

La guerra No-convencional con armamento invisible

Elizabeth Escobar Seguro. Bióloga, Estudiante Maestría en Biotecnología UNAL.

Docente Biología Molecular Facultad de Medicina

UPB

Desde tiempos prehistóricos ya el hombre había ideado diferentes estrategias de ataque para derrotar a sus enemigos fueran animales u hombres. Las primeras armas utilizadas por los hombres prehistóricos fueron las piedras, las puntas de lanzas y flechas labradas en cuarzo y otros materiales.

Luego apareció la pólvora y la dinamita para trabajar en la minería y con ello el principio de ataque bélico entre los pueblos, y entre lo último tenemos: las balas, los morteros, las granadas, los lanzacohetes, las bombas, los misiles teledirigidos, las armas químicas y las bombas nucleares.

Sin embargo, no contentos con el poder destructor de este tipo de armamento, desde hace bastante tiempo se viene trabajando en un arsenal menos visible o invisible, pero no por ello menos peligroso: las armas biológicas.

Las armas biológicas están constituidas básicamente por microorganismos: bacterias y virus, y algunas toxinas, que potencialmente tienen la capacidad de producir brotes y epidemias en animales y humanos (Ver tabla). Ellas han sido almacenadas y cultivadas en laboratorios de alta seguridad para evitar su propagación indiscriminada con el objeto de estudiarlas, y porque no, hasta modificarlas con tal de poder hacer de ellas elementos bélicos más eficientes.

Además, ha esto se agrega el hecho de que este tipo de agentes pueda ser producido a escala utilizando equipos tecnológicos simples y a bajo costo, en comparación con las armas químicas y nucleares, cuyo poder destructivo está enfocado a la destrucción de masas.

Algunos eventos históricos sobre el uso de las armas biológicas

Fecha	Suceso
400 A.C	Los arqueros mesopotámicos infectaban sus flechas con heces o cadáveres
190 A.C	Aníbal ganó una batalla naval lanzando serpientes venenosas a los barcos enemigos
Siglo XII	Barbarroja utilizó los cuerpos de soldados muertos para envenenar pozos de agua
Siglo XVIII	Tropas Británicas dieron mantas que habían usado muertos por viruela a los nativos americanos
1942	Los EEUU investiga el Ántrax y la toxina botulínica
1957	El gobierno británico asegura haber destruido todas las armas biológicas
1972	Firma de la convención sobre armas biológicas y toxinas
1973	EE.UU. declaró haber eliminado todo su arsenal biológico
1979	Escape de Ántrax en la antigua URSS
1984	Contaminación intencionada con <i>Salmonella</i> en un restaurante en Oregon (EE.UU.)
1995	Una Secta Japonesa dispersó gas paralizante Sarin en el metro de Tokio
2001	Envío de cartas con polvo de ántrax en el correo de los EEUU y otros lugares tras el atentado del 11 de noviembre.

Clasificación

Los agentes biológicos empleados con fines bélicos pueden clasificarse en tres categorías:

- a. Operativa: Agentes letales o incapacitantes, con o sin potencial para una segunda transmisión.
- b. Blanco: Personales, animales, plantas o materiales.
- c. Tipo: Patógenos replicativos, toxinas o biomoduladores.

Los agentes que serán descritos a continuación son los agentes patógenos replicativos (bacterias y virus) y algunos productos de estos, como toxinas considerados como armas potenciales para hacer bioterrorismo.

Enfermedades bacteriales.

Las enfermedades de este tipo con mayor posibilidad de ser causadas por bacterias usadas como bioarmas son: el ántrax, la Brucelosis, la plaga, la fiebre Q y la Tularemia

Ántrax

El Ántrax es causado por el *Bacillus anthracis*, un bacilo Gram positivo esporulado. El reservorio de esta bacteria es el suelo y se encuentra ampliamente distribuido en el mundo. Su forma vegetativa se presenta en los hospederos infectados (animales) y en forma de espora en el medio ambiente. Las esporas no se forman dentro del hospedero infectado a menos que sus tejidos sean expuestos al aire. Así mismo, por ser un mecanismo de resistencia las esporas pueden sobrevivir a condiciones ambientales adversas y persistir viables en el ambiente por décadas.

Los animales más propensos a adquirir las esporas son las vacas, las cabras, ovejas y caballos durante la ingesta de pastos, pero otros animales pueden desarrollar la infección.

La dosis infectiva en forma de aerosol es de 8.000-50.000 esporas, y el periodo de incubación puede ser de 1 a 5 días. El diagnóstico se hace en sangre, mediante la detección de anticuerpos o antígenos por técnicas directas o de ELISA (Enzime Linked ImmunoSorbent Assay).

Las precauciones en el manejo de estos pacientes deben ser las normales, y los tratamientos disponibles son los siguientes:

- Infectado: ciprofloxacina, doxiciclina o penicilina.
- Expuesto (preventivo o profiláctico): Ciprofloxacina si no ha sido vacunado y doxiciclina más vacuna

- Existe también una vacuna disponible que se aplica 6 dosis según el siguiente esquema: 0, 2 y 4 semanas, 6, 12 y 18 meses y un refuerzo anual.

Pocos agentes poseen las características necesarias para ser empleados efectivamente a gran escala. Sin embargo, ningún agente posee unas propiedades tan ideales como el *Bacillus anthracis*, por su fácil aislamiento, cultivo, y amplia distribución. La combinación de su letalidad, su capacidad para producir esporas como mecanismo de resistencia, y su aerosolización la hacen una de las más grandes armas biológicas, lo que potencialmente lo puede hacer un arma ideal, disponible para ejércitos y terroristas.

Brucelosis.

La *Brucella* es un cocobacilo pequeño Gram negativo, pleomórfico, aerobio no-toxigénico, no-esporulado. También es considerado un parásito facultativo intracelular de los macrófagos y localizado en los órganos con un mayor número de éstas células, especialmente en pulmón, bazo, hígado, y el sistema nervioso central, la médula ósea y los líquidos sinoviales.

Existen seis especies de este microorganismo y en los hospederos de tipo animal pueden causar infertilidad y abortos. La *Brucella melitensis* que afecta las cabras, es la bacteria que ataca más severamente al hombre seguido por la *B. suis*, *B. abortus*, y *B. canis*. En forma de aerosol puede ser muy infectiva y la transmisión persona a persona es poco probable. La infección puede ser producida por aerosoles, o por vía oral o percutánea.

La dosis infectiva por aerosoles es de 10 – 100 microorganismos y el periodo de incubación puede durar entre 5 y 60 días.

El diagnóstico generalmente se hace mediante ensayos serológicos, aglutinación y cultivos en médula ósea y en sangre, durante la fase aguda y de convalecencia. Se deben tomar las precauciones estándar y en caso de haber lesiones presentes se debe aislar el paciente, para evitar el contacto.

Los antibióticos usados en el tratamiento de pacientes o en personas expuestas, es la combinación de doxiciclina y rifampicina, y no existe una vacuna disponible hasta el momento.

Plaga

El agente que produce esta enfermedad es la *Yersinia pestis*, un bacilo Gram negativo de la familia de las enterobacterias. El reservorio son los roedores y puede transmitirse al hombre directamente, de hombre a hombre o a través de insectos (vectores).

Se requieren de 100 - 500 microorganismos como dosis infectiva en aerosol y el periodo de incubación es de 2 a 3 días. El diagnóstico se hace mediante métodos directos, detección de antígenos, anticuerpos, cultivos o fluorescencia, en sangre, esputo, y aspirado de nódulos linfáticos.

Los pacientes se tratan como los neumónicos y los antibióticos utilizados son estreptomicina, Doxiciclina o cloranfenicol. Si es tratamiento preventivo se usan la tetraciclina o la doxiciclina.

Existe la vacuna inactiva de Greer se coloca 1 ml y luego se ponen dos refuerzos entre 1-3 y 3-6 meses.

Fiebre Q

Es una enfermedad febril zoonótica de amplia distribución en el mundo, es producida por la *Coxinella burnetti* que es un microorganismo intracelular obligado tipo rickettsia de baja virulencia pero de gran infectividad.

Este microorganismo tiene la capacidad de producir esporas lo que le confiere gran resistencia a la desecación, al calor y le permite permanecer por más tiempo en el ambiente.

Se requieren de 1 – 10 microorganismos como dosis infectiva (aerosol) y el tiempo de incubación de 10 – 40 días. El diagnóstico se hace mediante la detección de anticuerpos en suero por ELISA o IFA (Immune Fluorescent Assay).

El tratamiento para los pacientes o personas expuestas se hace con tetraciclina o doxacilina. La vacuna es una preparación de células totales inactivas y solo requiere una dosis subcutánea de 0.5 ml, con previa prueba de hipersensibilidad.

Tularemia

El agente causante es un cocobacilo Gram negativo, inmóvil y aerobio llamado *Francisella tularensis*, que además es un microorganismo facultativo intracelular. La tularemia, también conocida como fiebre de liebre y fiebre "deer fly", es una enfermedad zoonótica que puede ser adquirida por los humanos a través de vías respiratorias, piel y mucosas. La afección respiratoria es llamada tularemia tifoidea y se adquiere por vía nasal mediante aerosoles, la ulceroglandular se adquiere por punción o contacto con fluidos tisulares y sangre se animales infectados.

Se requieren entre 10 – 50 microorganismos para la forma tifoidea y el tiempo de incubación es de 2 – 10 días. El diagnóstico se hace mediante pruebas serológicas y cultivos en sangre o esputo.

El tratamiento esta basado en dosis de estreptomicina o gentamicina, y el de tipo profiláctico con doxiciclina o tetraciclina.

Además, existe una vacuna viva atenuada. El cultivo de este microorganismo de difícil y puede ser potencialmente peligroso.

Enfermedades virales

Los virus con mayor potencial biológico son: la viruela, los virus de la encefalitis y los de las fiebres hemorrágicas.

Viruela

Pese a que este virus fue erradicado cerca de 1977 a la vista de algunos estrategias militares, sigue siendo un arma biológica potencial. Aunque, los laboratorios autorizados por la Organización Mundial de la Salud donde están aisladas las cepas de reserva del virus, son solo dos en el mundo (CDC de

Atlanta, EE.UU y otro en Koltsovo, Rusia), se sospecha que pueden existir cepas clandestinas de viruela, lo cual deja abierta la posibilidad de que se haga manipulación genética de ella o de otros virus de la misma familia (Ortopoxviridae), para producir microorganismos más virulentos o similares a la viruela. A nivel animal no existen reservorios de este virus, pero se sabe que los monos son susceptibles.

Se requieren de 10 – 100 partículas virales como dosis infectiva y el tiempo de incubación esta entre los 7 y 17 días. El diagnóstico se hace sobre hisopados faríngeos y material de las lesiones, de estas muestras se aísla el virus posteriormente son procesados por técnicas de ELISA y PCR.

Dentro de las precauciones que se deben tener en cuenta, esta el aislamiento respiratorio.

El tratamiento con cidofovir hasta el momento solo ha sido probado en estudios *in vitro*.

La profilaxis con respecto a este virus es mediante inmunoglobulinas contra el virus, y además existen vacunas.

Virus de la encefalitis equina venezolana

Se conocen los virus equinos de Venezuela, del este y del oeste (VEE, EEE, WEE respectivamente), son miembros de la familia Togaviridae, genero Alfavirus.

Aunque comúnmente este virus es transmitido por la picadura de mosquitos, también pueden ser altamente infecciosos por aerosoles, por lo que la dosis infecciosa se encuentra entre 10 – 100 partículas virales.

Según el tipo de virus, varia ligeramente el tiempo de incubación: VEE de 2 a 6 días, y EEE y WEE de 7 a 14 días. La detección diagnóstica de los tres tipos se hace en suero mediante pruebas serológicas de ELISA o inhibición de aglutinación luego del aislamiento viral.

Las precauciones a seguir son las estándar para infecciones de este tipo y se debe hacer control de mosquitos, por su peligro como vectores del virus.

El tratamiento es considerado de soporte y se hace con analgésicos y anticonvulsivantes en caso de ser requeridos.

No existe tratamiento profiláctico y existen vacunas atenuadas para uso en humanos, aunque no todas son efectivas contra todos los serotipos existentes de cada virus y algunas requieren múltiples inmunizaciones para poder ser efectivas.

Virus de la fiebre hemorrágica

El virus de la fiebre hemorrágica (VHF) es un concepto clínico útil que describe un proceso de enfermedad asociado a las infecciones por virus RNA. Fiebre, malestar y postración, así como anomalías vasculares son algunos de los signos característicos de esta infección. Estos agentes son transmitidos típicamente a los humanos por medio de animales reservorio o de algunos artrópodos que actúan como vectores. La distribución de estos virus ha sido extensiva y son armas potenciales por su alta infectividad, por aerosoles generando alta morbilidad y en algunos casos alta mortalidad, además de poderse replicar satisfactoriamente en cultivo lo cual permite su potencial como arma.

La dosis infectiva requerida por vía aérea es de 1 a 10 partículas virales y el periodo de incubación es de 4 a 21 días. La muestra sobre la cual se hace el diagnóstico es sangre, como ocurre con otros virus hemorrágicos, de allí se aíslan los virus y se usan como antígenos en pruebas de ELISA y como blancos para RT-PCR.

Se debe evitar el contacto y considerar precauciones adicionales en caso de hemorragias masivas. La terapia de soporte se hace con ribavirin y en algunos viremias por otros virus hemorrágicos terapias con anticuerpos pasivos. Existen vacunas inactivas para algunos de estos virus hemorrágicos. Es importante cuidar las infecciones secundarias y la hipotensión durante el manejo agresivo de la viremia.

Toxinas

Las toxinas que han sido estudiadas como armas biológicas son la toxina botulínica y la enterotoxina B Estafilococcica.

Toxina Botulínica

Esta toxina es producida por el *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia. Es una neurotoxina de 150 Kda y existen siete tipos (A, B, C, D, E, F, y G), producidos por diferentes cepas de este bacilo, y todas tiene la capacidad de producir efectos similares cuando se inhalan o se ingieren. El poder de esta toxina es tan grande que se considera el compuesto más tóxico dentro de los que se conocen: 15.000 veces más tóxico que el agente nervioso VX y 100.000 veces más tóxico que el gas sarin.

La toxina botulínica actúa uniéndose a las terminales nerviosas sinápticas de las uniones neuromusculares y a nivel de los sitios colinérgicos autónomos.

La dosis infectiva, si es usada como aerosol, es de 0.001 µg de toxina /Kg de peso para la tipo A, y el periodo de incubación puede ser de 1 a 5 días con las primeras manifestaciones durante las primeras 24 horas del contacto.

El diagnóstico se hace mediante ELISA contra la toxina presente en hisopados nasales.

Las precauciones que se requieren a nivel del aislamiento de los pacientes son las estándar, y el tratamiento recomendado es una antitoxina heptavalente contra los siete serotipos existentes, o la antitoxina equina trivalente contra los serotipos A, B y E. Para aplicar esta última se requieren pruebas de hipersensibilidad, y la asistencia con ventiladores al ingresar al hospital.

Existe una vacuna disponible que es un toxoide pentavalente contra los serotipos A-E que se aplica subcutáneamente a las 0, 8 y 12 semanas, con un refuerzo anual.

Enterotoxina B estafilocócica (SEB)

Esta exotoxina termoestable es producida por el *Staphylococcus aureus*. Se considera una enterotoxina, porque su efecto lo ejerce en el tracto

gastrointestinal y se ha detectado como fuente de envenenamiento en alimentos de consumo humano, producto de la mala manipulación de los mismos. Dada su extrema toxicidad como agente incapacitante y su estabilidad en forma de aerosol, su inhalación puede afectar altos porcentajes de personas expuestas que resulten clínicamente enfermas.

Se dice que la dosis infectiva por esta vía es de 30 ng/persona (incapacitante) y una dosis de 1.7 µg/persona puede producir la muerte. La incubación de esta toxina es tan solo de 1 – 6 horas, durante este tiempo la persona debe recibir atención.

El diagnóstico se hace en muestras de hisopados nasales, suero u orina mediante ELISA, o mediante detección por la misma técnica de los anticuerpos contra la toxina.

Las precauciones con los pacientes deben ser las estándar y se requieren soporte terapéuticos como los ventiladores en caso de edema pulmonar, además de los cuidados básicos hospitalarios mientras se supera la fase aguda inicial. No existe ni tratamiento, ni vacuna, y las manifestaciones de la intoxicación pueden incluir diarrea y vomito. A nivel de investigación se viene trabajando en el desarrollo de vacunas contra esta toxina y contra la Enterotoxina A Estafilocócica (SEA), y la inmunoterapia a mostrado resultados en modelos murinos.

Conclusiones

Aunque algunos de los agentes anteriores poseen una mayor potencia desde el punto de vista infectivo, otros la tienen en su fácil transmisión, el tiempo de incubación, o en la cantidad de organismos requeridos para desarrollar la infección. La verdad es que cualquiera de ellos que sea utilizado, puede generar dependiendo de la escala a la cual se aplique un caos epidemiológico, dado que la población civil es la más susceptible de sufrir ataques efectivos, pues no disponen de vacunas, ni de equipos que los protejan ante un eventual ataque.

De allí que se requiere de la creación y mantenimiento de sistemas de vigilancia epidemiológica activos y de personal entrenado que este documentado sobre la detección a tiempo de los afectados, las posibles rutas de exposición, signos y síntomas de la enfermedad y la rápida identificación del agente causal. Esto ayudaría grandemente a incrementar la habilidad para planear la respuesta de los organismos y personal de salud, frente a un caso inminente de bioterrorismo.

Dicen comúnmente que en el Amor y en la Guerra todo se vale, y dado que estamos hablando de guerra, el otro aspecto importante a tratar es el eventual uso de las técnicas de ingeniería genética para manipular y potenciar la acción de los agentes biológicos.

La forma de diseñar organismos con capacidad letal, simplemente se basa en el hecho de que eventualmente uno podría quitar o poner un fragmento de DNA foráneo - que corresponda a un gen - dentro del genoma del organismo original, bien sea una bacteria o un virus. Esto permitiría la creación de agentes más letales (de crecimiento más rápido, más virulentos o más tóxicos), resistentes a los tratamientos farmacológicos que se usen normalmente o lo que puede resultar aun más peligroso, que puedan bloquear el sistema inmunitario del organismo al que infecten, evitando la detección y favoreciendo la proliferación del agente. Los más escépticos piensan que esto esta muy lejos de ocurrir, pero otros por el contrario consideran que allí es donde a futuro puede residir el mayor peligro para la destrucción de la humanidad.

Referencias

- Franz DR, Jahrling PB, Friedlanter AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, Pavlin JA, Christopher GW, Eitzen EM Jr. 1997. Clinical recognition and management of patients exposed to biological agents. JAMA 278(5): 399 –411.

- Cieslak TJ, Christopher GW, Kortepeter MG, Rowe JR, Pavlin JA, Culpepper RC, Eitzen EM Jr. 2000. Immunization against potential biological warfare agents. *Clinical Infectious Diseases* 30: 843-850.

- <http://www.elmundosalud.com>