

La amenaza bioterrorista. Aspectos básicos para el médico asistencial

Los médicos, en general, estamos poco informados sobre esta temática debido a que los antecedentes históricos son escasos y a que siempre se ha tratado con la máxima confidencialidad. Esto ha obligado a que los sistemas sanitarios de la mayoría de países occidentales hayan visto la necesidad de difundir información básica y precisa sobre este tema a aquellos médicos que potencialmente pueden detectar, en su actividad laboral, a una hipotética víctima del bioterrorismo.

P.A. Martínez-Carpio** y A. Corominas Vilardell*****

*Central de Coordinación. 061-Servicio Coordinador de Urgencias de Barcelona. **Sociedad Catalana de Medicina Aeroespacial, Subacuática y Ambiental. Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. ***Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Desde los hechos del 11 de septiembre en los EE.UU. ha resurgido en cierto modo el interés por el estudio, la prevención y el tratamiento de aquellas enfermedades asociadas al denominado terrorismo biológico o bioterrorismo. A diferencia de las catástrofes nucleares^{1,2} y de los desastres químicos^{3,7}, existen muy pocos antecedentes que faciliten el abordaje de un potencial ataque con armas biológicas según experiencias previas. Se dice que en la América colonial un oficial inglés distribuyó entre los indios mantas contaminadas con gérmenes de la viruela con la intención de desencadenar una epidemia entre las tribus. También parece que en la guerra franco-india de 1754, el ejército británico regaló a las fuerzas militares francesas mantas utilizadas por enfermos infectados de viruela, y que durante la Primera Guerra Mundial Alemania podría haber utilizado el ántrax como arma biológica, al igual que Japón en la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, la única constancia oficial de utilización bélica de microorganismos hasta los hechos del 11 de septiembre fue el uso de *Yersinia pestis*, y probablemente otras bacterias, por parte de Japón contra China, en los años treinta y cuarenta⁸⁻¹². Caso aparte lo constituyen los atentados e intentos de atentado bioterrorista con finalidades sectarias. En 1982, un grupo de vecinos en Oregón (EE.UU.) consumó un atentado bioterrorista inoculando salmone-las a las ensaladas de 4 restaurantes. En 1992, miembros de la secta que realizaría posteriormente el atentado del metro de Tokyo con gas sarín viajaron al Zaire probablemente para obtener muestras del virus Ebola y cultivarlas. También en los últimos años se han detectado algunas peticiones de envío de agentes infecciosos de gran virulencia por parte de particulares que podrían pertenecer a sectas¹⁰⁻¹³. En el momento de redactar este texto se han confirmado diversos atentados en EE.UU. utilizando esporas de ántrax enviadas por correo, que han causado al menos 5 víctimas. Fuentes de los servicios de inteligencia occidentales han sugerido que representantes de la organización de Ussama Bin Laden habrían contratado a científicos en paro de los países del este, así como 7 estudiantes universitarios de Hungría y Rumanía, expertos en microbiología, al efecto de planear ataques bioterroristas a gran escala⁸. Recientemente, los ataques con ántrax han trascendido las fron-

teras norteamericanas y la prensa mundial anunciaba que se habían detectado esporas de ántrax en un correo enviado a la embajada de los EE.UU. en Vilnius, la capital de Lituania, siendo ésta la primera amenaza bioterrorista en Europa después de la catástrofe norteamericana perpetrada por los integristas islámicos⁹. El hecho de que las armas biológicas se hayan usado o intentado usar en contadas ocasiones no significa que este tipo de armas no se encuentren disponibles, tanto en manos de gobiernos como de grupos radicales. En 1972, 140 países se comprometieron a no utilizar armamento biológico, entre ellos la Unión Soviética e Irak y, posteriormente, casi todos los países han firmado tratados internacionales a favor del desarme biológico, pero, en cambio, el número de éstos que poseen armas biológicas se ha incrementado notablemente en las dos últimas décadas. En 1995, según fuentes de la Oficina de Asesoramiento de Asuntos Técnicos y las sesiones del comité del Senado de EE.UU., al menos 17 países fabricaban armas biológicas: Irán, Irak, Siria, Libia, Corea del Norte, Taiwan, Israel, Vietnam, Laos, Egipto, Bulgaria, Cuba, India, Corea del Sur, Sudáfrica, China y Rusia^{12,13}.

Los médicos, en general, estamos poco informados sobre este tema debido a que los antecedentes históricos son escasos y a que siempre se ha tratado con la máxima confidencialidad. Ello ha obligado a que los sistemas sanitarios de la mayoría de países occidentales hayan visto la necesidad de difundir información básica y precisa sobre este tema a aquellos médicos que potencialmente pueden detectar, en su actividad laboral, a una hipotética víctima del bioterrorismo. Las autoridades sanitarias de nuestro país, y también las de algunas comunidades autónomas, han dado normas elementales de carácter confidencial a todos aquellos médicos que ejercen su trabajo en los principales niveles asistenciales de primera respuesta, a pesar de reconocer que un posible ataque de este tipo en territorio español parece muy improbable¹⁴. En la atención primaria, en las urgencias hospitalarias y, muy especialmente, en los servicios de consultoría médica de las urgencias extra-hospitalarias, resulta útil estudiar algunos aspectos epidemiológicos necesarios para detectar casos potenciales. Para ello hace falta conocer cuáles son las principales características de un «arma biológica», cómo puede ser utilizada y cuál es el actual abordaje terapéutico.

Arma biológica

Podemos definir como «arma biológica» a todo microorganismo o biotoxina utilizado para mermar las fuerzas enemigas o sus poblaciones civiles. Este término excluye la guerra química y los atentados con gases, ya que no son agentes biológicos. El «arma biológica»

ideal debería ser de fácil obtención, transporte y difusión y debería tener una elevada morbilidad y/o mortalidad. La introducción de un «arma biológica» en nuestra población debería sospecharse por la aparición de casos de una enfermedad infrecuente en nuestro medio, por la detección de una enfermedad endémica que aumenta rápidamente en una época no habitual y por el aumento inesperado de enfermos con unos mismos síntomas en una determinada zona de una ciudad^{6,7,10-15}.

El bioterrorismo y la guerra biológica presentan unas características bien diferenciadas respecto a otras catástrofes o víctimas en masa producidas por agentes químicos o radiactivos: *a)* el inicio de los síntomas es relativamente lento y pueden pasar días, incluso semanas, desde el momento del ataque hasta el momento de detectarlo; *b)* la distribución de los pacientes puede ser amplia en una ciudad o región por la facilidad actual de desplazamiento de las víctimas (transportes públicos, vehículo propio); *c)* el foco emisor es muy difícil de identificar cuando la distribución de los casos es amplia y no suele ser posible ni útil el establecer un cordón sanitario; *d)* la descontaminación de las víctimas y del medio ambiente no suele ser necesaria, y *e)* a diferencia de cualquier otro tipo de armamento, el biológico aumenta su peligrosidad con el tiempo^{6,7,13,15}.

La realización de atentados bioterroristas a gran escala (que ocasionen auténticas catástrofes) no es fácil, y probablemente de mayor dificultad real que un ataque nuclear o químico. Esto se debe a que la agresividad de los agentes biológicos es progresiva, se propaga a veces a modo de epidemia y existen mecanismos para limitar el aumento del número de víctimas^{6,7}. En cambio, ocasionar atentados puntuales que ocasionen pocas víctimas es mucho más fácil, como ya se ha demostrado en los ataques con ántrax^{8,9}. No obstante, Mark Wheelis y Malcolm Dando, del Instituto de la ONU para Investigaciones Sobre la Defensa, explican cómo una bacteria manipulada en el laboratorio puede ser utilizada como instrumento en medicina, pero también tener otros usos en función de los objetivos planteados. Insinúan que armas biológicas modificadas genéticamente podrían tener una propagación inesperada^{8,11}. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta, EE.UU.) y el Ejército de los EE.UU. consideran que los principales agentes potencialmente utilizables en un ataque bioterrorista son el carbunco (ántrax) y la viruela, y en un segundo plano, la peste, la tularemia, la toxina botulínica y las fiebres hemorrágicas (Ebola, Marburg, Lassa y Junin)^{6,7,13}. Como se comenta en un próximo apartado, el virus Ebola parece tener un interés especial en los bioterroristas por la fácil propagación interhumana, a pesar de que las vías de contagio no son bien conocidas. Nosotros añadiríamos a esta lista el cólera y la salmonela. A continuación, desarrollamos aquellos aspectos generales, epidemiológicos, clí-

nicos y terapéuticos más relevantes, a nuestro criterio, en relación a estas potenciales «armas», que podrían utilizarse en una guerra biológica o, más probablemente, en actos aislados bioterroristas. Asimismo, especulamos sobre cómo podría llevarse a cabo un atentado bioterrorista en función del agente etiológico utilizado.

Carbunco (ántrax)

Es una enzootia (de distribución mundial) de ovejas, vacas y cabras producida por el *Bacillus anthracis* y que afecta al hombre a través de estos animales. Las esporas del bacilo son muy resistentes y han sido los agentes más utilizados hasta el momento en bioterrorismo. Esporas especialmente virulentas tratadas de modo sofisticado en el laboratorio han sido enviadas por correo al Capitolio, a la Casa Blanca y a diversas oficinas de correos en Washington. La vía de entrada del bacilo puede ser la piel, la vía aérea y la vía digestiva (el carbunco gastrointestinal es muy infrecuente). La vía de entrada más temible en bioterrorismo es la aérea. Inhalar las esporas puede ocasionar el carbunco pulmonar, que suele iniciarse con una clínica inespecífica de tos, astenia, mialgias y febrícula. El cuadro clínico se agrava a partir del tercer día de la inhalación de la espora, con fiebre elevada, distrés respiratorio, disnea, cianosis, espectoración hemoptoica y, característicamente, mediastinitis hemorrágica y ensanchamiento simétrico del mediastino. El cuadro puede progresar a una septicemia y/o meningitis muy grave que provoca la muerte en casi todos los casos. El tratamiento de elección es la penicilina G a megadosis y administrada lo más precozmente posible. En los casos de afectación pulmonar suelen ser necesarios los corticoides intravenosos y la respiración asistida. Para prevenir la enfermedad en los individuos expuestos y en el personal sanitario es necesario proteger la piel y las mucosas utilizando trajes especiales. Existe una vacuna eficaz pero de difícil acceso y que no forma parte de las vacunaciones sistemáticas de ningún país. De hecho, en este momento la vacuna sólo se utiliza en los EE.UU. para el personal militar y su utilización es preexposición. En cambio, en los países desarrollados la vacunación animal se realiza de modo sistemático, lo que ha permitido la erradicación de la enzootia en muchas zonas. Parece que las esporas de ántrax utilizadas en bioterrorismo podrían tener una mortalidad (sin vacunación) próxima al 100%, en caso de no administrarse antibióticos antes de aparecer los síntomas graves. La inmunización pasiva con antitoxina carbuncosa podría ser útil en aquellos pacientes muy graves, pero no se encuentra comercializada y es de difícil acceso. No es preciso aislar a las víctimas por la baja probabilidad de contagio interhumano. A los sujetos expuestos se les debe administrar de modo profiláctico ciprofloxacino^{13,16-18}.

Viruela

La enfermedad ha sido una de las más mortales para la humanidad, hasta que en 1979 se consideró definitivamente erradicada del planeta. No obstante, el virus parece que se conserva al menos en 6 laboratorios en todo el mundo. El último caso de viruela conocido apareció en 1978, en Birmingham (Gran Bretaña) como consecuencia precisamente de un accidente de laboratorio. No existe certeza absoluta sobre cuántos laboratorios en el mundo podrían disponer de muestras del virus, aunque se sabe seguro que tanto EE.UU. como Rusia las tienen. En caso de ataque bioterrorista, la diseminación de la enfermedad podría hacerse a través de personas intencionalmente infectadas o bien a través de aerosoles. La enfermedad es producida por un *orthopoxvirus* que se transmite por vía aérea y por contacto próximo (ropa de vestir, ropa de cama, etc.). Después de un período de incubación de entre 7 y 17 días las manifestaciones clínicas aparecen de modo brusco con fiebre alta, delirio, cefalea, vómitos y gran deterioro del estado general. Al tercer o cuarto día aparece el típico exantema de distribución centrífuga, especialmente en cara, antebrazos, manos y extremidades inferiores. Las lesiones evolucionan rápidamente de mácula a pápula, vesícula, pústula y costra. La forma de viruela pustulosa hemorrágica tiene en la actualidad una importante mortalidad y no tiene tratamiento específico efectivo, a pesar de que se están ensayando nuevos agentes antivirales. La vacuna, muy eficaz, en la actualidad es de difícil acceso y no exenta de efectos secundarios, que contraindican de modo absoluto la vacunación de los sujetos inmunodeprimidos. En caso de bioterrorismo por viruela deberían establecerse las prioridades de vacunación en función de las dosis disponibles en el momento y de las características epidemiológicas del atentado. La metisazona administrada postexposición es útil, así como también lo es la inmunoglobulina vacunal. El aislamiento de los enfermos sería imprescindible para limitar la propagación de la enfermedad^{13,16,19}.

Ebola

El estudio del virus de Ebola tiene un interés paradigmático en bioterrorismo, pues tiene una altísima letalidad, al acabar con la vida del 90% de los infectados en menos de una semana. La epidemia acontecida en el Zaire obligó a poner en cuarentena regiones enteras del país hasta que la enfermedad remitió. El agente causal es un *rabdovirus* muy similar al de Marburg que ocasiona una fiebre hemorrágica aguda de elevada mortalidad. Las vías de transmisión no se conocen bien, aunque la más efectiva parece ser la parenteral. Sin embargo, en la epidemia del Zaire se comprobó la existencia de muchos afectados que habían tenido contactos

próximos con enfermos en que la transmisión parenteral parecía descartada. El reservorio podría encontrarse en ratones domésticos y las manifestaciones clínicas se caracterizan por una cefalea de inicio brusco, fiebre, dolor torácico y/o abdominal, diarrea y otras manifestaciones inespecíficas que dificultarían la detección precoz de los casos. A partir de los 4-5 días aparece una erupción maculopapulosa, hematemesis, melenas, epistaxis, metrorragias y sangrados generalizados que pueden matar al enfermo por shock hipovolémico refractario a las medidas de sostén. En esta fase probablemente se detectarían varios casos y ello obligaría al aislamiento de los enfermos o sospechosos y sus contactos hasta que se pudiera demostrar que están libres del virus, lo que podría acontecer pasadas unas 3 semanas de la sospecha. Los centros regionales de la OMS en Atlanta y Ginebra disponen de sueros de convalecientes que podrían ser útiles en el tratamiento de la enfermedad. En la actualidad se están desarrollando vacunas todavía no comercializadas^{16,20}.

Marburg

El virus de Marburg origina una enfermedad muy similar al Ebola, que presenta también vías de contagio mal conocidas y que tampoco dispone de tratamiento ni vacuna efectiva. La enfermedad se diagnosticó por primera vez en Alemania y Yugoslavia en personal de laboratorio que manipulaba monos importados de África (mono verde o *Cercopithecus aethiops*). La principal limitación para la aplicación en bioterrorismo es, al igual que ocurre con el virus de Ebola, la dudosa transmisión por contacto próximo y por vía aérea^{16,20}.

Botulismo

Es una enfermedad neuoparalizante causada por la exotoxina del *Clostridium botulinum*. La causa más frecuente del contagio es la intoxicación alimentaria por la ingesta de alimentos que contienen la toxina preformada. En el ámbito bioterrorista podría producirse una importante difusión del botulismo incorporando la toxina a la industria de conservas o de alimentación, por ejemplo, mediante el sabotaje de una cadena de producción alimentaria de gran impacto comercial. El período de incubación depende de la cantidad de toxina ingerida y absorbida (de 18 h a más de 8 días). Los primeros síntomas son náuseas, cefalea, vértigo y, a las pocas horas, parálisis de los pares craneales (estrabismo, diplopía, midriasis arreactiva, disfagia, disartria, etc.). El inicio súbito de una parálisis flácida bilateral, con el sensorio conservado, y en ausencia de fiebre y parestesias, obliga a descartar botulismo. La prevención con suero antitóxico en personas que han ingerido alimentos contaminados se ha demostrado útil. La eliminación de la

toxina del tubo digestivo mediante el lavado de estómago y/o administrando purgantes puede ser útil en las fases precoces de la ingesta. La administración precoz de la toxina con suero puede también ser efectiva^{16,21}.

Cólera

Algunas bacterias del tipo *Vibrio* sp. modificadas genéticamente podrían ocasionar una diarrea altamente deshidratante junto a sintomatología sistémica grave. La difusión de la enfermedad en actos bioterroristas podría llevarse a cabo contaminando los depósitos de agua potable o bien alimentos que se consumen crudos y no se someten a temperatura durante su elaboración. La vacuna es accesible pero no absolutamente efectiva¹⁶.

Salmonella

Incluir cepas de *Salmonella* sp. en las cadenas alimentarias podría ocasionar brotes epidémicos importantes. Existe un antecedente histórico de bioterrorismo por *Salmonella*. En septiembre de 1984, en The Dalles (Oregón, EE.UU.), unas 750 personas enfermaron tras comer en diferentes restaurantes de la ciudad. MA Sheela confesó ante un tribunal federal que ella, junto a otros individuos de una secta religiosa, diseminaron bacterias del género *Salmonella* en ensaladas de 4 restaurantes, y que las bacterias procedían de cultivos realizados en laboratorios instalados en el rancho de la secta. Tras 2 años de prisión, fue deportada a Europa. Se dispone de vacuna, pero no es 100% efectiva cuando el inóculo bacteriano es importante^{16,22}.

Tularemia

Es una infección excepcional en nuestro país, causada por un cocobacilo, *Francisella tularensis*, que habita en una amplia variedad de mamíferos y que se transmite al hombre por contacto directo con estos animales o a través un insecto o artrópodo vector (moscas, garrapatas). La enfermedad se caracteriza por una úlcera situada en el punto de inoculación y adenopatías regionales (axilar o inguinal en función de la puerta de entrada). Tras un período de incubación de 2 a 5 días, en la gran mayoría de infectados aparece fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y malestar general y en un 20% de estos un exantema maculopapuloso generalizado. La forma más grave de la enfermedad es la denominada tularemia pulmonar, que puede producirse por la inhalación del cocobacilo, y que tiene una elevada mortalidad. Muy infrecuentemente puede transmitirse por vía digestiva al ingerir carne poco cocida de animales infectados. Un ataque bioterrorista que utilice este microorganismo parece poco viable, por la dificultad del germen en proli-

ferar en muchos medios, por el infrecuentísimo contagio interhumano y porque la mortalidad (tanto con tratamiento como sin él) es inferior al resto de «armas biológicas» que aquí se comentan. No obstante, podrían dispersarse vectores portadores del organismo en granjas, incluir la bacteria en las cadenas de alimentación (en productos que se consumen sin hervir) o intentar contagios directos dispersando vectores portadores en locales cerrados. Existe vacuna útil, aunque no es de utilización sistemática y sólo atenúa la gravedad de la enfermedad. El tratamiento, tanto de los enfermos como de los contactos, es muy efectivo, dado que casi todas las cepas son sensibles a la estreptomycin. Desde el punto de vista teórico, las cepas utilizadas en bioterrorismo podrían tratarse (en el laboratorio) con plásmidos que las hicieran resistentes a los antibióticos a los que habitualmente son sensibles^{6,7,23}.

Miscelánea

Estafilococos productores de exotoxinas, virus influenza, virus de la encefalitis equina venezolana (alfavirus), *Coxiella burnetii* y, al menos, un total de 30 agentes biológicos podrían catalogarse de potenciales «armas»^{6,7,10,13}. Países y grupos terroristas con pocos recursos podrían disponer de gran cantidad de patógenos, algunos de los cuales podrían ser dispersados en aerosoles. El estado actual de la bioingeniería permite producir bioagentes de gran letalidad con costes mucho más modestos que los necesarios para una guerra nuclear o química. Afortunadamente, la puesta en práctica de auténticas catástrofes utilizando material biológico no parece ser tan sencilla, pues la historia demuestra que los terroristas prefieren utilizar otros métodos convencionales. A pesar de esto, los estudiosos del tema conocen bien cómo podrían originarse daños importantes a la población tanto militar como civil y en los últimos años también se ha avanzado en intentar combatir posibles ataques⁶⁻¹⁵. Estos avances, protagonizados fundamentalmente por los EE.UU., se han producido a nivel tanto militar⁷ como médico y suponen un importante coste económico¹³. La espectrometría de masas de trampa iónica, la espectroscopia de rotura inducida por láser y diversas técnicas inmunoquímicas se encuentran en desarrollo con la finalidad de detectar en el aire posibles patógenos. Entre estas últimas se ha desarrollado el denominado «Sistema de Detección Biológica Integrada» (BIDS) que expone muestras de aire sospechosas de contener el antígeno con anticuerpos de las principales «armas biológicas». El método ya es efectivo para reconocer a *Bacillus anthracis*, toxina botulínica, *Yersinia pestis* y la enterotoxina B del estafilococo; sin embargo, todavía se está muy lejos de conseguir un BIDS universal^{6,7,10-13}.

Para crear planes de emergencia en el combate del bioterrorismo se han tomado como modelos clásicos la epidemia de viruela en Yugoslavia acontecida en 1972 y la de ántrax en la Unión Soviética el año 1979¹³. Según Henderson¹³ existen diferencias entre quién sería el personal de primera respuesta en un ataque químico respecto a un ataque biológico. En el primer caso cobran especial relevancia los paramédicos, bomberos, policía y personal sanitario de emergencia. En el segundo destacan, en el siguiente orden, médicos y enfermeras de los servicios de emergencia, infectólogos, epidemiólogos, expertos en salud pública, administradores de hospital y expertos de laboratorio. La mejor defensa contra estas armas es la prevención, y en segundo lugar, detener un posible ataque. El uso de trajes especiales aislantes y el perfeccionamiento en sistemas para detectar los microorganismos en el campo de batalla o en otras situaciones se alejan un poco de nuestra realidad médica, pero no, en cambio, aprovechar la oportunidad para recordar estas enfermedades infrecuentes. El médico es el profesional sanitario en quien recae la responsabilidad de detectar posibles víctimas, por lo que una información concisa sobre este tema le puede resultar muy útil para aplicar sus conocimientos en el combate de esta amenaza mundial.

Bibliografía

1. Finch SC. El estudio de los supervivientes de la bomba atómica en Japón. Am J Med (ed. esp.) 1979;9:409-12.
2. Perry AR, Iglar AF. The accident at Chernobyl: radiation doses and effects. Radiol Technol 1990;61:290-4.
3. Dueñas A, Nogué S, Prados F. Accidentes o atentados con armas químicas: bases para la atención sanitaria. Med Clin (Barc) 2001;117:541-54.
4. Baxter PJ. Responding to mayor toxic releases. Ann Occup Hyg 1990;34:615-20.
5. Munro NB, Watson AP, Ambrose KR, Griffin GD. Treating exposure to chemical warfare agents: implications for health care providers and community emergency planning. Environ Health Perspect 1990;89:205-15.
6. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. MMWR 2000;49(RR-4):1-14.
7. Textbook of Military Medicine. Medical aspects of chemical and biological warfare. Maryland: Department of the Army, United States of America, 1997.
8. Doménech R. Los Estados Unidos temen un atentado con armas biológicas o químicas. El Periódico de Catalunya, 30 de septiembre de 2001.
9. Hervás M. El ántrax aparece por primera vez en Europa. El Periódico de Catalunya, 2 de noviembre de 2001.
10. Roberts B. Biological weapons: weapons of the future. Washington DC: Center for Strategic and International Studies, 1993.
11. Dando M. Biological warfare in the 21st century. New York: MacMillan, 1994.
12. Cole LA. The eleventh plague: the politics of biological and chemical warfare. New York: Freeman and Company, 1996.
13. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. Science 1999;283:1279-82.
14. Generalitat de Catalunya. Documento del Departament de Sanitat sobre los principales agentes de terrorismo biológico, de uso interno para centros sanitarios. Barcelona, 2001 (no publicado).
15. Keim M, Kauffmann AF. Principles for emergency terrorism. Ann Emerg Med 1999;34:177-82.
16. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Barcelona: Doyma, 1992.

17. La Forve FM. Anthrax. Clin Infect Dis 1994;19:1009-13.
18. CDC. Use of anthrax vaccine in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2001;49:1-39.
19. CDC. Vaccinia (small pox) vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2001;50:1-43.
20. CDC. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR 1995;44:475-9.
21. Therre H. Botulism in the European Union. Eur Com Dis Bul 1999;4:2-7.
22. Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angulo FJ. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *thyphimurium* DT104 infections in the United States. N Engl J Med 1998;338:1333-8.
23. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1991.