinclair, 2008)
<b>Facilidad de obtención</b>	Es una enfermedad considerada endémica en África occidental, cuyo reservorio tradicional animal ( <i>Mastomys natalensis</i> ) está ampliamente distribuido en zonas rurales y de cultivos (Jeffer, 2006; Brosh-Nissimov, 2016; Gibb <i>et al.</i> , 2017; Prescott <i>et al.</i> , 2017)
<b>Facilidad producción</b>	SIN DATOS
<b>Transmisión entre personas</b>	Ha sido descrita mediante contacto directo y aerosoles (Ogbu <i>et al.</i> , 2007; Groseth <i>et al.</i> , 2005; Yun & Walker, 2012; Brosh-Nissimov, 2016; WHO, 2017)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Eventualmente mediante aerosoles (CDC, 2014)
<b>Dificultad de percepción</b>	Es difícil su identificación solo en base a la sinología clínica ya que en estados tempranos es muy similar a otras enfermedades febriles, haciendo su tratamiento tardío. Otros investigadores señalan que la mayoría de las infecciones cursan de forma asintomática, solo un 20% de los afectados cursan con un cuadro de moderado a severo (Richmond & Baglolle, 2003; Pigott, 2005; Gibb <i>et al.</i> , 2017; Prescott <i>et al.</i> , 2017)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	SIN DATOS
<b>Dosis letal 50</b>	SIN DATOS
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	Usualmente va de 7 - 10 días, pero han sido reportados casos de hasta 21 días (Ogbu <i>et al.</i> , 2007; Yun & Walker, 2012; Brosh-Nissimov, 2016; Gibb <i>et al.</i> , 2017; WHO, 2017)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	Durante los brotes se han descrito cifras cercanas al 50% (Endom, 2013)
<b>Tratamiento conocido</b>	La ribavirina sigue siendo el tratamiento de elección en etapas tempranas de la enfermedad sumado a terapias de soporte, ya que aún no existen vacunas licenciadas que prevenga la infección (Geisbert <i>et al.</i> , 2005; Ogbu <i>et al.</i> , 2007; Ayaji <i>et al.</i> , 2014; Prescott <i>et al.</i> , 2017)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	Se describen cifras de alrededor del 15% al 25% (Bronze <i>et al.</i> , 2002; Pigott, 2005)



## Referencias

Ajayi, N. A., Ukwaja, K. N., Ifebunandu, N. A., Nnabu, R., Onwe, F. I., & Asogun, D. A. (2014). Lassa fever—full recovery without ribavirin treatment: a case report. *African health sciences*, 14(4), 1074-1077.

Brosh-Nissimov, T. (2016). Lassa fever: another threat from West Africa. *Disaster and military medicine*, 2(1), 8.

Bronze, M. S., Huycke, M. M., Machado, L. J., Voskuhl, G. W., & Greenfield, R. A. (2002). Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. *The American journal of the medical sciences*, 323(6), 316-325.

CDC (2014) <https://www.cdc.gov/vhf/lassa/index.html>

Endom, E. E. (2013). Bioterrorism and the pediatric patient: an update. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 14(2), 102-117.

Geisbert, T. W., Jones, S., Fritz, E. A., Shurtleff, A. C., Geisbert, J. B., Liebscher, R., ... & Guttieri, M. C. (2005). Development of a new vaccine for the prevention of Lassa fever. *PLoS medicine*, 2(6), e183.

Gibb, R., Moses, L. M., Redding, D. W., & Jones, K. E. (2017). Understanding the cryptic nature of Lassa fever in West Africa. *Pathogens and global health*, 111(6), 276-288.

Groseth, A., Jones, S., Artsob, H., & Feldmann, H. (2005). Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. In *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 169-191). Springer, Boston, MA.

Jeffs, B. (2006). A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa. *Tropical doctor*, 36(1), 1-4.

Ogbu, O., Ajuluchukwu, E., & Uneke, C. J. (2007). Lassa fever in West African sub-region: an overview. *Journal of vector borne diseases*, 44(1), 1.

Pigott, D. C. (2005). Hemorrhagic fever viruses. *Critical care clinics*, 21(4), 765-783.

Prescott, J. B., Marzi, A., Safronetz, D., Robertson, S. J., Feldmann, H., & Best, S. M. (2017). Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. *Nature Reviews Immunology*, 17(3), 195.

Richmond, J. K., & Baglolle, D. J. (2003). Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences. *BMJ: British Medical Journal*, 327(7426), 1271.

Yun, N. E., & Walker, D. H. (2012). Pathogenesis of Lassa fever. *Viruses*, 4(10), 2031-2048.

Sinclair, R., Boone, S. A., Greenberg, D., Keim, P., & Gerba, C. P. (2008). Persistence of category A select agents in the environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(3), 555-563.

Tucker, J. B. (1999). Biological weapons in the former Soviet Union: an interview with Dr. Kenneth Alibek.

WHO (2017) <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>

**Tabla 8: Características relevantes sobre virus Hanta como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	80 – 120 nm (Jonsson et al., 2010; PHAOC, 2010)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Se cree que el virus Hantaan original fue estudiado como parte de diversos programas de armas biológicas sin resultados positivos (Gluck, 2011)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Si bien no existen registros referentes a usos previos de este virus como arma biológica, algunos autores concuerdan que junto a otros virus podrían ser eventualmente utilizados para este propósito (Bronze <i>et al.</i> , 2002; Sidwell & Smee, 2003; Alcali, 2005; Rigaudeau <i>et al.</i> , 2005)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Naturalmente la forma de infección del humano es mediante aerosoles que provienen directamente de las excretas (orina y/o heces) de animales reservorios (Feldman <i>et al.</i> , 2002; Padula <i>et al.</i> , 2004; Bi <i>et al.</i> , 2008; Jiang <i>et al.</i> , 2014)
<b>Alcance de propagación</b>	SIN DATOS
<b>Estabilidad ambiental</b>	Se describe que el virus puede permanecer en el ambiente en forma de aerosol por varios días (CDC, 2012)
<b>Facilidad de obtención</b>	Es considerada una de las enfermedades mayormente distribuidas a nivel mundial, mantenida naturalmente por roedores (Bronze <i>et al.</i> , 2002; Feldman <i>et al.</i> , 2002; Jiang <i>et al.</i> , 2017)
<b>Facilidad producción</b>	SIN DATOS
<b>Transmisión entre personas</b>	La única cepa conocida a la fecha de este virus capaz de transmitirse entre humanos (infecciones secundarias) es la Andes, la cual se cree sería mediante saliva o pequeños aerosoles respiratorios de los infectados (Wells <i>et al.</i> , 1997; Martinez <i>et al.</i> , 2005; CDC, 2018)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Se cree que géneros virales como el Virus Sin Nombre presentarían mayores capacidades de ser utilizado mediante vía aerosol como eventuales armas biológicas (Bronze <i>et al.</i> , 2002)
<b>Dificultad de percepción</b>	Su presentación inicial es muy similar a la que puede observarse en un cuadro de influenza común, neumonías atípicas o inclusive leptospirosis, sin embargo, se considera que un signo patognomónico el desarrollo de una disfunción vascular (Bronze <i>et al.</i> , 2002; Dahanayaka <i>et al.</i> , 2014)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Desconocida (PHAOC, 2010)
<b>Dosis letal 50</b>	SIN DATOS
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	9 - 35 días (Pigott, 2005)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	Puede variar entre 50% a 60% (Bronze <i>et al.</i> , 2002)
<b>Tratamiento conocido</b>	Si bien la ribavirina se ha utilizado, ha mostrado no tener el efecto deseado, por lo que actualmente las terapias solo son consideradas de soporte, enfocándose más esfuerzo en la prevención (Bronze <i>et al.</i> , 2002; Goodrich, 2006)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	SIN DATOS

## Referencias

- Alçali, A. (2005). Viruses as biological weapons. *Mikrobiyoloji bulteni*, 39(3), 383-397.
- Bi, Z., Formenty, P. B., & Roth, C. E. (2008). Hantavirus infection: a review and global update. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2(01), 003-023.
- Bronze, M. S., Huycke, M. M., Machado, L. J., Voskuhl, G. W., & Greenfield, R. A. (2002). Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. *The American journal of the medical sciences*, 323(6), 316-325.
- CDC (2012). <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hanta/airborne-transmission.html>
- CDC (2018) <https://www.cdc.gov/hantavirus/hps/index.html>
- Dahanayaka, N. J., Agampodi, S. B., Bandaranayaka, A. K., Priyankara, S., & Vinetz, J. M. (2014). Hantavirus infection mimicking leptospirosis: how long are we going to rely on clinical suspicion?. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(08), 1072-1075.
- Feldmann, H., Czub, M., Jones, S., Dick, D., Garbutt, M., Grolla, A., & Artsob, H. (2002). Emerging and re-emerging infectious diseases. *Medical microbiology and immunology*, 191(2), 63-74.
- Gluck, A. (2011). Potential Uses of the Hantavirus as a Biological Weapon. <https://securitystudiesonline.wordpress.com/2011/08/11/potential-uses-of-the-hantavirus-as-a-biological-weapon/>
- Goodrich, J. M. (2006). Viral Hemorrhagic Fevers: Differentiation of Natural Disease from Act of Bioterrorism. *Bioterrorism Preparedness: Medicine-Public Health-Policy*, 195-224.
- Jiang, W., Wang, P. Z., Yu, H. T., Zhang, Y., Zhao, K., Du, H., & Bai, X. F. (2014). Development of a SYBR Green I based one-step real-time PCR assay for the detection of Hantaan virus. *Journal of virological methods*, 196, 145-151.
- Jiang, H., Zheng, X., Wang, L., Du, H., Wang, P., & Bai, X. (2017). Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virologica Sinica*, 32(1), 32-43.
- Jonsson, C. B., Figueiredo, L. T. M., & Vapalahti, O. (2010). A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical microbiology reviews*, 23(2), 412-441.
- Martinez, V. P., Bellomo, C., San Juan, J., Pinna, D., Forlenza, R., Elder, M., & Padula, P. J. (2005). Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 11(12), 1848-1853.
- Padula, P., Figueroa, R., Navarrete, M., Pizarro, E., Cadiz, R., Bellomo, C., ... & Murua, R. (2004). Transmission study of Andes hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. *Journal of Virology*, 78(21), 11972-11979.
- Pigott, D. C. (2005). Hemorrhagic fever viruses. *Critical care clinics*, 21(4), 765-783.
- Public Health Agency of Canada (PHAC) (2010). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/hantavirus.html>
- Rigaudeau, S., Bricaire, F., & Bossiphilippe, P. (2005). Fièvres hémorragiques virales, possibilité d'utilisation bioterroriste. *La Presse Médicale*, 34(2), 169-176.
- Sidwell, R. W., & Smee, D. F. (2003). Viruses of the Bunya-and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral research*, 57(1-2), 101-111.
- Wells, R. M., Estani, S. S., Yadon, Z. E., Enria, D., Padula, P., Pini, N., ... & Segura, E. L. (1997). An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerging infectious diseases*, 3(2), 171.

**Tabla 9: Características relevantes sobre virus Nipah como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	120 – 500 nm (CIDRAP, 2009; PHAOC, 2012)
<b>Estudio como arma biológica</b>	SIN DATOS
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Aunque no existen registros de un uso efectivo, algunos consideran que posee características que serían para su uso como arma biológica (Lam, 2003)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Se teoriza que esto eventualmente podría ser desarrollado, ya que tal parece esta vía jugaría un rol clave en la transmisión de esta enfermedad en cerdos (Peters, 2002; Lam, 2003)
<b>Alcance de propagación</b>	SIN DATOS
<b>Estabilidad ambiental</b>	Se cree que este virus podría ser estabilizado en forma de aerosol (Lam, 2003)
<b>Facilidad de obtención</b>	Su principal reservorio (murciélagos del género <i>Pteropus</i> , distribuidos por África, Asia, Australia e Islas del Pacífico) puede afectar primariamente a cerdos, aunque también a otros animales como perros y gatos (Chua <i>et al.</i> , 2000; Yob <i>et al.</i> , 2001; Cobey, 2005; Cadha, 2006; Kulkarni <i>et al.</i> , 2013; de Witt <i>et al.</i> , 2015; Weatherman <i>et al.</i> , 2018)
<b>Facilidad producción</b>	Se ha descrito que este virus puede ser fácilmente producido en grandes cantidades en un cultivo celular; si bien su aislamiento primario puede ser realizado en un BSL-3, posteriormente debe ser derivado a un BSL-4 (Lam, 2003; OIE, 2010)
<b>Transmisión entre personas</b>	A la fecha su transmisión sigue siendo considerada por contacto estrecho con personas afectadas y aunque si bien pacientes con sintomatología respiratoria transmiten el virus, reportes experimentales en hámster indican que la transmisión no se ve influida por aerosoles o fómites (Hughes <i>et al.</i> , 2009; de Witt <i>et al.</i> , 2014; Weatherman <i>et al.</i> , 2018)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	No existen datos claros de como este virus podría ser utilizado como agente bioterrorista, pero no se descarta y podría ser posible (Essays, 2013)
<b>Dificultad de percepción</b>	Presenta sintomatología inespecífica en un principio, siendo por lo general confundido con cuadros como: encefalitis japonesa, West Nile, dengue o hasta leptospirosis (Cadha, 2006)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Desconocida (PHAOC, 2012)
<b>Dosis letal 50</b>	Estudios realizados en hámster, demostraron que la inoculación intranasal de $5 \times 10^8$ TCID <sub>50</sub> produjo la muerte de todos los animales en estudio (de Witt <i>et al.</i> , 2014)
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	4 - 45 días (CFSPH, 2007; Essays, 2013)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	Se ha estimado entre 40 - 100% (Lam, 2003; WHO, 2018)
<b>Tratamiento conocido</b>	Actualmente no existen vacunas y las medidas solo se basan en terapias de soporte y preventivas, principalmente enfocadas en el uso de ribavirin (Lam, 2003)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	SIN DATOS

## Referencias

- CIDRAP (Center for Infectious Disease Research & Policy) (2009). Nipah Virus. <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/biosecurity/ag-biosec/anim-disease/nipah.html>
- Cobey, S. (2005). Nipah Virus: Natural History. [http://www.henipavirus.org/virus\\_and\\_host\\_info/nipah\\_virus\\_natural\\_history.htm](http://www.henipavirus.org/virus_and_host_info/nipah_virus_natural_history.htm)
- Chadha, M. S., Comer, J. A., Lowe, L., Rota, P. A., Rollin, P. E., Bellini, W. J., ... & Mishra, A. C. (2006). Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerging infectious diseases*, *12*(2), 235.
- Chua, K. B., Bellini, W. J., Rota, P. A., Harcourt, B. H., Tamin, A., Lam, S. K., ... & Goldsmith, C. S. (2000). Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*, *288*(5470), 1432-1435.
- The Center For Food Security & Public Health (CFSPH) (2007). Infección por Virus Nipah. <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/nipah.pdf>
- de Wit, E., Prescott, J., Falzarano, D., Bushmaker, T., Scott, D., Feldmann, H., & Munster, V. J. (2014). Foodborne transmission of Nipah virus in Syrian hamsters. *PLoS pathogens*, *10*(3), e1004001.
- de Wit, E., & Munster, V. J. (2015). Nipah Virus Emergence, Transmission, and Pathogenesis. In *Global Virology I-Identifying and Investigating Viral Diseases* (pp. 125-146). Springer, New York, NY.
- Essays, UK. (November 2013). Nipah Virus and the Potential for Bioterrorism. <https://www.ukessays.com/essays/english-language/nipah-virus-and-potential-for-bioterrorism.php?vref=1>
- Hughes, J. M., Wilson, M. E., Luby, S. P., Gurley, E. S., & Hossain, M. J. (2009). Transmission of human infection with Nipah virus. *Clinical Infectious Diseases*, *49*(11), 1743-1748.
- Kulkarni, D. D., Tosh, C., Venkatesh, G., & Kumar, D. S. (2013). Nipah virus infection: current scenario. *Indian Journal of Virology*, *24*(3), 398-408.
- Lam, S. K. (2003). Nipah virus—a potential agent of bioterrorism?. *Antiviral research*, *57*(1-2), 113-119.
- OIE (2010). Nipah and Hendra virus diseases. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Chapter 2.9.6
- Peters, C. J. (2002). The Role of Antivirals in Responding to Biological Threats. *Biological Threats and Terrorism*, 119-30.
- Public Health Agency of Canada (PHAOC) (2012). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/nipah-virus.html>
- Weatherman, S., Feldmann, H., & de Wit, E. (2018). Transmission of henipaviruses. *Current opinion in virology*, *28*, 7-11.
- WHO (2018) <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nipah-virus>
- Yob, J. M., Field, H., Rashdi, A. M., Morrissy, C., van der Heide, B., Rota, P., ... & Ksiazek, T. (2001). Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerging infectious diseases*, *7*(3), 439.

**Tabla 10: Características relevantes sobre virus fiebre Valle del Rift como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	80 - 120 nm diámetro (CIDRAP, 2012; Elschner <i>et al.</i> , 2012)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Estados Unidos (Borio <i>et al.</i> , 2002; Guillermin, 2006)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	De momento no ha sido documentado episodios, sin embargo, existe conciencia y preocupación respecto a la posibilidad de su uso (Dar <i>et al.</i> , 2013)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Se ha observado su transmisión mediante aerosoles en ambientes de laboratorio (Antosia & Cahill, 2006; Dar <i>et al.</i> , 2013)
<b>Alcance de propagación</b>	Se ha descrito que mediante aerosol podría llegar a tener un alcance aproximado de 1 km (Riedel, 2004)
<b>Estabilidad ambiental</b>	Es considerado como estable en el medio en forma de aerosol, además de poder permanecer en estado de latencia por décadas en sus vectores (Reed <i>et al.</i> , 2014)
<b>Facilidad de obtención</b>	Actualmente es considerada como la bio-amenaza endémica de mayor relevancia del hemisferio occidental, mantenida por vectores (predominantemente del género <i>Aedes</i> , pero también se ha observado en <i>Culex</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Eretmapodites</i> , <i>Mansonia</i> y ocasionalmente <i>Rhipicephalus</i> ) como por sus reservorios ganado o roedores (Katz & Zilinskas, 2011; Elschner <i>et al.</i> , 2012; Dar <i>et al.</i> , 2013; Hartman <i>et al.</i> , 2014)
<b>Facilidad producción</b>	Se cree que es un virus que puede ser fácil y eficientemente propagado mediante un simple cultivo de celular in vitro (Bouloy & Flick, 2009; Pepin <i>et al.</i> , 2010)
<b>Transmisión entre personas</b>	No documentada (Rolin <i>et al.</i> , 2013; Al-Hamdan <i>et al.</i> , 2015; CDC, 2017)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Dado que algunos autores lo consideran un patógeno propicio para modificaciones genéticas como su capacidad de aerosolizar, se cree que este virus podría ser utilizado tanto para acciones bioterroristas o agro-terroristas (Dar <i>et al.</i> , 2013; Mandell & Flick, 2011; Reed <i>et al.</i> , 2014)
<b>Dificultad de percepción</b>	Usualmente se muestra de forma asintomática o bien inespecífica con características similares a la influenza (Sidwell & Smees, 2003; Al-Hamdan <i>et al.</i> , 2015)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	SIN DATOS
<b>Dosis letal 50</b>	En primates no humanos ( <i>Callithrix jacchus</i> ) como aerosol ha sido estimada en un valor aproximado de $3.5 \times 10^3$ PFU (Hartman <i>et al.</i> , 2014)
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	2 - 6 días aproximadamente (Antosia & Cahill, 2006; Goodrich, 2006; WHO, 2018)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	SIN DATOS
<b>Tratamiento conocido</b>	Dado que en humanos es considerada una enfermedad autolimitante, no ha sido de momento establecido un tratamiento específico. No obstante, en el 1-2% de los afectados puede progresar a una enfermedad severa, para la cual se acude a tratamientos de soporte. A la fecha no existe una vacuna licenciada para su uso (Pepin <i>et al.</i> , 2010; CDC, 2013; Reed <i>et al.</i> , 2014; WHO, 2018)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	SIN DATOS

## Referencias

- Al-Hamdan, N. A., Panackal, A. A., Al Bassam, T. H., Alrabea, A., Al Hazmi, M., Al Mazroa, Y., ... & Ksiazek, T. G. (2015). The risk of nosocomial transmission of Rift Valley fever. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(12), e0004314.
- Antosia, R. E., & Cahill, J. D. (Eds.). (2006). *Handbook of bioterrorism and disaster medicine*. Springer.
- Borio, L., Inglesby, T., Peters, C. J., Schmaljohn, A. L., Hughes, J. M., Jahrling, P. B., ... & Ascher, M. S. (2002). Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *Jama*, 287(18), 2391-2405.
- Bouloy, M., & Flick, R. (2009). Reverse genetics technology for Rift Valley fever virus: current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral research*, 84(2), 101-118.
- CDC (2013). <https://www.cdc.gov/vhf/rvf/treatment/index.html>
- CDC (2017). <https://www.cdc.gov/vhf/rvf/transmission/index.html>
- CIDRAP (Center for Infectious Diseases Research and Policy) (2012) <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/vhf>
- Dar, O., Hogarth, S., & McIntyre, S. (2013). Tempering the risk: Rift Valley fever and bioterrorism. *Tropical Medicine & International Health*, 18(8), 1036-1041.
- Elschner, M., Cutler, S., Butaye, P., & Weidmann, M. (Eds.). (2012). *BSL3 and BSL4 agents: epidemiology, microbiology and practical guidelines*. John Wiley & Sons.
- Goodrich, J. M. (2006). Viral Hemorrhagic Fevers: Differentiation of Natural Disease from Act of Bioterrorism. *Bioterrorism Preparedness: Medicine-Public Health-Policy*, 195-224.
- Guillemin, J. (2006). Scientists and the history of biological weapons: A brief historical overview of the development of biological weapons in the twentieth century. *EMBO reports*, 7(1S), S45-S49.
- Hartman, A. L., Powell, D. S., Bethel, L. M., Caroline, A. L., Schmid, R. J., Oury, T., & Reed, D. S. (2014). Aerosolized rift valley fever virus causes fatal encephalitis in african green monkeys and common marmosets. *Journal of virology*, 88(4), 2235-2245.
- Katz, R., & Zilinskas, R. A. (2011). *Encyclopedia of bioterrorism defense* (No. Ed. 2). Wiley-Blackwell.
- Mandell, R. B., & Flick, R. (2011). Rift Valley fever virus: a real bioterror threat. *Journal of Bioterrorism & Biodefense*, 2(2).
- Pepin, M., Bouloy, M., Bird, B. H., Kemp, A., & Paweska, J. (2010). Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Veterinary research*, 41(6), 61.
- Reed, D. S., Bethel, L. M., Powell, D. S., Caroline, A. L., & Hartman, A. L. (2014). Differences in aerosolization of Rift Valley fever virus resulting from choice of inhalation exposure chamber: implications for animal challenge studies. *Pathogens and disease*, 71(2), 227-233.
- Riedel, S. (2004). Biological warfare and bioterrorism: a historical review. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 17, No. 4, pp. 400-406). Taylor & Francis.
- Rolin, A. I., Berrang-Ford, L., & Kulkarni, M. A. (2013). The risk of Rift Valley fever virus introduction and establishment in the United States and European Union. *Emerging microbes & infections*, 2(12), e81.
- Sidwell, R. W., & Smee, D. F. (2003). Viruses of the Bunya-and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral research*, 57(1-2), 101-111.
- WHO (2018) <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>

**Tabla 11: Características relevantes sobre virus influenza aviar como un agente potencial para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	80 - 120 nm diámetro (Zubay, 2005)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Corea del Norte, Estados Unidos, Inglaterra, Rusia (Gordon, 2006)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Aunque a la fecha no se ha confirmado ningún caso documentado sobre su uso como un arma biológica la preocupación referente a esta posibilidad esta patente en el ambiente científico, que lo ve como una eventual posibilidad (sobre todo la cepa H5N1) (Madjid, 2003; Larkin, 2003; Kshitija & Sumalatha, 2014; Cohen & Malakoff, 2012; Wiwanitkit, 2015)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Diversos estudios concuerdan en que, si bien este virus usualmente es transmitido por contacto directo, también lo puede hacer mediante aerosoles, no solo en animales, sino también en seres humanos (Larkin, 2003; Tellier, 2006; Herfst <i>et al.</i> , 2012; Richard & Fouchier, 2015)
<b>Alcance de propagación</b>	SIN DATOS
<b>Estabilidad ambiental</b>	Experimentalmente se ha logrado determinar desde preparados de 2,4 a 3,6 ml de sangre de ratón infectada con el virus influenza cepa Puerto Rico 8 (P.R.8) que tanto la persistencia como la transmisibilidad de este virus está en relación con la humedad relativa del medio. Con una HR del 80% la persistencia del virus es de aproximadamente 1 hora, mientras que con 20% de HR es de 24 h (Hall, 2007; Lowen <i>et al.</i> , 2007; <i>Pandemic Influenza Preparedness Team</i> , 2011)
<b>Facilidad de obtención</b>	Actualmente Egipto es considerado como uno de los países con mayor endemismo de la enfermedad y si bien los reservorios naturales de este virus han sido considerados las aves y los cerdos, la gran mutabilidad en estos últimos ha llevado a saltos a otras especies de mamíferos, entre ellos el ser humano (Lev & Rager-Zisman, 2014)
<b>Facilidad producción</b>	SIN DATOS
<b>Transmisión entre personas</b>	A la fecha algunos autores defienden la posibilidad de que algunos casos humanos (principalmente desde las variantes H5N1 y H7N9) puedan haber sido consecuencia de una transmisión directa entre personas (Ungchusak <i>et al.</i> , 2005; Qi <i>et al.</i> , 2013; Zhang <i>et al.</i> , 2017)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Considerando estudios realizados en base a las dosis infectivas en humanos y recientemente en primates no humanos ( <i>Cynomolgus</i> , <i>macacos</i> ) pareciera que los aerosoles serían la ruta más efectiva de transmisión del virus (Zubay, 2005; Watanabe <i>et al.</i> , 2018)
<b>Dificultad de percepción</b>	En un comienzo es de difícil diagnóstico dada su similitud a los síntomas provocados por otras infecciones (Zubay, 2005)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	SIN DATOS
<b>Dosis letal 50</b>	SIN DATOS
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	2 - 9 días aproximadamente (Ungchusak <i>et al.</i> , 2005; Wang <i>et al.</i> , 2008)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	SIN DATOS
<b>Tratamiento conocido</b>	Dada la extendida resistencia a los adamantanos, y la inexistencia de vacunas efectivas, actualmente la base del tratamiento del H5N1 se enfoca en el uso de Zanamivir y Oseltamivir (Zubay, 2005; To <i>et al.</i> , 2012)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	SIN DATOS



## Referencias

- Cohen, J., & Malakoff, D. (2012). On second thought, flu papers get go-ahead.. *Science*, 336(6077), 19-20.
- Gordon Thomas (2006) North Korea weaponizing bird flu - Bio-warfare experts call it greatest threat al-Qaida could unleash', Joseph Farah's G2 Bulletin Top Story, London.
- Hall, C. B. (2007). The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 353-359.
- Herfst, S., Schrauwen, E. J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster, V. J., ... & Rimmelzwaan, G. F. (2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *science*, 336(6088), 1534-1541.
- Kshitija, I., & Sumalatha, P. (2014). Probable bioweapon: influenza type A virus-a short case report. *Journal of Bioterrorism and Biodefense*, 5(1).
- Larkin, M. (2003). Will influenza be the next bioweapon? *The Lancet Infectious Diseases*, 3(9), 533.
- Lev, O., & Rager-Zisman, B. (2014). Protecting public health in the age of emerging infections. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 16(11), 677-682.
- Lowen, A. C., Mubareka, S., Steel, J., & Palese, P. (2007). Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS pathogens*, 3(10), e151.
- Madjid, M., Lillibridge, S., Mirhaji, P., & Casscells, W. (2003). Influenza as a bioweapon. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(7), 345-346.
- Pandemic Influenza Preparedness Team (PIPT) (2011) Routes of Transmission of the Influenza Virus: Scientific Evidence Base Review.
- Qj, X., Qian, Y. H., Bao, C. J., Guo, X. L., Cui, L. B., Tang, F. Y., ... & Xu, K. (2013). Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation. *Bmj*, 347, f4752.
- Richard, M., & Fouchier, R. A. (2015). Influenza A virus transmission via respiratory aerosols or droplets as it relates to pandemic potential. *FEMS microbiology reviews*, 40(1), 68-85
- Tellier, R. (2006). Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerging infectious diseases*, 12(11), 1657.
- To, K. K., Ng, K. H., Que, T. L., Chan, J. M., Tsang, K. Y., Tsang, A. K., ... & Yuen, K. Y. (2012). Avian influenza A H5N1 virus: a continuous threat to humans. *Emerging microbes & infections*, 1(9), e25.
- Ungchusak, K., Auewarakul, P., Dowell, S. F., Kitphati, R., Auwanit, W., Puthavathana, P., ... & Zaki, S. R. (2005). Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*, 352(4), 333-340.
- Wang, H., Feng, Z., Shu, Y., Yu, H., Zhou, L., Zu, R., ... & Wang, H. (2008). Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *The Lancet*, 371(9622), 1427-1434.
- Watanabe, T., Iwatsuki-Horimoto, K., Kiso, M., Nakajima, N., Takahashi, K., da Silva Lopes, T. J., ... & Kawaoka, Y. (2018). Experimental infection of Cynomolgus Macaques with highly pathogenic H5N1 influenza virus through the aerosol route. *Scientific reports*, 8(1), 4801.
- Wiwanitkit V (2015) New Atypical Influenza: Possible Trend for Bioterrorism. *J Bioterror Biodef* 6: e119. doi: 10.4172/2157-2526.1000e119
- Zhang, Z. H., Meng, L. S., Kong, D. H., Liu, J., Li, S. Z., Zhou, C., ... & Wu, J. J. (2017). A Suspected Person-to-person Transmission of Avian Influenza A (H7N9) Case in Ward. *Chinese medical journal*, 130(10), 1255.
- Zubay, G. L. (2005). *Agents of bioterrorism: pathogens and their weaponization*. Columbia University Press.

**Tabla 12: Características relevantes sobre virus SARS/MERS como agentes potenciales para su uso bioterrorista.**

Parámetros	Evaluación
<b>Tamaño</b>	SARS: 80 - 140 nm diámetro, MERS: 118-136 nm diámetro (Cheng <i>et al.</i> , 2007)
<b>Estudio como arma biológica</b>	Aunque no existen documentos oficiales, diversos autores postulan que tanto el virus SARS como MERS podría haber sido generados artificialmente en un laboratorio, bajo requerimientos de armas biológicas por parte de ciertos gobiernos mediante ingeniería genética (Ho, 2003; Wimmer <i>et al.</i> , 2009)
<b>Uso comprobado como arma biológica</b>	Actualmente ambos virus son considerados como potenciales armas biológicas (Du <i>et al.</i> , 2016)
<b>Posibilidad de aerosolizar</b>	Pese a que a la fecha las rutas de transmisión de estos virus no son del todo claras, algunos estudios sugieren que los brotes hospitalarios ocurridos habrían sido consecuencia de transmisión mediante aerosoles de SARS y MERS (Yu <i>et al.</i> , 2004; Booth <i>et al.</i> , 2005; CDC, 2015; Xiao <i>et al.</i> , 2018)
<b>Alcance de propagación</b>	SIN DATOS
<b>Estabilidad ambiental</b>	En sus formas de aerosol experimentalmente el MERS se ha mostrado viable y muy estable a temperaturas de 20°C y humedades relativas de 40% por aproximadamente 48 hrs, mientras que se ha reportado que SARS puede permanecer estable alrededor de 5 días a temperaturas entre 22 - 25°C y humedades relativas de 40% - 50% (Chan <i>et al.</i> , 2011; Van Doremalen <i>et al.</i> , 2013)
<b>Facilidad de obtención</b>	Aunque tanto para SARS como para MERS han sido reportados diversos huéspedes, estos han resultado ser en su mayoría incidentales (como civetas y camellos dromedarios respectivamente). Actualmente los murciélagos son considerados el reservorio principal de ambos virus (de Witt <i>et al.</i> , 2016; Gao <i>et al.</i> , 2016; Arabi <i>et al.</i> , 2017)
<b>Facilidad producción</b>	De momento no se conoce ningún sistema de cultivo que permita la replicación del virus SARS proveniente del murciélago, un grupo de investigadores ha logrado sintetizar a la fecha el más grande genoma infeccioso de este virus (Wimmer <i>et al.</i> , 2009)
<b>Transmisión entre personas</b>	Ha sido descritos para ambos transmisión del tipo nosocomial, mediante gotas o contacto directo, aunque se cree también podría generarse mediante aerosoles respiratorios de diferentes tamaños a corto alcance (Wong <i>et al.</i> , 2004; Booth <i>et al.</i> , 2005; de Witt <i>et al.</i> , 2016; Xiao <i>et al.</i> , 2018)
<b>Forma de contagio bioterrorista</b>	Se cree que SARS como un medio para el bioterrorismo podría ser eventualmente utilizado de tres formas: infectándose a sí mismos actuando como super diseminadores, infectando comida o agua, diseminar el agente mediante aerosoles (Zubay, 2005)
<b>Dificultad de percepción</b>	Los pacientes afectados por estos virus usualmente presentan síntomas similares a influenza o una neumonía aguda (Gao <i>et al.</i> , 2016)
<b>Dosis infectiva mínima</b>	Desconocida (PHAOC, 2011)
<b>Dosis letal 50</b>	SIN DATOS
<b>Dosis infectiva 50</b>	SIN DATOS
<b>Periodo de incubación</b>	Para ambos se encuentra entre los 2 - 14 días (Hui <i>et al.</i> , 2014; Arabi <i>et al.</i> , 2017)
<b>Letalidad sin tratamiento</b>	SIN DATOS
<b>Tratamiento conocido</b>	De momento no existe vacuna contra SARS ni MERS y los tratamientos solo se basan en terapias de soporte (Cheng <i>et al.</i> , 2013; Arabi <i>et al.</i> , 2017)
<b>Letalidad con tratamiento</b>	Pese a tener presentaciones similares, se han descrito mortalidades asociadas mucho mayores para MERS (35%) (WHO, 2018) que para SARS (15%) (CIDRAP, 2003)

## Referencias

- Arabi, Y. M., Balkhy, H. H., Hayden, F. G., Bouchama, A., Luke, T., Baillie, J. K., ... & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2017). Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(6), 584-594.
- Booth, T. F., Kournikakis, B., Bastien, N., Ho, J., Kobasa, D., Stadnyk, L., ... & Mederski, B. (2005). Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *The Journal of infectious diseases*, 191(9), 1472-1477.
- Center for Infectious Diseases Research and Policy (CIDRAP) (2003) <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2003/05/estimates-sars-death-rates-revised-upward>
- CDC (2015) <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/transmission.html>
- Chan, K. H., Peiris, J. S., Lam, S. Y., Poon, L. L. M., Yuen, K. Y., & Seto, W. H. (2011). The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS coronavirus. *Advances in virology*, 2011.
- Cheng, V. C., Lau, S. K., Woo, P. C., & Yuen, K. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical microbiology reviews*, 20(4), 660-694.
- Cheng, V. C., Chan, J. F., To, K. K., & Yuen, K. Y. (2013). Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral research*, 100(2), 407-419.
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523.
- Du, L., Tai, W., Zhou, Y., & Jiang, S. (2016). Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert review of vaccines*, 15(9), 1123-1134.
- Gao, H., Yao, H., Yang, S., & Li, L. (2016). From SARS to MERS: evidence and speculation. *Frontiers of medicine*, 10(4), 377-382.
- Ho, Mae-Wan. (2003) Bio-Terrorism & SARS. <http://www.i-sis.org.uk/BioTerrorismAndSARS.php>
- Hui, D. S., Memish, Z. A., & Zumla, A. (2014). Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine*, 20(3), 233-241.
- Public Health Agency of Canada (PHAC) (2011). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/severe-acute-respiratory-syndrome-sars-associated-coronavirus.html>
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., & Munster, V. J. (2013). Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Eurosurveillance*, 18(38), 20590.
- Wimmer, E., Mueller, S., Tumpey, T. M., & Taubenberger, J. K. (2009). Synthetic viruses: a new opportunity to understand and prevent viral disease. *Nature biotechnology*, 27(12), 1163.
- Wong, T. W., Lee, C. K., Tam, W., Lau, J. T. F., Yu, T. S., Lui, S. F., ... & Parashar, U. D. (2004). Cluster of SARS among medical students exposed to single patient, Hong Kong. *Emerging infectious diseases*, 10(2), 269.
- WHO (2018) [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- Xiao, S., Li, Y., Sung, M., Wei, J., & Yang, Z. (2018). A study of the probable transmission routes of MERS-CoV during the first hospital outbreak in the Republic of Korea. *Indoor air*, 28(1), 51-63.
- Yu, I. T., Li, Y., Wong, T. W., Tam, W., Chan, A. T., Lee, J. H., ... & Ho, T. (2004). Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *New England Journal of Medicine*, 350(17), 1731-1739.
- Zubay, G. L. (2005). *Agents of bioterrorism: pathogens and their weaponization*. Columbia University Press.

## DISCUSIÓN

Si bien el bioterrorismo por muchos años fue considerado prácticamente un mito, dentro de las últimas décadas el interés en este tópico ha ido en constante aumento, desarrollándose nuevos estudios, como también planes de prevención y respuesta frente a eventuales ataques. Todo ello a consecuencia de los eventos acontecidos el 9 de octubre del 2001 en Estados Unidos, los que implicaron el uso de *Bacillus anthracis*.

Ciertamente existe preocupación al respecto, y por ello diversos organismos internacionales mantienen continua vigilancia sobre todos aquellos patógenos que tendrían características que los harían potenciales candidatos para su uso como armas biológicas. Entre los candidatos de atención prioritaria se encuentran los agentes zoonóticos y los patógenos emergentes y re-emergentes. (Rabinowitz *et al.*, 2006; Pal *et al.*, 2017). Además, con las continuas mejores técnicas en biología molecular se ha acrecentado la intranquilidad en el ámbito científico referente al riesgo que conllevaría un aprovechamiento eventual de la ingeniería genética por parte del bioterrorismo (Van Aken & Hammond, 2003). Un ejemplo real que respalda estos temores lo tenemos en el caso de Yoshihiro Kawaoka, quien creó artificialmente y mantuvo una cepa alterada de la gripe H5N1 resistente a la acción del sistema inmune en un laboratorio de nivel de bioseguridad 2 (BSL-2 en inglés) en 2012 para estudios de los virus encaminados al desarrollo de futuras vacunas (Sánchez, 2018).

Por otro lado, fuera del entorno gubernamental y científico, el bioterrorismo, o más concretamente la amenaza bioterrorista, ha tenido un fuerte impacto mediático, sembrando en la sociedad fuertes miedos y hasta superstición al respecto, alimentada indirectamente por casos de brotes epidémicos extensos de enfermedades debidas a virus hemorrágicos (por ejemplo, Ébola), pero en su momento también el SARS.

Entre las principales consideraciones de diversos estudios recientes sobre armas biológicas, están las referencias a la facilidad que presentaría el desarrollo de las armas biológicas sobre otras opciones bélicas, en teoría, por una mayor facilidad de obtención de los conocimientos necesarios desde la literatura científica publicada. También jugaría a favor de su uso potencial las ventajas asociadas a su producción, aludiendo directamente a menores costes (Siegrist, 2005; Simon, 2011; Koppe, 2013).

No obstante, la mayoría de estos ahondan solamente en el uso de las esporas de ántrax, no dejando en claro si las afirmaciones anteriores serían del todo equivalentes para otros agentes, particularmente los de naturaleza vírica.

Considerando lo anterior, es evidente que sería interesante disponer de información sistemática y organizada referente a otros de los patógenos presentes en las categorías y por sobre todo tener presente que muchas y más relevantes características deben ser consideradas en el momento de evaluar a un agente como un potencial agente bioterrorista. Si hipotéticamente asumiéramos el papel de un bioterrorista, las siguientes características jugarían un rol fundamental a la hora de tomar la decisión sobre que o cuales patógenos escoger, para ser propagados y finalmente utilizados para un eventual ataque.

### **1.- Facilidad de obtención del agente:**

La problemática primordial a la hora de marcar el desarrollo/uso de un patógeno como arma bioterrorista, es evaluar la factibilidad/facilidad de su obtención (Groseth *et al.*, 2005).

Aunque se podría pensar que aquellos con más fuentes potenciales serían, evidentemente, mejores candidatos, es necesario el considerar que muchos de los agentes más peligrosos se encuentran actualmente categorizados y por ende identificados, lo que supone fuertes niveles de resguardo en instituciones oficialmente reconocidas (en su mayoría en el interior de instalaciones de alta o máxima bio-contención, BSL3 y BSL4 en inglés respectivamente) lo que limita su movimiento y sustracción. Sin embargo, en estas instalaciones también se dan errores que podrían ser aprovechados: incidentes de bioseguridad ocurridos en los laboratorios del CDC (Weiss *et al.*, 2015).

Por otro lado, aunque la obtención de un agente directamente desde un evento de brote no ha tenido los resultados esperados en el pasado, como lo evidenciado con el intento de obtener Ébola durante un brote en Zaire en 1995 por parte del culto japonés de Aum Shinriyo (Kaplan, 2000), la posibilidad de un eventual éxito no es descartable sobre todo considerando que las oportunidades han estado y seguirán estando presentes, como pudo ocurrir con el robo no intencionado de muestras de sangre con Ébola en un taxi en Guinea (The Guardian, 2014).

El método mayormente viable sería la captura y posterior aislamiento de los agentes desde reservorios naturales conocidos; bastaría tener conocimiento de la distribución de estos y conocer el nivel de endemismo en la zona, y disponer de la tecnología y conocimientos básicos para dicho aislamiento.

## **2.- Facilidad de producción y dispersión:**

También al momento de idear un eventual ataque, resultan relevantes los costes asociados a la producción de estos agentes. Diversos autores afirman que su producción económicamente sería mucho más rentable frente a otros tipos de armamentos (Schmid & Kaufmann, 2002; Jonczyk-Matysiak *et al.*, 2014), estimando de forma general, que los costes asociados al desarrollo de este tipo de arsenal sería del orden de 10.000 a 100.000 dólares, haciendo esta tecnología sea altamente asequible a todos aquellos grupos con interés y recursos necesarios (Dublely & Woodford, 2002).

Entre producción y dispersión, el problema mayor para culminar los propósitos bioterroristas se encuentra en la dispersión. Y el factor limitante, también, pues la eficacia de las armas biológicas dependerá mucho de la diseminación inicial en la población u objetivo en particular.

Si bien las rutas de exposición pueden ciertamente ser variadas, de todas ellas, aquella que presenta mayor riesgo para la población, dada la extensa superficie de intercambio, es la ruta respiratoria (Pal *et al.*, 2017).

Bajo este contexto, los aerosoles jugarían un rol muy importante brindando al bioterrorismo un mecanismo de diseminación eventualmente imperceptible, y sobre todo otorgándoles la posibilidad de ampliar su cobertura de acción. Sin embargo, todo esto a desmedro de una posible falta de control total sobre el aerosol liberado, a consecuencia de factores externos como pueden ser el viento, la lluvia o la insolación con su componente de radiación ultravioleta, (Arun Kumar *et al.*, 2011) los cuales son bastante impredecibles y menos aún controlables. Por otro lado, a la fecha el único evento registrado en el cual un aerosol de índole biológico se ha visto implicado, ocurrió en 1979 durante una liberación accidental de esporas de *Bacillus anthracis* en la base militar soviética de Sverdlovsk, causando al menos 68 muertes (Levin & Valadares, 2003; Coagliti *et al.*, 2016).

Por ello, es bastante posible que los bioterroristas consideren un ataque al aire libre como peligroso para su operación o inclusive para ellos mismos. Sería mucho más seguro y por sobre todo controlado, el utilizar agentes con conocida estabilidad ambiental en ambientes cerrados/aislados, donde la efectividad de su uso pueda verse potenciada. (Srikanth *et al.*, 2008; Pal *et al.*, 2017), algo similar al uso del gas sarín por el culto de Aum Shinrikyo en el metro de Tokio en marzo de 1995 (Roffey *et al.*, 2002; Barras & Greub, 2014).

### **3.- Transmisión entre personas:**

Dentro de los agentes seleccionados para esta revisión existen patógenos que efectivamente presentan una comprobada transmisión entre las personas, pero no todos los agentes zoonóticos evaluados como potenciales armas biológicas en forma de aerosoles, cumplen este criterio. En algunos de ellos, aún solo existen teorías de una posible transmisión entre personas mediante esta ruta como son el caso del Ébola y Marburg, o SARS, o directamente ésta aún es desconocida o sencillamente no documentada como con el ántrax, tularemia, fiebre del valle del Rift, virus Nipah, y MERS.

Es importante además señalar que las consecuencias de los actos bioterroristas ciertamente pueden ser variables y no necesariamente en todas las ocasiones fatales. Muchas veces los objetivos reales de estas organizaciones radican simplemente en producir incapacidad temporal de las víctimas, dejando de lado el desatar una gran mortandad.

### **4.- Dificultad de detección/diagnóstico:**

Para un bioterrorista, el no generar sospechas previas, durante y en algunos casos posteriores a un ataque resulta fundamental. Por este motivo, sería prioritario el utilizar agentes que resultasen de difícil detección/identificación (Flynn, 2002).

El primer reto por enfrentar son las propias víctimas potenciales. En ellas, los agentes idealmente no deberían ser detectados para dar el tiempo adecuado a una mayor dispersión entre otros individuos o directamente permitir la correcta incubación de estos. Bajo este contexto, el uso de patógenos en aerosoles sería una buena opción sobre otras como por ejemplo compuestos liofilizados, ya que aquellos no presentan olor ni sabor perceptibles (Pal *et al.*, 2017) y tampoco supondrían una eventual detección visual por parte del objetivo.

Por otro lado, muchos de los agentes de lista presentan sintomatología inicial inespecífica, lo cual sumado a periodos de incubación en algunos casos relativamente largos (ejemplo: ántrax y virus Nipah de hasta 45 días) podrían conllevar a un retraso en la identificación de los cuadros.

Si bien para la mayoría de los agentes de las listas existen pruebas diagnósticas, estas no están necesariamente muy disponibles y no están exentas de inconvenientes. Muchas toman tiempo, no presentan óptimas sensibilidades ni especificidades y no sirven para múltiples agentes (Fan *et al.*, 2006).

## **5.- Ausencia/Escasez de contramedidas**

Aunque el bioterrorismo ha estado en el escaparate mediático desde solo algunos años, el uso de armas tanto biológicas como químicas, ya era tema de preocupación para diferentes gobiernos y organizaciones desde no mucho después del fin de la Primera Guerra Mundial.

En los años siguientes a la Primera Guerra Mundial fueron desarrollándose una serie de medidas fueron desarrollándose con el propósito de “regular” aspectos referentes al uso de armamento biológico. Uno de los ejemplos más conocidos corresponde al denominado *Protocolo de Ginebra* (1925) que prohibió el uso gases asfixiantes venenosos u otros, así como métodos bacteriológicos de guerra, pero no su producción (Cenciarelli *et al.*, 2013). Por ello, muchos estados siguieron desarrollando programas armamentísticos en clandestinidad.

La Convención de Armas Biológicas (1972) corrigió esto, pero al igual que el caso anterior esta herramienta no es definitiva y presenta fallos. Así, no proporcionó directrices de control de su cumplimiento y si bien prohibió el uso y desarrollo de este tipo de armas solo lo hizo para cantidades que no tienen justificación para fines profilácticos (Riedel, 2004).

Aproximadamente 30 años más tarde, como consecuencia del Amerithrax, el Gobierno Federal de los EEUU con el soporte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) dictaron la Ley de Bioterrorismo en 2003. No obstante, esta ley se centra en aspectos comerciales de importación y requerimientos para los países que exportan productos de consumo humano y animal a dicho país. Por su parte, la CDC si bien dispone de una Guía de orientación para la protección de edificios de ataques químicos, biológicos en el aire o radiológicos, solo tiene dos planes específicos contra patógenos de la lista bioterrorista: ántrax y viruela (CDC, 2017-a).

Finalmente, muchos de los agentes presentes en las listas del CDC, (sobre todo aquellos pertenecientes a la lista C) además de ser considerados emergentes son patógenos virales que inherentemente pueden eventualmente presentar variaciones genéticas que hace imposible anticiparse al desarrollo de tratamientos o medidas acordes a estos cambios.



## CONCLUSIÓN

En definitiva, del estudio de los patógenos zoonóticos de la lista de potenciales agentes bioterroristas según la CDC, se concluye que no existe un agente que cumpla todos los requisitos que lo hagan un prototipo ideal de uso bioterrorista. Sin embargo, en función del objetivo a alcanzar, algunos sí podrían ser utilizados por alguna organización para generar pánico, alteraciones en el sistema de salud pública o de comercio internacional.

A la vista de los parámetros críticos estudiados, se concluye que probablemente la facilidad de producción como de dispersión y la facilidad inicial de obtención, serían los parámetros más importantes en el uso de estos patógenos como potenciales armas bioterroristas, siendo menos relevantes la transmisión entre personas, la dificultad de diagnóstico y la ausencia o escasez de contramedidas.

Pese a ser una amenaza posible, esta no parece probable a la fecha presente, pues aún parecen existir barreras técnicas en los procesos de producción y dispersión (que implican ingeniería y tecnología, pero también la propia persistencia microbiana) que han evitado su uso incluso a pequeña escala.

## REFERENCIAS

- Arabi, Y. M., Balkhy, H. H., Hayden, F. G., Bouchama, A., Luke, T., Baillie, J. K., ... & Nguyen-Van-Tam, J. S. (2017). Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, **376**(6), 584-594.
- Arun Kumar R, Nishanth T, Ravi Teja Y, Sathish Kumar D (2011) Biothreats - Bacterial Warfare Agents. *J Bioterr Biodef* **2**:112.
- Banerjee, D., Chakraborty, B., & Chakraborty, B. (2017). Anthrax: Where margins are merging between emerging threats and bioterrorism. *Indian journal of dermatology*, **62**(5), 456.
- Barras, V., & Greub, G. (2014). History of biological warfare and bioterrorism. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**(6), 497-502.
- Booth, T. F., Kournikakis, B., Bastien, N., Ho, J., Kobasa, D., Stadnyk, L., ... & Mederski, B. (2005). Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *The Journal of infectious diseases*, **191**(9), 1472-1477.
- Borio, L., Inglesby, T., Peters, C. J., Schmaljohn, A. L., Hughes, J. M., Jahrling, P. B., ... & Ascher, M. S. (2002). Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *Jama*, **287**(18), 2391-2405.
- Botarelli, E. (2001). Turalemia: una zoonosi da non dimenticare, *Annali della Facoltà di Medicina veterinaria (Università degli Studi di Parma)* XXI
- Bouloy, M., & Flick, R. (2009). Reverse genetics technology for Rift Valley fever virus: current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral research*, **84**(2), 101-118.
- Broaddus, V. C., Mason, R. C., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Murray, J. F., ... & Gotway, M. (2015). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Bronze, M. S., Huycke, M. M., Machado, L. J., Voskuhl, G. W., & Greenfield, R. A. (2002). Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. *The American journal of the medical sciences*, **323**(6), 316-325.
- Cage K. L., & Beard C. B. (2017). *Infectious Diseases (Fourth Edition)* (pp 1078-1084). Elsevier
- Carus, W. S. (2015). The history of biological weapons use: what we know and what we don't. *Health security*, **13**(4), 219-255.
- CDC (2012). <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hanta/airborne-transmission.html>
- CDC (2014). <https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html>

- CDC (2017-a). <https://emergency.cdc.gov/bioterrorism/prep.asp>
- CDC (2017-b). <https://www.cdc.gov/vhf/rvf/transmission/index.html>
- Cenciarelli, O., Rea, S., Carestia, M., D'Amico, F., Malizia, A., Bellecci, C., ... & Fiorito, R. (2013). Biological Weapons and Bio-Terrorism: a review of History and Biological Agents. *International Journal of Intelligent Defense support systems*, **6**(2), 111-129.
- Chadha, M. S., Comer, J. A., Lowe, L., Rota, P. A., Rollin, P. E., Bellini, W. J., ... & Mishra, A. C. (2006). Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerging Infectious Diseases*, **12**(2), 235.
- Chan, K. H., Peiris, J. S., Lam, S. Y., Poon, L. L. M., Yuen, K. Y., & Seto, W. H. (2011). The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS coronavirus. *Advances in virology*, **2011**.
- CIDRAP (Center for Infectious Diseases Research and Policy) (2013). <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/plague>
- Ciottone, G. R., Biddinger, P. D., Darling, R. G., Fares, S., Keim, M. E., & Molloy, M. S. (Eds.). (2015). *Ciottone's Disaster Medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Clark, W. R. (2008). *Bracing for Armageddon?: The Science and Politics of Bioterrorism in America*. OUP USA.
- Cogliati S., Costa J.G., Ayala F.R., Donato V., & Grau R. (2016). Bacterial Spores and its Relatives as Agents of Mass Destruction. *J Bioterror Biodef* **7**: 141. doi: 10.4172/2157-2526.1000141
- Cote, C. K., Chabot, D. J., Scorpio, A., Blank, T. E., Day, W. A., Welkos, S. L., & Bozue, J. A. (2006). *Bacillus anthracis: agent of bioterror and disease*. En: *Microorganisms and Bioterrorism* (pp. 83-120). Springer, Boston, MA.
- Cunha, B. A. (2002). Anthrax, tularemia, plague, Ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clinical microbiology and infection*, **8**(8), 489-503.
- Dennis, D. T., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & Lillibridge, S. R. (2001). Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*, **285**(21), 2763-2773.
- Dudley, J. P., & Woodford, M. H. (2002). Bioweapons, Biodiversity, and Ecocide: Potential Effects of Biological Weapons on Biological Diversity: Bioweapon disease outbreaks could cause the extinction of endangered wildlife species, the erosion of genetic diversity in domesticated plants and animals, the destruction of traditional human livelihoods, and the extirpation of indigenous cultures. *AIBS Bulletin*, **52**(7), 583-592.
- Eitzen, E.M. (1997). Use of biological weapons. In Zajtchuk, R. & Bellamy, R.F. (Eds.), *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Office of the Surgeon General. U.S. Department of the Army, Washington. D.C., pp. 437-450.

- Elschner, M., Cutler, S., Butaye, P., & Weidmann, M. (Eds.). (2012). BSL3 and BSL4 agents: epidemiology, microbiology and practical guidelines. John Wiley & Sons.
- Fan, J., Kraft, A. J., & Henrickson, K. J. (2006). Current methods for the rapid diagnosis of bioterrorism-related infectious agents. *Pediatric Clinics*, **53**(5), 817-842.
- Feldmann, H., Czub, M., Jones, S., Dick, D., Garbutt, M., Grolla, A., & Artsob, H. (2002). Emerging and re-emerging infectious diseases. *Medical microbiology and immunology*, **191**(2), 63-74.
- Flynn SE. (2002) America the vulnerable. *Foreign Aff* **81**.  
[www.foreignaffairs.org/20020101faessay6557/stephen-e-flynn/america-the-vulnerable](http://www.foreignaffairs.org/20020101faessay6557/stephen-e-flynn/america-the-vulnerable).
- 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.
- Friend, M. (2006). Disease emergence and resurgence: the wildlife-human connection. Chapter 6: Biowarfare, Bioterrorism, and Animal Diseases as Bioweapons (pp. 234-265). *Other Publications in Wildlife Management*, 21.
- Frischknecht, F. (2003). The history of biological warfare: Human experimentation, modern nightmares and lone madmen in the twentieth century. *EMBO reports*, **4**(6S), S47-S52.
- Gao, H., Yao, H., Yang, S., & Li, L. (2016). From SARS to MERS: evidence and speculation. *Frontiers of medicine*, **10** (4), 377-382.
- Gibb, R., Moses, L. M., Redding, D. W., & Jones, K. E. (2017). Understanding the cryptic nature of Lassa fever in West Africa. *Pathogens and global health*, **111**(6), 276-288.
- Gluck, A. (2011). Potential Uses of the Hantavirus as a Biological Weapon.  
<https://securitystudiesonline.wordpress.com/2011/08/11/potential-uses-of-the-hantavirus-as-a-biological-weapon/>
- Gordon Thomas (2006) North Korea weaponizing bird flu - Bio-warfare experts call it greatest threat al-Qaida could unleash', Joseph Farah's G2 Bulletin Top Story, London.
- Groseth, A., Jones, S., Artsob, H., & Feldmann, H. (2005). Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. In *Bioterrorism and infectious agents: A new dilemma for the 21st century* (pp. 169-191). Springer, Boston, MA.
- Guillemin, J. (2006). Scientists and the history of biological weapons: A brief historical overview of the development of biological weapons in the twentieth century. *EMBO reports*, **7**(1S), S45-S49.
- Gunaratne, N. D. (2015). The Ebola Virus and the Threat of Bioterrorism. *Fletcher Forum of World Affairs.*, **39**, 63.

- Hartman, A. L., Powell, D. S., Bethel, L. M., Caroline, A. L., Schmid, R. J., Oury, T., & Reed, D. S. (2014). Aerosolized rift valley fever virus causes fatal encephalitis in African green monkeys and common marmosets. *Journal of virology*, **88**(4), 2235-2245.
- Henchal, E. A., & Ludwig, G. V. (2005). Requirements for Biological Threat Identification Systems. In *Biological Weapons Defense* (pp. 509-523). Humana Press.
- Herfst, S., Schrauwen, E. J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster, V. J., ... & Rimmelzwaan, G. F. (2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, **336** (6088), 1534-1541.
- Jiang, W., Wang, P. Z., Yu, H. T., Zhang, Y., Zhao, K., Du, H., & Bai, X. F. (2014). Development of a SYBR Green I based one-step real-time PCR assay for the detection of Hantaan virus. *Journal of virological methods*, **196**, 145-151.
- Jończyk-Matysiak, E., Kłak, M., Weber-Dąbrowska, B., Borysowski, J., & Górski, A. (2014). Possible use of bacteriophages active against *Bacillus anthracis* and other *B. cereus* group members in the face of a bioterrorism threat. *BioMed research international*, 2014.
- Johnson, E., Jaax, N., White, J., & Jahrling, P. (1995). Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *International journal of experimental pathology*, **76**(4), 227.
- Kaplan, D. (2000). Aum Shinrikyo. In: Tucker, J. (ed.), *Toxic Terror: Assessing Terrorist Use of Chemical and Biological Weapons*. MIT Press, Cambridge, mass., pp. 207–226.
- Kool, J. L., & Weinstein, R. A. (2005). Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clinical Infectious Diseases*, **40**(8), 1166-1172.
- Koppe Grisolia, C. (2013). Bioterrorismo e a facilidade de acesso à biotecnologia e seus insumos. *Revista Bioética*, **21**(2).
- Lam, S. K. (2003). Nipah virus—a potential agent of bioterrorism?. *Antiviral research*, **57**(1-2), 113-119.
- Lane, H. C., & Fauci A. S. (2016) Capítulo 261e: Bioterrorismo microbiano. Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., & Longo, D. L. et all. En *Harrison Principios de Medicina Interna*, 19a edición (pp 1-18). España. McGraw-Hill Interamericana.
- Lane, H. C., La Montagne, J., & Fauci, A. S. (2001). Bioterrorism: a clear and present danger. *Nature medicine*, **7**(12), 1271.
- LeClaire, R. D., & Pitt, M. L. M. (2005). Biological weapons defense. In *Biological Weapons Defense* (pp. 41-61). Humana Press.
- Lev, O., & Rager-Zisman, B. (2014). Protecting public health in the age of emerging infections. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, **16**(11), 677-682.

- Levin, D. B., & Valadares de Amorim, G. (2003). Potential for aerosol dissemination of biological weapons: lessons from biological control of insects. *Biosecurity and bioterrorism: Biodefense strategy, practice, and science*, **1**(1), 37-42.
- Madad, S. S. (2014). Bioterrorism: an emerging global health threat. *Journal of Bioterrorism & Biodefense*, **5**(1) 129.
- Madjid, M., Lillibridge, S., Mirhaji, P., & Casscells, W. (2003). Influenza as a bioweapon. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **96**(7), 345-346.
- Martinez, V. P., Bellomo, C., San Juan, J., Pinna, D., Forlenza, R., Elder, M., & Padula, P. J. (2005). Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Emerging Infectious Diseases*, **11**(12), 1848–1853.
- Martinez-Valdebenito, C., Calvo, M., Vial, C., Mansilla, R., Marco, C., & Palma, R. E. (2014). Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes Hantavirus. Southern Chile, 2011. *Emerging Infectious Diseases*. **20**(10):1637-1644.
- Masthan K.M.K, Shanmugan K.T, Aravindha Babu N and Tathagata Bhattacharjee. (2012) Virus as a biological-weapon. *International Research Journal of Microbiology (IRJM)*
- Misra, V. C., Mukesh, S., & Thakur, V. (1995). Glanders: An appraisal and its control in India. *Indian Vet Med J*, **19**, 87-98.
- Noah, D. L., Noah, D. L., & Crowder, H. R. (2002). Biological terrorism against animals and humans: a brief review and primer for action. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **221**(1), 40-43.
- Nyakarahuka, L., Kankya, C., Krøntveit, R., Mayer, B., Mwiine, F. N., Lutwama, J., & Skjerve, E. (2016). How severe and prevalent are Ebola and Marburg viruses? A systematic review and meta-analysis of the case fatality rates and seroprevalence. *BMC infectious diseases*, **16**(1), 708.
- Ogbu, O., Ajuluchukwu, E., & Uneke, C. J. (2007). Lassa fever in West African sub-region: an overview. *Journal of vector borne diseases*, **44**(1), 1.
- OIE (2010). Nipah and Hendra virus diseases. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Chapter 2.9.6
- Oyston, P. C., Sjöstedt, A., & Titball, R. W. (2004). Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nature Reviews Microbiology*, **2**(12), 967.
- Osterholm, M. T., Moore, K. A., Kelley, N. S., Brosseau, L. M., Wong, G., Murphy, F. A., ... & Kapetshi, J. (2015). Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know. *MBio*, **6**(2).
- Pal, M., Tsegaye, M., Girzaw, F., Bedada, H., Godishala, V., & Kandi, V. (2017). An overview on biological weapons and bioterrorism. *Am J Biomed Res*, **5**, 24-34.

- Pandemic Influenza Preparedness Team (PIPT) (2011) Routes of Transmission of the Influenza Virus: Scientific Evidence Base Review.
- Pepin, M., Bouloy, M., Bird, B. H., Kemp, A., & Paweska, J. (2010). Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Veterinary research*, **41**(6), 61.
- Peters, C. J. (2002). The Role of Antivirals in Responding to Biological Threats. *Biological Threats and Terrorism*, 119-130.
- Pigott, D. C. (2005). Hemorrhagic fever viruses. *Critical care clinics*, **21**(4), 765-783.
- Pottage, T., Goode, E., Wyke, S., & Bennett, A. M. (2014). Responding to biological incidents—What are the current issues in remediation of the contaminated environment?. *Environment international*, **72**, 133-139.
- Public Health Agency of Canada (PHAOC) (2010) <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/hantavirus.html>
- Public Health Agency of Canada (PHAOC) (2011). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/severe-acute-respiratory-syndrome-sars-associated-coronavirus.html>
- Public Health Agency of Canada (PHAOC) (2012). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/nipah-virus.html>
- Rabinowitz, P., Gordon, Z., Chudnov, D., Wilcox, M., Odofin, L., Liu, A., & Dein, J. (2006). Animals as sentinels of bioterrorism agents. *Emerging Infectious Diseases*, **12**(4), 647.
- Reed, C., Lin, K., Wilhelmsen, C., Friedrich, B., Nalca, A., Keeney, A., ... & Smith, D. R. (2013). Aerosol exposure to Rift Valley fever virus causes earlier and more severe neuropathology in the murine model, which has important implications for therapeutic development. *PLoS neglected tropical diseases*, **7**(4), e2156.
- Reed, D. S., Bethel, L. M., Powell, D. S., Caroline, A. L., & Hartman, A. L. (2014). Differences in aerosolization of Rift Valley fever virus resulting from choice of inhalation exposure chamber: implications for animal challenge studies. *Pathogens and disease*, **71**(2), 227-233.
- Riedel, S. (2004, October). Biological warfare and bioterrorism: a historical review. In Baylor University Medical Center Proceedings (Vol. 17, No. 4, pp. 400-406). Taylor & Francis.
- Richard, M., & Fouchier, R. A. (2015). Influenza A virus transmission via respiratory aerosols or droplets as it relates to pandemic potential. *FEMS microbiology reviews*, **40**(1), 68-85

- Roffey, R., Lantorp, K., Tegnell, A., & Elgh, F. (2002). Biological weapons and bioterrorism preparedness: importance of public-health awareness and international cooperation. *Clinical Microbiology and Infection*, **8**(8), 522-528.
- Rose LJ, Donlan R, Banerjee SN, Arduino, MJ. (2003). Survival of *Yersinia pestis* on environmental surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* **69**, 2166-2171.
- Ryan JR, Glarum JF (2016) Biosecurity and bioterrorism: containing and preventing biological threats. Butterworth Heinemann.
- Sánchez, A. (2018) Bioterrorismo: Capítulo 3: Cobayas humanas para testear virus. <https://www.elsevier.es/corp/generacionelsevier/bioterrorismo-segunda-guerra-mundial/>
- Schmid, G., & Kaufmann, A. (2002). Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clinical microbiology and infection*, **8**(8), 479-488.
- Siegrist, D. W. (2005). Cost-Effectiveness of Biological Weapons. Encyclopedia of Bioterrorism Defense.
- Silveira Prado, E. A., & Pérez Amores, A. (2010). Historia de las armas biológicas y el bioterrorismo. REDVET. *Revista Electrónica de Veterinaria*, **11**(3B).
- Simon, J. D. (2011). Why the bioterrorism skeptics are wrong. *Journal of Bioterrorism & Biodefense*. S2:001.
- Sinclair, R., Boone, S. A., Greenberg, D., Keim, P., & Gerba, C. P. (2008). Persistence of category A select agents in the environment. *Applied and Environmental Microbiology*, **74**(3), 555-563.
- Sjöstedt, A. (2007). Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1105**(1), 1-29.
- Srikanth, P., Sudharsanam, S., & Steinberg, R. (2008). Bio-aerosols in indoor environment: composition, health effects and analysis. *Indian journal of medical microbiology*, **26**(4), 302.
- The Guardian. (2014) Bandits In Guinea Steal Blood Samples Believed to be Infected with Ebola. <https://www.theguardian.com/world/2014/nov/21/bandits-guinea-steal-blood-samples-possibly-infected-with-ebola>
- Tucker, J. B. (1999). Biological weapons in the former Soviet Union: an interview with Dr. Kenneth Alibek.
- Van Aken, J., & Hammond, E. (2003). Genetic engineering and biological weapons: new technologies, desires and threats from biological research. *EMBO reports*, **4**(6S), S57-S60.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., & Munster, V. J. (2013). Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Eurosurveillance*, **18**(38), 20590.
- Weatherman, S., Feldmann, H., & de Wit, E. (2018). Transmission of henipaviruses. *Current opinion in virology*, **28**, 7-11.



- Weiss, S., Yitzhaki, S., & Shapira, S. C. (2015). Lessons to be learned from Recent Biosafety Incidents in the United States. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, **17**(5), 269-273.
- Wimmer, E., Mueller, S., Tumpey, T. M., & Taubenberger, J. K. (2009). Synthetic viruses: a new opportunity to understand and prevent viral disease. *Nature biotechnology*, **27**(12), 1163.
- World Health Organization. (2007). WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response. World Health Organization.
- World Health Organization (2018) <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nipah-virus>
- Xiao, S., Li, Y., Sung, M., Wei, J., & Yang, Z. (2018). A study of the probable transmission routes of MERS-CoV during the first hospital outbreak in the Republic of Korea. *Indoor air*, **28**(1), 51-63.
- Yu, I. T., Li, Y., Wong, T. W., Tam, W., Chan, A. T., Lee, J. H., ... & Ho, T. (2004). Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *New England Journal of Medicine*, **350**(17), 1731-1739.
- Yun, N. E., & Walker, D. H. (2012). Pathogenesis of Lassa fever. *Viruses*, **4**(10), 2031-2048.
- Zapanta, P. E., & Ghorab, S. (2014). Age of bioterrorism: are you prepared? Review of bioweapons and their clinical presentation for otolaryngologists. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, **151**(2), 208-214.
- Zhang, Z. H., Meng, L. S., Kong, D. H., Liu, J., Li, S. Z., Zhou, C., ... & Wu, J. J. (2017). A Suspected Person-to-person Transmission of Avian Influenza A (H7N9) Case in Ward. *Chinese medical journal*, **130**(10), 1255.
- Zivin-Tutela, T. H. (2006) Chapter 25: Tularaemia. Antosia, R. E., & Cahill, J. D. (Eds.). *En Handbook of bioterrorism and disaster medicine* (pp 99-102). New York, USA: Springer.
- Zubay, G. L. (2005). *Agents of bioterrorism: pathogens and their weaponization*. Columbia University Press.