

Papel del microbiólogo clínico en el bioterrorismo

Roberto Alonso y Emilio Bouza

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

El bioterrorismo ha acompañado al hombre a lo largo de su historia, aunque los recientes acontecimientos han hecho recapacitar sobre la realidad de la amenaza que ha llegado a la conciencia de la opinión pública. Aunque el tema preocupa a todos los segmentos de la población, el impacto sobre el profesional de la microbiología es especialmente duro. En esta revisión se hace mención especial a los sistemas de diagnóstico de laboratorio, así como al equipamiento y a las instalaciones necesarias para este objetivo. Se han revisado, además, algunos ejemplos de planes de preparación y nos hemos detenido en consideraciones terapéuticas que creemos de gran importancia. Creemos que el papel del microbiólogo clínico es clave en el escenario de un ataque potencial, siendo especialmente valioso en las labores diagnósticas, así como en aspectos epidemiológicos, organizativos y de consejo terapéutico.

Palabras clave: Bioterrorismo. Carbunco. Tularemia. Botulismo. Viruela. Fiebres hemorrágicas.

The role of the clinical microbiologist in bioterrorism

There are lots of early examples of biological warfare along the history. Nevertheless, recent events have made microbiological threat jump from the very restricted and specialized circles to the public arena. Although bioterrorism concerns all segments of the population, the impact on clinical microbiologists is more direct. At this review we have made special mention to laboratory detection systems, as well as to the facilities and laboratory designs requested for this purpose including protection measurements. Preparedness plans and therapeutical considerations have also been mentioned. We think the clinical microbiologist has an undeniable role in the scenario of a potential biological attack, being extremely valuable in diagnosis duties as well as in epidemiological issues, organization and therapeutic advice.

Key words: Bioterrorism. Antrax. Tularemia. Botulism. Smallpox. Hemorrhagic fevers.

Correspondencia: Dr. R. Alonso.
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: ralonso@microb.net

Perspectiva histórica

La guerra y las enfermedades infecciosas siempre han estado estrechamente ligadas. Incluso sin un conocimiento detallado de los mecanismos de dispersión de la infección, pronto se supo que los cadáveres, tanto de animales como de personas, podían ser causa de este tipo de enfermedades. Una táctica usada ya en la antigüedad consistía en la contaminación del agua de los ríos y pozos con cuerpos en descomposición, para que el enemigo no tuviera acceso a agua potable. Se piensa que la peste se dispersó rápidamente en la edad media, cuando Las tropas tártaras que sitiaban la ciudad de Kaffa, en Crimea, en 1346, decidieron catapultar los cadáveres de sus soldados, muertos de “la muerte negra”, sobre las murallas de la ciudad. La epidemia se difundió rápidamente cuando las personas enfermas huyeron en barco hacia el Mediterráneo y posteriormente a lo largo de Europa. Otro ejemplo claro lo constituye el hecho de que la Armada británica, en la conquista de América del norte, entregó a los nativos hostiles “como señal de buena voluntad” algunos presentes, entre los que se incluían mantas utilizadas por personas muertas de viruela, con la intención de difundir la enfermedad. La consecuencia fue una gran epidemia entre los indígenas, que carecían en absoluto de defensas contra la enfermedad^{1,2}.

Para hacer referencia a la historia reciente, en 1984 una cadena de restaurantes especializados en ensaladas, en la ciudad de Dallas, sufrió la contaminación de sus productos con *Salmonella*, por seguidores de una comuna (Bhagwan Shree Rajneesh), para evitar que, con el voto de los ciudadanos, se consiguiera el establecimiento de medidas políticas que limitaran el desarrollo de los planes de su secta³. Uno de los ataques recientes más impactantes consistió en la utilización de un gas neurotóxico en el metro de Tokio en 1995. Aum Shinrikio, el líder del grupo responsable del acto, que costó la vida de 12 personas y lesiones graves en 3.800, había realizado intentos previos con toxina botulínica, carbunco, cólera y fiebre Q⁴. Es obligado mencionar que, tras los trágicos sucesos del 11 de septiembre del 2001 en distintas ciudades de Estados Unidos, donde muchas personas perdieron la vida o resultaron heridas, comenzó una amenaza de ataques bioterroristas que mantuvo en tensión a la población mundial durante varios meses.

Papel del laboratorio de microbiología y cuestiones de bioseguridad

Hasta nuestros días, la posibilidad de un ataque terrorista masivo con agentes infecciosos, aunque posible, ha sido anecdótica. Los microorganismos potencialmente utilizables

para propósitos terroristas no están presentes con frecuencia en las rutinas diagnósticas habituales, por lo que los microbiólogos no estamos familiarizados con sus características o con la recepción y manejo de muestras biológicas potencialmente infectadas por ellos. De acuerdo con los recientes acontecimientos sucedidos en el mundo, la amenaza es cada día mayor, por lo que debemos familiarizarnos con los métodos y las medidas de seguridad implicadas en su manejo.

Los Centers for Disease Control (CDC) en Estados Unidos han desarrollado la Red de Respuesta de Laboratorios, para proporcionar una respuesta organizada para la detección y diagnóstico de situaciones de riesgo biológico^{5,6}. Existen 4 niveles de capacitación de laboratorios denominados A-D. El laboratorio de nivel A, el más sencillo, realiza un análisis de las muestras sospechosas con pruebas poco sofisticadas y envía las que tienen algún índice de sospecha a laboratorios más especializados. Los de nivel D, los más especializados, son laboratorios de seguridad biológica nivel 4 y cuentan con la tecnología más sofisticada. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica de hospitales pertenecerían al tipo A, son laboratorios de seguridad biológica tipo 2, y por su número y extensa distribución constituirían una pieza clave en la atención de consultas sobre toma de muestras, envío, cultivo y tratamiento⁵.

Es de vital importancia que se proteja la integridad de los trabajadores del laboratorio, así como de su medio ambiente. Cada laboratorio debe contar con un manual de bioseguridad y el personal debe estar permanentemente formado al respecto. El laboratorio debe contar con equipos y materiales de seguridad que constituyen la barrera primaria de protección e incluye la presencia de cabinas de flujo laminar, contenedores herméticos para la eliminación de residuos y material de protección personal como guantes, mascarillas, batas desechables y pantallas y gafas de seguridad⁷. Existen tres tipos de cabinas de seguridad biológicas, las de clase I y clase II, de apertura frontal que proporcionan protección al operador y medio ambiente (la de clase II previene además de contaminaciones externas) y la de clase III de cierre hermético que proporciona la máxima protección⁷.

Una segunda barrera de seguridad viene proporcionada por el diseño de la instalación y variará desde el tipo 1 al tipo 4. Los laboratorios de tipo 1 carecen de requerimientos especiales, se trabaja con microorganismos no patógenos o causantes de patología sólo en personas con edades extremas o inmunocomprometidas. En estos laboratorios se trabaja en la bancada sin necesidad de cabinas de flujo. Los laboratorios con seguridad biológica de nivel 2 trabajan con microorganismos de riesgo moderado (p. ej., *Salmonella* o virus de la hepatitis B [VHB]). El principal riesgo se da por la exposición de mucosas o por ingestión o inhalación de los microorganismos. Todos los procedimientos con riesgo de producir aerosoles se realizarán en cabina de flujo laminar y estarán disponibles elementos de barrera primaria de protección. En los laboratorios de seguridad biológica tipo 3 se realizará todo el trabajo en cabinas de flujo laminar, y se procesan patógenos de especial riesgo para el operario o para la comunidad (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* o *Coxiella burnetii*). Los microorganismos exóticos, extremadamente infecciosos o para los que no existe vacuna o tratamiento, se procesan en laboratorios de

bioseguridad tipo 4. Estos laboratorios cuentan con edificios especiales, zonas de aislamiento, cabinas de flujo laminar tipo III o trajes de aislamiento con presión positiva⁷.

El laboratorio, que realiza tareas de procesamiento y diagnóstico de muestras procedentes de atentados biológicos, debe tener al menos un nivel 2. Esto implica que todas las muestras, tras su recepción e identificación deben ser manejadas en cabinas de flujo laminar de seguridad biológica tipo II o III. Deben evitarse situaciones de cultivo masivo de estos microorganismos o de producción de aerosoles, que en caso de necesidad serán realizadas por laboratorios de nivel 3⁸.

Los principales microorganismos con los que el microbiólogo puede tener que enfrentarse en el caso de un ataque bioterrorista son los siguientes: *Bacillus anthracis* (fig. 1) es uno de los principales microorganismos con uso potencial para fines de bioterrorismo y es causante del carbunco, enfermedad con graves manifestaciones cutáneas, gastrointestinales o respiratorias⁹. Para su manipulación se recomienda el uso de barreras generales de protección; *Francisella tularensis*, causante de la tularemia, que se caracteriza por la presencia de una neumonía atípica con intensa cefalea y mialgias¹⁰. Las muestras con sospecha de infección deben ser procesadas en cabina de seguridad biológica, y los cultivos con identificación presuntiva enviados a laboratorio de referencia^{11,12}; *Yersinia pestis*, productora de la peste, que en su variante neumónica es una entidad potencialmente devastadora si se utiliza con fines de bioterrorismo^{6,13-15}; el virus de la viruela, altamente contagioso y muy virulento, puede causar hasta un 30% de mortalidad en personas no vacunadas. La viruela se considera una enfermedad erradicada y la Organización Mundial de la Salud (OMS) solicitó la destrucción de todas las estirpes existentes en 1999^{16,17}. El gobierno de Clinton comunicó su determinación de posponer la destrucción de sus cepas hasta el 2002 con fines de investigación¹⁸. Su manejo, en caso de detección, debe realizarse en laboratorios de alta seguridad biológica. Dada la alta estabilidad del virus, éste mantendría su capacidad infectiva a temperatura ambiente durante, al menos, 1 año⁶; *Clostridium botulinum*, cuya toxina se distribuye por el torrente sanguíneo y actúa sobre las uniones neuromusculares inhibiendo la liberación



Figura 1. Crecimiento de *Bacillus anthracis* en agar sangre (izquierda) y agar bicarbonato (derecha) donde se puede observar el aspecto mucoso proporcionado por la cápsula. (Tomada de www.cdc.org.)

TABLA 1. Características generales de los principales patógenos potencialmente relacionados con riesgo de ataque bioterrorista y de sus enfermedades asociadas

	Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Muestras para diagnóstico
<i>Bacillus anthracis</i>	Carbunco	Respiratoria, cutánea o gastrointestinal	Espujo, sangre, heces, exudado de las vesículas
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	Respiratoria o infección de heridas	Sangre, esputo, BAL, punción ganglionar, exudado de heridas
<i>Yersinia pestis</i>	Peste	Neumonía o septicemia	Sangre, esputo, BAL, biopsia esplénica o hepática
<i>Clostridium botulinum</i>	Intoxicación alimentaria	Toxemia	Alimentos, agua, heces, vómito, sangre, fluido gástrico
Virus de la viruela	Viruela	Exantema	Exudado de las vesículas o biopsias cutáneas
Virus ébola, Marburg, Rift Valley, fiebre amarilla, fiebre de Lassa, etc.	Fiebres hemorrágicas	Diversas	Sangre, biopsia de tejidos

BAL: lavado broncoalveolar; ELISA: enzimoimmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

de acetilcolina; la presentación clínica clásica es la parálisis flácida, que comienza en la cabeza y progresa de forma descendente y simétrica¹⁹. La detección de la toxina se realiza en laboratorios de alta especialización; los virus causantes de fiebres hemorrágicas son un grupo de virus ARN que pertenecen a las familias *Filoviridae* (virus ébola y Marburg), *Arenaviridae* (virus hemorrágico de la fiebre de Lassa, Argentina o Junín, boliviana o machupo, venezolana o guanarito y brasileña o sabia); *Bunyaviridae* (Hantavirus, virus de la fiebre de Rift Valley y virus de la fiebre hemorrágica del Congo-Crimea) y *Flaviviridae* (Dengue y fiebre amarilla)⁶. Las infecciones se caracterizan por daño y alteración de la permeabilidad vascular y se presentan con fiebre, mialgias, postración, hemorragias en las mucosas y shock⁶. El diagnóstico requiere instalaciones de alta seguridad biológica y utiliza técnicas serológicas, inmunohistoquímicas y moleculares, así como microscopía electrónica y cultivos celulares²⁰.

En la tabla 1 se resumen las características generales de los microorganismos relacionados con un posible ataque bioterrorista, así como sus síndromes asociados.

Preparación para el bioterrorismo

La nación que, aparentemente, cuenta con una mayor coordinación en temas de preparación para ataques biológicos es Estados Unidos. Los primeros programas de organización para la preparación datan de 1995⁶. La máxima responsabilidad en las etapas iniciales de situaciones críticas recae sobre el FBI. El mando posteriormente recaería en la Federal Emergency Management Agency (FEMA). Tanto el FBI como la FEMA contarían con la ayuda de otras agencias federales como los Departamentos de Defensa, Energía, Agricultura,

Transporte, Salud y Servicios Sociales así como con la de la Agencia de Protección del Medio Ambiente²¹. Se han desarrollado programas de encaminados a la detección e identificación de agentes químicos y biológicos. Una parte importante de los programas de preparación contempla el entrenamiento de bomberos, policía y servicios médicos de urgencia, así como del personal de laboratorios. El ejército tiene preparadas también sus unidades de respuesta rápida²². El CDC tiene también programas activos de preparación (www.bt.cdc.gov) que incluyen aspectos de vigilancia, diagnóstico rápido de laboratorio de enfermedades infecciosas, investigación epidemiológica, comunicación (entre autoridades sanitarias locales, federales y estatales), planes de preparación y ayuda de emergencia. El CDC cuenta con un teléfono de atención permanente. El CDC además, en colaboración con la Oficina de Preparación para Situaciones de Emergencia del Departamento de Salud, es el encargado de mantenimiento del Programa de "Stock" de fármacos necesario para estas situaciones²³. El CDC y la Association of Professionals in Infection Control (APIC) han preparado un documento²⁴ que resume los aspectos citados y que está disponible en la web (www.CDC.gov/ncidod/hip o www.APIC.org).

Otro ejemplo de organización podría ser el modelo sueco. Los programas de preparación son los mismos que se aplican en el caso de epidemias naturales. La voz de alarma, probablemente, viene dada por los médicos de urgencias, quienes tienen la primera evidencia de acumulación anormal de casos. Son éstos quienes transmiten la alerta a las autoridades sanitarias. La alta eficacia de la organización ha sido puesta de manifiesto recientemente con el manejo de un alto número de cartas portadoras de "polvo blanco" sospechoso de contener esporas de *Bacillus anthracis*. En Suecia, cada población de un mínimo de 400.000 habitantes cuenta con una clínica de enfermedades

Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis postexposición
Cultivo y serología	Ciprofloxacino/60 días Penicilina G/60 días Doxiciclina/60 días	Ciprofloxacino/60 días Amoxicilina/60 días Doxiciclina/60 días
Cultivo y serología	Estreptomina/10 días Gentamicina/10 días Doxiciclina/14-21 días Cloranfenicol/14-21 días Ciprofloxacina/10 días	Doxiciclina/14 días Ciprofloxacina/10 días
Cultivo y serología	Estreptomina/10 días Gentamicina/10 días Doxiciclina/10 días Cloranfenicol/10 días Ciprofloxacina/10 días	Doxiciclina/7 días Cloranfenicol/7 días Ciprofloxacina/7 días
Cultivo, ELISA o inoculación animal (detección de toxina)	Antitoxina botulínica	
ELISA, PCR y cultivo del viral	¿Cidofovir? y gammaglobulinas	Gammaglobulinas
PCR, ELISA, serología o cultivo viral	¿Ribavirina?	

infecciosas con instalaciones de aislamiento. Existen 2 grandes unidades centrales en los hospitales universitarios de Linköping y Estocolmo. Cuenta además con un grupo de microbiólogos/epidemiólogos de campo, que se trasladan, para la investigación de brotes, por territorio nacional e internacional. Existe además un especial interés en temas de investigación relacionados con bioterrorismo con la intención de potenciar el desarrollo de métodos y tecnología de diagnóstico².

Consideraciones terapéuticas

La amenaza bioterrorista supone una serie de retos en cuanto a la organización de efectivos, comunicaciones, esquemas diagnósticos y acciones terapéuticas. Respecto a este último punto, es importante asegurar pautas adecuadas para el tratamiento antimicrobiano y la profilaxis postexposición y, con ello, la importancia de preparación de depósitos centrales de antimicrobianos rápidamente accesibles. No conviene olvidar, sin embargo, las posibles consecuencias adversas de un uso masivo de antimicrobianos relacionadas, sobre todo, con la aparición de resistencias y la presencia de reacciones de toxicidad.

Los antibióticos con un mayor uso potencial en situaciones de riesgo biológico son las tetraciclinas, las quinolonas y los aminoglucósidos²⁵. En el caso de la exposición a las esporas de *B. anthracis*, se recomiendan tratamientos prolongados (60 días, para permitir la germinación de todas las esporas) con doxiciclina o ciprofloxacina^{25,26}. En caso de tularemia, se recomiendan tratamientos con estreptomina (o gentamicina), aunque la doxiciclina o la ciprofloxacina también podrían ser efectivos^{12,25}. En caso de peste, la elección es la estreptomina, pudiendo utilizarse también ciprofloxacina, cloranfenicol o cotrimoxazol para el

tratamiento y doxiciclina para la profilaxis^{25,27}. Por otra parte, cabe recordar que estas pautas terapéuticas corresponden a microorganismos con perfiles de sensibilidad normales, aunque es posible la aparición de cepas multirresistentes que podrían serlo de forma espontánea, o inducidas por técnicas de modificación genética.

Los gobiernos, en la actualidad, ya prevén las situaciones de riesgo y cuentan con capacidad de respuesta ante la demanda urgente de gran cantidad de antimicrobianos. A modo de ejemplo, tras los atentados del 11 de septiembre de 2001, el estado de Nueva York solicitó al CDC el aprovisionamiento de un envío de fármacos y material diverso médico y quirúrgico que debería llegar en el plazo de 12 h. El envío, consistente en 50 toneladas de material distribuido en un conjunto de 100 contenedores, que contenía antimicrobianos y antídotos, además de otro material diverso, se preparó y se hizo llegar al punto de destino en un período de 7 h. A partir de este momento, Estados Unidos tiene disponibles 12 unidades, de similares características, distribuidos por zonas estratégicas del país para garantizar su rápida entrega en momentos críticos. Los fármacos, en cada uno de estos "almacenes", rotan periódicamente para evitar su caducidad, y el conjunto está permanentemente preparado para su transporte inmediato en caso de necesidad. El gobierno americano ha realizado además una serie de acuerdos con las compañías productoras de antimicrobianos, para garantizar la producción masiva y la rápida distribución en caso de necesidad²⁸.

Un riesgo añadido, en las situaciones mencionadas, es la aparición de resistencias en caso de consumos masivos de antimicrobianos. En el caso de un consumo extensivo de fluoroquinolonas, por ejemplo, puede esperarse un aumento de la resistencias en gramnegativos e, incluso, podría aumentar las resistencias en *Streptococcus*

pneumoniae, con el riesgo de compromiso de una opción terapéutica importante en zonas de alta endemia de resistencia a penicilina²⁵. La presencia de efectos secundarios como reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, hepatitis fulminantes, la presencia de exantema exfoliativo, etc.²⁵. Es de gran importancia que en las situaciones descritas, los tratamientos sean supervisados, y que se evite al máximo la acumulación doméstica de fármacos y la automedicación, que podría complicar aun más una situación especialmente difícil.

Los ataques terroristas con microorganismos patógenos, aunque con gran número de referentes históricos, constituyen en la actualidad una amenaza potencial más que posible. Los grandes avances, tanto en los ámbitos científicos como en otros campos tecnológicos, pueden permitir y facilitar la llegada de estirpes microbianas de alta virulencia a la población general con gran difusión en un tiempo limitado. El microbiólogo clínico es, sin duda, el profesional con mayores conocimientos al respecto, y debe proporcionar su experiencia no sólo al rápido diagnóstico de laboratorio y determinación de las características de los microorganismos implicados, sino también a cuestiones organizativas relativas a una posible situación de alerta y a proporcionar consejo experto a otros profesionales con el objetivo de controlar y limitar el daño a la población. Es nuestra obligación, entre tanto, la formación al respecto y la preparación de estrategias para las situaciones descritas que, esperamos, no pasen de ser una amenaza para convertirse en realidad.

Bibliografía

- Roffey R, Tegnell A, Elgh F. Biological warfare in a historical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:450-4.
- Roffey R, Lantorp K, Tegnell A, Elgh F. Biological weapons and bioterrorism preparedness: Importance of public-health awareness and international cooperation. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:522-8.
- Torok TJ, Tauxe RV, Wise RP, Livengood JR, Sokolow R, Mauvais S, et al. A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. *JAMA* 1997;278:389-95.
- Olson KB. Aum Shinrikyo: Once and future threat? *Emerg Infect Dis* 1999;5:513-6.
- Jortani SA, Snyder JW, Valdes R Jr. The role of the clinical laboratory in managing chemical or biological terrorism. *Clin Chem* 2000;46:1883-93.
- Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: Implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:364-81.
- Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 4th. ed. Washington: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999.
- Nulens E, Voss A. Laboratory diagnosis and biosafety issues of biological warfare agents. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:455-66.
- Logan NA, Turnbull PCB. *Bacillus*, a recently derived genera. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; p. 357-69.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA* 2001;285:2763-73.
- Wong JD, Shapiro S. *Francisella*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; p. 647-51.
- Cross JT Jr, Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). En: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2393-402.
- Aleksic S, Bockemuhl J. *Yersinia* and other enterobacteriaceae. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; p. 483-96.
- Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 2000;283:2281-90.
- Cunha BA. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: Recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:489-503.
- Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas-monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med* 1998;339:556-9.
- Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 1999;281:2127-37.
- Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. *Emerg Infect Dis* 1998;4:488-92.
- Allen SD, Emery CL, Siders JA. *Clostridium*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; p. 654-71.
- Franz DR, Jahrling FB, Friendlander A, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278:399-411.
- Tucker JB. National health and medical services response to incidents of chemical and biological terrorism. *JAMA* 1997;278:362-8.
- Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999;283: 1279-82.
- Lillibridge SR, Bell AJ, Roman RS. Centers for disease control and prevention bioterrorism preparedness and response. *Am J Infect Control* 1999;27: 463-4.
- English JF. Overview of bioterrorism readiness plan: A template for health care facilities. *Am J Infect Control* 1999;27:468-9.
- Navas E. Problems associated with potential massive use of antimicrobial agents as prophylaxis or therapy of a bioterrorist attack. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:534-9.
- Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, et al. Anthrax as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 1999;281: 1735-45.
- Gradon JD. Plague Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:244-8.
- Havlak R, Gorman SE, Adams SA. Challenges associated with creating a pharmaceutical stockpile to respond to a terrorist event. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:529-33.