

Capítulo segundo

Características de los agentes biológicos

*Javier Vicente Sánchez
Domingo Marquina Díaz
José Ignacio Castro Torres*

Resumen

Algunos agentes biológicos, pueden ser empleados como armas ofensivas (bacterias, rickettsias, virus, hongos filamentosos, protistas o toxinas), obtenidos a partir de cepas naturales o por modificaciones genéticas o selección en el laboratorio de alguno de ellos. Todos ellos presentan una serie de características que permiten que puedan ser considerados como potenciales armas y que resultan determinantes para su elección. Factores intrínsecos (propios del agente) como su nivel de patogenicidad, grado de virulencia, tiempo de incubación o forma de transmisión y extrínsecos (factores medioambientales) viento, humedad, temperatura, luminosidad, vías de entrada. Otra serie de factores a tener en cuenta para la elección de un agente biológico están relacionados con su facilidad y bajo coste para ser producidos (temperatura de crecimiento, requerimientos nutricionales, escalado de producción, estabilización del agente, etc.). También hay que evaluar las ventajas de su uso, los inconvenientes de su utilización, determinar cuál va a ser el lugar idóneo para su empleo y qué propiedades tiene desde el punto de vista ofensivo. Es muy importante conocer los tipos de patologías que pueden producir. Entre los agentes que potencialmente podrían ser empleados en un ataque biológico, los más probables evaluados

por un análisis exhaustivo de los factores anteriores se encontrarían *Bacillus anthracis* (agente productor del anthrax), *Yersinia pestis* (productor de la peste), el virus de la *Variola* (productor de la viruela) y el virus productor de la viruela del mono y la intoxicación por ricina. Este estudio puede resultar de utilidad de cara a una evaluación razonada para determinar el potencial de distintos agente biológicos, así como estimar sus riesgos de empleo.

Palabras clave

Agente biológico, toxina, bacteria, virus, peligrosidad, armas.

Characteristics of biological agents

Abstract

*Some biological agents can be used as offensive weapons (bacteria, rickettsiae, viruses, filamentous fungi, protists or toxins), obtained from natural strains or by genetic modification or selection in the laboratory of any of them. All of them have a series of characteristics that allow them to be considered as potential weapons and that are decisive for their choice. Intrinsic factors (specific to the agent) such as its level of pathogenicity, degree of virulence, incubation time or form of transmission and extrinsic factors (environmental factors) wind, humidity, temperature, light, entry routes. Another series of factors to take into account when choosing a biological agent are related to its ease and low cost to be produced (growth temperature, nutritional requirements, production scaling, agent stabilization, etc.). It is also necessary to evaluate the advantages of its use, the disadvantages of its use, determine which is going to be the ideal place for its use and what properties it has from the offensive point of view. It is very important to know the types of pathologies that they can produce. Among the agents that could potentially be used in a biological attack, the most probable evaluated by an exhaustive analysis of the previous factors would be *Bacillus anthracis* (producing agent of anthrax), *Yersinia pestis* (producing the plague), *Variola virus* (producer of Smallpox) and the virus that produces monkeypox and ricin poisoning. This study may be useful for a reasoned evaluation to determine the potential of different biological agents as well as to estimate their employment risks.*

Keywords

Biological weapon, toxin, bacteria, virus.

1. Los agentes biológicos

Un agente biológico es cualquier microorganismo (celular o acelular), toxina o prión que puede desarrollarse en cualquier ambiente, y que en algunas circunstancias puede causar enfermedad en el hombre, animales o plantas o producir deterioro en el material.

De igual forma, un agente de guerra biológico se puede definir como un agente biológico confirmado, que ha podido ser o no modificado, procesado o militarizado para ser deliberadamente utilizado para producir enfermedad o muerte en humanos, animales o plantas o para producir deterioro en el material.

Ante la posibilidad de un ataque con agentes biológicos, este, no tiene porqué producirse empleando alguno conocido. No obstante, los posibles agentes biológicos que pueden emplearse en un ataque pueden agruparse de forma genérica en: bacterias, rickettsias (bacterias endoparásitas), virus, hongos filamentosos, protistas y toxinas (vegetales, animales y microbianas). Desde el punto de vista jurídico, se considera que un agresivo de combate de tipo B (agente biológico) es un microorganismo capaz de causar una enfermedad o la muerte a seres humanos, animales o plantas. No obstante, en los textos biomédicos se incluyen a las toxinas dentro de este tipo de agresivos de combate.

Las bacterias son microorganismos unicelulares, procariotas (sin núcleo diferenciado), con una distribución cosmopolita (suelo, aire, agua, animales y plantas). En la actualidad, somos capaces de identificar unas 10.800 especies cultivables (10.358 bacterias y 502 arqueas), pero esto supone como mucho entre un 10-15 % del total existente en el planeta. Las técnicas de secuenciación masiva (Earth Microbiome Project) han catalogado unos 10 millones de especies de microorganismos. Algunos autores han llegado a plantear que en la Tierra pueden existir hasta un billón de especies¹, aunque de todas ellas, solo un pequeño porcentaje son patógenas.

Las bacterias, pueden presentar distinta forma (cocoide, bacilar o espiriforme), así como distintas agrupaciones (libres, cadenas, sarcinas, palillos chinos, etc.) con tamaños que oscilan entre 0,5 y 5 µm de longitud. Algunas, pueden desarrollar formas de resistencia ante condiciones ambientales y nutricionales extremas

¹ López-Gofñi, I. (2012). Microbio. Noticias y curiosidades sobre virus, bacterias y microbiología. <https://microbioblog.es/cuantas-especies-de-microbios-hay-en-el>

(endosporas), y pueden presentar movilidad por el desarrollo de unos apéndices denominados flagelos (fig. 1).

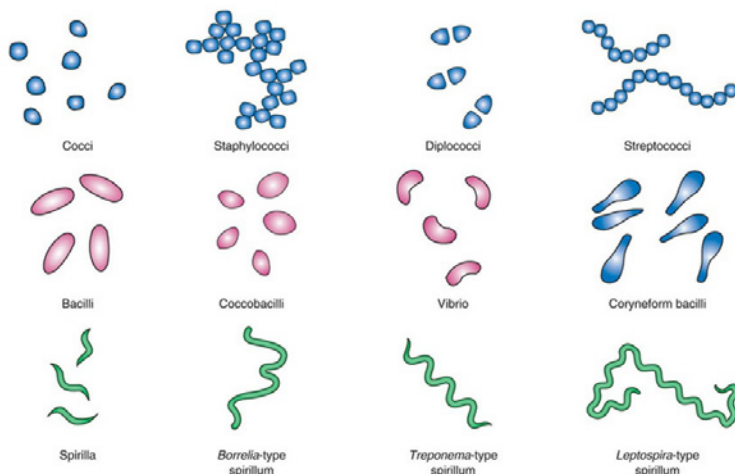


Fig. 1. Formas y agregados de bacterias. Imagen extraída de: <https://www.monografias.com/trabajos54/bacterias-virus-priones/bacterias-virus-priones2>

Las rickettsias, pertenecen a un género de bacterias, Gram negativas, que no forman esporas, con aspecto pleomórfico (cocoide, bacilar o filamentosa) con un tamaño entre 0,1 a 10 μm de longitud. Todas ellas producen enfermedades en los humanos y algunos animales. Son transmitidas por artrópodos (pulgas, piojos, ácaros y garrapatas), aerosoles, mordeduras, picaduras, rasguños en la piel, agua y alimentos contaminados (fig. 2). Son parásitos intracelulares obligatorios, multiplicándose preferentemente en las células endoteliales.

Las rickettsias no pueden ser cultivadas en medios de laboratorio, y por tanto deben cultivarse empleando embriones (normalmente en huevos de pollo embrionados). Pese a producir enfermedades graves (fiebre Q, tifus exantemático, ehrlichiosis, anaplasmosis o la fiebre de las Montañas Rocosas), pueden ser tratadas con antibióticos del grupo de las tetraciclina.

Los virus son microorganismos acelulares, formados por ácidos nucleicos (ADN o ARN) mono o bicatenarios con estructura lineal o circular. Con un tamaño muy pequeño, entre 0,02 a 0,3 μm . No obstante, existen virus de un tamaño superior, hasta 1,0 μm (pandoravirus y megavirus). Por esta razón, su estructura, solo pueden ser observados empleando microscopía electrónica, a diferencia



Fig. 2. Las chinches actúan como hospedadores intermediarios transmitiendo enfermedades producidas por rickettsias. Imagen extraída de: <https://www.unotv.com/estados/sonora/alertan-por-rickettsia-en-sonora/>

del resto de los microorganismos. Todos son parásitos obligados, carecen de metabolismo propio y solo pueden reproducirse en el interior de las células huésped. A diferencia de las rickettsias, que parasitan exclusivamente células animales, los virus pueden también tener como hospedador a células vegetales y bacterias. Son responsables de enfermedades muy graves en humanos, animales y las plantas, no existiendo tratamiento eficaz para muchas de ellas, existiendo únicamente tratamientos paliativos para sus efectos. En muchos casos, las terapias empleadas para combatir las infecciones víricas implican el uso de inmunoterapia o una profilaxis con vacunaciones preventivas. Entre las enfermedades producidas por virus que podrían ser empleadas en un posible ataque biológico se encontrarían: el dengue hemorrágico, la viruela humana, la viruela del mono, la fiebre amarilla, la encefalitis estival rusa, la encefalitis equina venezolana, el chikunya o la fiebre del Rift entre otras.

Los hongos microscópicos son microorganismos eucariotas, uni o pluricelulares. Se pueden clasificar de forma general en levaduras (unicelulares) u hongos filamentosos propiamente dichos (pluricelulares). Con un tamaño mucho mayor que las bacterias (de 3 a 50 μm de longitud). Su nivel de patogenicidad es inferior al de las bacterias y los virus. Además de algunas especies del género *Aspergillus*, que pueden causar enfermedades de tipo respiratorio severo, y otras especies (*Fusarium*, *Penicillium*, *Aspergillus*) productoras de micotoxinas (aflatoxinas, fumonisinas, ocratoxina A, patulina, tricotecenos, zearalenona...), de interés en alimentación, en los últimos años se ha observado que algunos hongos filamentosos del grupo de los hongos claros o hialohifomicetos, dematiáceos u oscuros, agentes de la mucormicosis y *Pneumocystis jirovecii* son en general hongos oportunistas emergentes que producen infección

diseminada en pacientes con inmunodepresión severa (Fariñas et al., 2012), no obstante, estos microorganismos resultan muy complicados de producir de forma masiva y su nivel de patogenicidad y virulencia es muy limitado, resultando difícil su uso como agentes biológicos con potencial bélico.

Los Protistas, son un grupo muy heterogéneo de microorganismos eucariotas, uni o pluricelulares, pueden tener pigmentos clorofílicos o no. Son capaces de desarrollarse en el agua, el suelo, las plantas, los animales o el ser humano. Tienen una estructura mucho más compleja que los microorganismos descritos anteriormente. Su tamaño oscila entre 1 a 100µm. Pueden ser sésiles o móviles por el desarrollo de estructuras especializadas (cilios, flagelos o pseudópodos). Algunos producen enfermedades en el ser humano como la malaria (paludismo), las tripanosomiasis, la toxoplasmosis y las disenterías amebianas y distintas amebiasis.

Las toxinas (biológicas), son compuestos químicos de naturaleza proteica o no, con capacidad antigénica y con diverso origen (microbiana, vegetal o animal), tienen efectos tóxicos o venenosos para las células o los tejidos de las células diana. Las toxinas microbianas son producidas por bacterias, rickettsias y hongos filamentosos. Las toxinas microbianas pueden clasificarse en exotoxinas y endotoxinas. Algunas toxinas pueden formar parte de la estructura de las bacterias que las producen, concretamente de su pared celular, son las endotoxinas. Un ejemplo es el lipopolisacárido de la membrana externa de la pared celular de las bacterias Gram negativas (fig. 3). Sin necesidad de que la bacteria productora la libere al medio va a desarrollar su efecto tóxico. En otras ocasiones la lisis de las bacte-

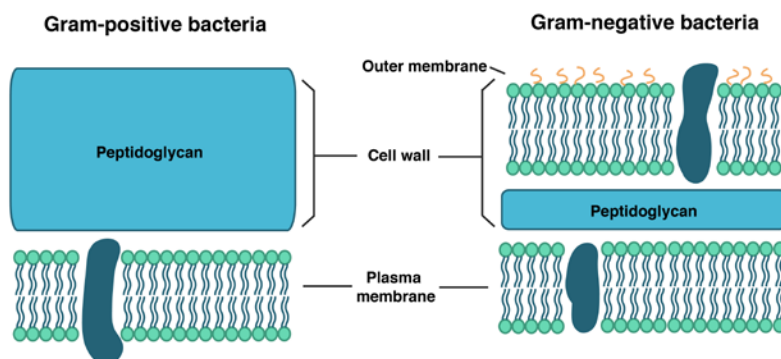


Fig. 3. Lipopolisacárido de la membrana externa de la pared de las bacterias Gram negativas. Imagen extraída de: <https://avinews.com/endotoxinas-en-avicultura-comercial/>

rias que lo tienen, produce su liberación masiva a los tejidos a los que infectan ocasionando sus efectos, entre los que se encuentran: incremento de la inflamación (por estimulación de la producción de citoquinas), fiebre, necrosis celular y hemorragias.

Las exotoxinas, son moléculas que se liberan al medio por el microorganismo productor. Todas son de naturaleza proteica. A diferencia de las endotoxinas, que tienen un amplio espectro de acción y células diana, en el caso de las exotoxinas actúan sobre células específicas como las nerviosas. No son termoestables (no soportan la ebullición) como las endotoxinas. Al tener una actividad muy específica, generan síntesis de anticuerpos produciendo una alta toxicidad. Entre las exotoxinas microbianas más potentes se encuentran las toxinas producidas por *Clostridium botulinum* (7 toxinas)², la toxina producida por *Clostridium perfringens*, el complejo toxigénico de *Bacillus anthracis* (toxina letal: factor letal + antígeno protector y la toxina edematógena: antígeno protector + factor de edema)³, (Pavan *et al.*, 2011), la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (Alarcon-Lavin *et al.*, 2017) y las producidas por *Escherichia coli* (toxina Shiga o Vero) (Takeda y Kurazono, 1993).

Los vegetales, los organismos más extendidos en la naturaleza, por sus características metabólicas son capaces de producir multitud de productos químicos (muchos de los cuales son empleados como medicamentos). Las toxinas vegetales se pueden agrupar en seis tipos, en función de su composición química (alcaloides, glucósidos, fitotoxinas, oxalatos, resinoides y biocinógenos). Muchos de ellos provienen del metabolismo secundario de las plantas, muchos de ellos tienen propiedades que les hacen ser útiles para la producción de medicamentos, aunque su utilización en concentraciones superiores a las terapéuticas les hace potencialmente peligrosos. Entre ellos se encuentran alcaloides como la aconitina, la atropina, la codeína, la colchicina, la ergotamina, la escopolamina, la mescalina, la morfina, la quinina, compuestos azufrados como la amigdalina, la durrina o al prunasina, que en su descomposición liberan ácido cianhídrico, (Henning, 2013: 50-70) o proteínas tóxicas como la ricina (Arango, 2013: 213). De todas ellas, la ricina es la toxina vegetal más potente y empleada

² Bush, L. M. y Vázquez Pertejo, M. T. (2021). Botulismo. Enfermedades Infecciosas. *Manual MSD versión para profesionales*. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-anaerobias/botulismo#top>

³ Carmona, M. y Domínguez de la Calle, M. (2001). *Bacillus anthracis* como agresivo. P. 6+493-631. Disponible en: https://bibliotecavirtual.ranf.com/es/catalogo_imagenes/grupo.do?path=6027592

en ataques biológicos. Se trata de una toxina que se extrae del arbusto del ricino (*Ricinus comunis*), concretamente de las variedades gibsonii y zanzibariensis. El ricino es una planta originaria de Etiopia, pero que se ha extendido por todo el mundo. Sus semillas son tóxicas, y de ellas se extrae una toxina, la ricina, es una fitotoxina con actividad citotóxica. Se obtiene como un subproducto en el proceso de producción del aceite de la semilla (aceite de ricino) por extracción con disolventes orgánicos. La ricina desde la antigüedad se ha utilizado como un producto tóxico de forma intencionada. La cantidad de toxina letal por inhalación es de tan solo 1.0 mg/kg de peso y de 1 a 10 µg/kg de peso cuando es inyectada (Crompton, 1980). Cuando penetra en el organismo, por inhalación, produce fiebre, problemas respiratorios y edema pulmonar, cuando es ingerida ocasiona somnolencia, náuseas, vómitos, gastroenteritis hemorrágica, fallo renal y hepático, hemólisis, y fallo multiorgánico. La muerte sobreviene en tan solo 36 a 48 h que en caso de inhalación se produce por fallo cardiorespiratorio. Actualmente existe un antídoto que protege frente a la toxina, desarrollado por un laboratorio británico si se administra durante las 24 primeras horas de la exposición (Fernández *et al.*, 1996).

Entre las toxinas producidas por animales se encuentra la tetrodotoxina, responsable del mayor número de muertes accidentales al año. Producida por el pez globo, de la familia *Tetraodontidae*. Se trata de una perhidroquinazolina, con una masa molecular de 319 D. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la transmisión nerviosa mediante un bloqueo selectivo de los canales de sodio responsables de conducir el potencial de acción. También a elevadas concentraciones inhiben la producción de acetilcolina. Su DL50 es de 8,0 µg/kg por vía endovenosa, en torno a los 2,0µg/kg por inhalación y de 30,0/kg por ingestión. La muerte normalmente sobreviene por ingestión a las pocas horas. No existe antídoto, únicamente se procede realizando un lavado gástrico y aplicando soporte vital al intoxicado (Field-Cortazares, 2009).

2. Factores que determinan la peligrosidad de los agentes biológicos

Existen una serie de factores que condicionan que un agente biológico (microorganismo o toxina) pueda ser considerado como un potencial arma y puedan ser determinantes para su elección. Estos factores son intrínsecos al propio agente, como son su grado

de patogenicidad, nivel de infectividad, virulencia y/o toxicidad, periodo de incubación y de latencia o su forma de transmisibilidad: bien de forma directa (persona a persona o a través de un objeto o polvo contaminado) o indirecta: cuando se realiza a través de vehículos de transmisión (ropas o utensilios), a través de un vector (por transmisión mecánica, por contacto o por transmisión biológica, por saliva o picadura), por medio del aire a través de gotas o partículas que generen aerosoles en las que se puedan incluir los microorganismos o las toxinas.

En cuanto a los factores extrínsecos o independientes al agente se incluyen las condiciones medioambientales que condicionan la viabilidad y la supervivencia del agente a la hora de su emisión (viento, humedad, temperatura, luminosidad, vías de entrada posibles: inhalación, ingestión, entrada por vía dérmica, empleo de agentes biológicos o no biológicos, su posible inclusión en armas convencionales, fumigación, drones, etc.), el acceso a tratamientos por parte de la población, la posibilidad de vacunación, el grado de preparación del sistema sanitario, la posibilidad de obtención del agente biológico a partir de fuentes naturales o no controladas, y la más importante, la capacidad de ser producido a gran escala.

Por lo tanto, la selección de un agente biológico con fines agresivos estará basada en la elección de las mejores condiciones anteriormente expuestas que presenten cada uno de los microorganismos o toxinas, es decir, aquellas que produzcan un daño más elevado sobre la población diana⁴.

Diferentes organizaciones e instituciones nacionales e internacionales han elaborado una lista donde se establecen las categorías de peligrosidad de los agentes biológicos. La clasificación según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Atlanta clasifica a los agentes biológicos en tres categorías según el riesgo que plantean para la seguridad de los Estados Unidos. Las categorías son A, B y C en función de la importancia del riesgo. Esta clasificación se ha hecho también aplicando otros criterios como la vía de entrada del agente al organismo y el impacto que supone para la salud pública. La vía de diseminación y la tasa de morbilidad y mortalidad.

Esta clasificación, agrupa además a los agentes biológicos en función de su posible uso contra la población civil.

⁴ Monografías del SOPT. *Detección e identificación de agentes de guerra biológica. Estado del arte y tendencia futura*. Ministerio de Defensa, Dirección General de Relaciones Institucionales. Pp. 34-35. NIPO: 076-10-229-x (edición en línea).

La categoría A incluye a los agentes considerados de mayor riesgo debido a su fácil diseminación (sobre todo debido al contagio persona a persona), su elevada mortalidad y el alto impacto que supone para la sociedad, el pánico y la disrupción social que puede suponer un ataque con este tipo de agentes.

La categoría B incluye a agentes con una diseminación moderadamente fácil, morbilidad media y una mortalidad baja.

La categoría C está constituida por patógenos emergentes, que podrían ser utilizados para su diseminación en el futuro debido a que son relativamente fáciles de obtener a partir de fuentes no controladas, pueden ser producidos y diseminados fácilmente, y poseen un muy alto potencial de morbilidad y mortalidad, con un gran impacto socio sanitario (tabla 1).

Categoría A	Categoría B	Categoría C
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Brucella species</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis multirresistente</i>
<i>Yersinia pestis</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>	
	<i>Salmonella spp</i>	
Variola major	<i>Escherichia coli</i> O157-H7	Virus Nipah
Filovirus: Ebola y Marburg	<i>Shigella dysenteriae</i>	Hantavirus
Adenovirus: Lassa, Junin y Machupo	<i>Vibrio cholerae, Criptosporidium parvum, Coxiella burnetti</i>	
	<i>Rickettia prowazekii</i>	Fiebre amarilla
Toxina de <i>Clostridium botulinum</i>	Alphavirus: Encefalitis Equina Venezolana, Encefalitis Equina del Este, Encefalitis Equina del Oeste	
	Toxina del <i>Ricinus communis</i>	
	Enterotoxina B estafilocócica	
	T-2 Micotoxina	
	Toxina Epsilon de <i>Clostridium perfringens</i>	

Tabla 1. Clasificación del CDC (*Center for Diseases Control*) de los agentes biológicos. Adaptado de <http://emergency.cdc.gov/agentlist-category.asp>.

En España se aplica otro sistema de clasificación de los agentes biológicos, que aparece indicado en el R.D. 664/1997, de 12 de mayo, donde establece que los agentes biológicos pueden clasifi-

carse en función del riesgo de infección en cuatro grupos. En este caso, el grado de agresividad del agente se categoriza en orden inverso al número ordinal del mismo. Así, los agentes biológicos se clasifican en 1, 2, 3 y 4.

La categoría 1 engloban a agentes biológicos que difícilmente pueden causar enfermedades para el ser humano, plantas y los animales.

La categoría 2 incorpora agentes biológicos patógenos, que pueden causar enfermedades para el ser humano, animales y plantas, pero que difícilmente se pueden propagar a la colectividad. Existe profilaxis y tratamientos eficaces para los mismos.

En la categoría 3 se incluyen agentes capaces de causar enfermedades graves en los humanos, animales y plantas, con riesgo a que se propague a la colectividad. Existe profilaxis o tratamientos eficaces.

Por último, *la categoría 4* engloba a agentes biológicos patógenos, que causan graves enfermedades para los seres humanos, animales y plantas. Existiendo una muy alta probabilidad de que se propague a la colectividad. No existe tratamiento ni profilaxis eficaz (tabla 2).

Grupos de Riesgo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Nivel de Seguridad	BSL 1	BSL 2	BSL 3	BSL 4
Bacterias	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Xylophilus ampe- nilus</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus</i> <i>suis</i>	<i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i> <i>Yersinia pestis</i>	
Virus	Virus del Mosaico del Tabaco Bacteriófagos	Virus Eps- tein-Barr Coronaviridae	Virus de la inmu- nodeficiencia Hu- mana Virus de la Fiebre Amarilla	Virus Ébola Virus de la Viruela
Hongos	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> <i>Penicilium roque- forti</i>	<i>Aspergillus fu- migatus</i> <i>Candida albicans</i>	<i>Histoplasma cap- sulatum</i> <i>Paracoccidioides</i> <i>brasiliensis</i>	
Parásitos	<i>Ditylenchus dipsaci</i> <i>Tylenchulus semi- penetrans</i>	<i>Trichinella spi- ralis</i> <i>Toxocara canis</i>	<i>Echinococcus gra- nulosis</i> <i>Taenia solium</i>	

Tabla 2. Ejemplo de la relación entre los grupos de riesgo de los agentes biológicos establecidos por la OMS y los niveles de seguridad biológicos de laboratorios y animalarios. Adaptado de BIOSlab <https://www.visavet.es/es/bioslab/niveles-de-bioseguridad.php>

3. Factores que determinan el crecimiento, la producción y la identificación de agentes biológicos como posibles armas

Existe una amplia variedad de factores que pueden afectar al desarrollo y el crecimiento de los microorganismos cuando se quieren producir a gran escala, como la resistencia a la humedad, las propias características del medio de cultivo (natural o de laboratorio) donde se cultiven, la tensión de oxígeno en la que es capaz de crecer (aerobiosis, microaerobiosis o anaerobiosis), la actividad de agua (a_w) a la que es capaz de desarrollarse. Este factor es de vital importancia pues condiciona la resistencia a la deshidratación del agente. La temperatura de estabilidad en el caso de los agentes biológicos empleados en un posible ataque es también un factor limitante, deben tratarse mayoritariamente de agentes mesófilos (capaces de desarrollarse en un intervalo de temperaturas entre 20 a 37°C), aunque de cara a la creación de un nuevo agente biológico, se podrían desarrollar mediante adaptación, agentes con un mayor espectro de temperaturas de crecimiento. Otros factores a tener en cuenta son la capacidad de adaptación frente a la luz ultravioleta (adaptación y mutaciones), los cambios de presión y los campos electromagnéticos.

Ante la posible utilización de un agente biológico en un área geográfica concreta y sus posibles efectos, el primer planteamiento que se debe considerar es si se trata de un proceso de tipo natural o un ataque propiamente dicho. La identificación causal de este tipo de sucesos, en general no es sencilla, habrá que identificar el agente causal y comprobar si las patologías emergentes se relacionan con el agente. Si se trata de un agente que se desarrolle de forma natural en zonas tropicales, si aparece en zonas urbanas de países no tropicales, cabría suponer que se puede tratar de un ataque biológico, aunque si la presencia del agente se produce en una zona donde una enfermedad es endémica, la pregunta que surge a continuación es: ¿se trata de un ataque biológico o de una epidemia?

Para resolver esta pregunta, existe una serie de «indicadores de ataque» que permiten diferenciar un ataque biológico intencionado de la epidemia.

Los indicadores más importantes de un ataque biológico son:

- **Una curva epidémica corta:** los procesos epidémicos tienen un periodo de desarrollo que depende del agente y siguen

un proceso temporal concreto. Cuando este proceso se acelera de forma inexplicable, y un proceso epidémico que puede durar semanas se reduce a pocos días u horas es de sospechar que se debe a un ataque biológico.

- **El incremento de la mortalidad y la morbilidad:** en los procesos epidémicos producidos por agentes biológicos conocidos se conoce perfectamente la tasa de mortalidad y morbilidad. Una modificación significativa de estos valores sería un indicador claro de un ataque biológico.
- **La presencia de vectores extraños al entorno:** la aparición de insectos atípicos en una zona geográfica, asociados a una enfermedad determinada podría ser un indicador claro de que han empleado un ataque biológico.
- **La aparición de síntomas poco frecuentes de una enfermedad conocida:** la aparición de síntomas atípicos en una enfermedad producida por un agente conocido, podría ser un indicador de que ese agente ha mutado de forma natural o ha sido modificado genéticamente para incrementar su virulencia.
- **La aparición en diferentes lugares de enfermedades poco frecuentes:** un incremento en la aparición de casos de enfermedades raras en distintas zonas geográficas podría indicar el lanzamiento de agentes biológicos sobre las zonas.

4. Criterios para la elección de un agente biológico como arma

La elección de un agente biológico como arma va a venir determinada por una serie de factores que tengan como finalidad conseguir una máxima eficacia en el ataque, con un menor gasto económico en su producción, un menor peligro en su manipulación y que produzca pocos efectos secundarios para quien ha planteado el ataque.

Entre los distintos factores que van a condicionar la selección de un agente frente a otro se encuentran:

1. Las ventajas de su empleo.
2. Los inconvenientes de su utilización.

3. Capacidad para determinar cuáles van a ser los lugares idóneos para su empleo.
4. Qué propiedades tiene el agente biológico.

4.1. Las ventajas de su empleo

Un agente biológico tiene que presentar una elevada capacidad incapacitante, ser capaz de producir una alta morbilidad o mortalidad empleando una muy baja cantidad del agente. También, debe tener una elevada tasa de crecimiento empleando medios de cultivo y condiciones de producción que no requieran unos elevados gastos ni requieran el empleo de tecnologías complejas. Debe ser de difícil detección o en su defecto, que pueda ser confundido con otro agente no patógeno. No debe producir daños materiales, o en su caso, producirlos sobre personas, animales o plantas. (Otero, 2013). La aparición de la enfermedad originada por el agente, debe generar confusión social, económica y sanitaria, todo ello, debe ocasionar un impacto negativo en las personas originando brotes de ansiedad e inseguridad ante la situación de un posible ataque con un agente potencialmente desconocido.

4.2. Inconvenientes de su utilización

Teniendo en cuenta que la dispersión de los agentes biológicos depende de factores físicos y medioambientales de difícil control, como las variaciones en la temperatura ambiental, irradiación solar, humedad, presión, etc., estos pueden condicionar la eficacia del ataque. De la misma forma, cuando se emplea un agente con capacidad persistente (desarrollo de esporas de resistencia y/o capacidad de multiplicarse en el medio ambiente) se dificulta en sobremanera su control así como el tiempo de actividad del mismo, dificultando temporalmente la habitabilidad de la zona afectada. En muchas ocasiones, la dispersión de agentes biológicos de forma intencionada en la naturaleza dificulta la posibilidad de establecer el tiempo de incubación o el periodo de latencia de la enfermedad a desarrollar, por todas estas razones, resulta indispensable realizar estudios de campo así como establecer modelos predictivos que permitan determinar niveles elevados de fiabilidad a la hora de realizar una acción empleando agentes biológicos (Cieslak, 2018). Por estas razones, el empleo de agentes bio-

lógicos, con independencia de su prohibición por las convenciones internacionales, produce un amplio rechazo social.

4.3. Capacidad para determinar cuáles van a ser los lugares idóneos para su utilización

Inicialmente, el empleo de agentes biológicos con fines bélicos se debe restringir a zonas pequeñas, tanto abiertas como cerradas. Un ataque masivo a gran escala sobre una superficie amplia con elevada población empleando agentes biológicos implicaría una pérdida del control de los mismos, haciendo que el efecto pueda revertir sobre el atacante. Por ello, lo ideal es centrar el ataque en lugares de escasa amplitud, con ventilación centralizada y de escasa o difícil ventilación (en el caso de utilizar un agente de dispersión aérea) (NATO, 2003). Los lugares ideales de diseminación serían aquellos que dispusieran de un gran trasiego de personas en un corto periodo de tiempo como aeropuertos, estaciones, transportes subterráneos como metro o trenes, grandes superficies comerciales o centros de ocio, estadios de deportes, centros de mando militar o cuarteles que reúnan las condiciones de ventilación anteriormente indicadas.

4.4. Qué propiedades tiene el agente biológico

Entre las propiedades que debe tener un agente biológico con uso bélico, debería encontrarse su utilización de forma previa como arma, que resulte difícil de detectar, que cause una alta mortalidad y morbilidad, con una elevada capacidad de transmisión (generalmente por transmisión aérea), que tenga grandes efectos con una baja cantidad de agente y, por último, que sea resistente a factores ambientales.

En resumen, la combinación de todos los factores anteriores, van a constituir los criterios de empleo de los agentes biológicos ideales para emplearse como armas. De forma resumida, estos son:

- Descripción previa del agente biológico como arma.
- Capacidad de originar enormes trastornos socioeconómicos y sanitarios, obligando a emplear grandes recursos para paliar el efecto del ataque.

- Ausencia de equipos de protección (EPIS) individuales y colectivos para toda la población.
- Ausencia de inmunoprofilaxis.
- Altos niveles de mortalidad y/o morbilidad y letalidad.
- Precisar una muy baja dosis infectiva.
- Poseer una alta capacidad de transmisibilidad.
- Poder producirse de una forma sencilla, barata y de fácil diseminación.
- Tener una alta estabilidad durante el proceso de producción y frente a factores medioambientales.
- Tener un pequeño periodo de incubación.
- Causar, por su semejanza con otros patógenos una gran dificultad en su identificación y diagnóstico inicial (Rodríguez-Villasante, 2006).

En el año 1997, el Ejército norteamericano elaboró una lista con los 10 agentes que podrían ser empleados de la forma más probable en un ataque biológico, que posteriormente se ampliaron a 12, los conocidos como «12 agentes sucios». En estos agentes, una inmunización profiláctica acompañado de un diagnóstico rápido y un tratamiento posterior puede tener un gran impacto en el resultado de un posible ataque (tabla 3).

N.º	Agente	Enfermedad	Dosis infectiva en aerosol	Disponibilidad de vacuna	Terapia efectiva
1	<i>Bacillus anthracis</i>	Carbunco/anthrax	8.000-50.000 esp.	Sí	Antibióticos
2	<i>Yersinia pestis</i>	Peste (plaga)	100-500 células	Sí	Antibióticos
3	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	10-50 células	En investigación	Antibióticos
4	<i>Brucella suis</i>	Brucelosis	10.000 células	Sí/ganado	Antibióticos
5	<i>Coxiella burnetti</i>	Fiebre Q	1-10 células	No	Antibióticos
6	<i>Burkholderia mallei</i>	Muermo	10-1000 células	No/suero proteico	Antibióticos
7	<i>Variola virus</i>	Viruela	10-100 viriones	Sí	Antivirales
8	VEE-Virus	E. E. Venezolana	10-100 viriones	En investigación	No
9	Virus hemorrágicos	Ébola/Malburg	1 a 10 viriones	En investigación	Ribovirina Inmunoglobulinas
10	<i>Clostridium botulinum</i>	Intoxicación	0,001µg/kg	No	Suero polivalente
11	Ricina	Intoxicación	7-14 µg/kg	No	No
12	Enterotoxina B estafilocócica	Intoxicación	1,7 µg Toxina letal	No	No

Tabla 3. Agentes empelados en un posible ataque con armas biológicas (12 agentes sucios)

Algunas de las clasificaciones empleadas en el uso de agentes biológicos, no tienen en cuenta factores que un grupo terrorista podría evaluar de cara a su posible elección. Pappas en 2009, modificada por Cieslak en 2018 establece una tabla en la que se valoran cuantitativamente factores relacionados con el patógeno y factores de tiempo y lugar de ataque. Con los parámetros presentes en la tabla, se puede establecer una puntuación, estableciendo una escala de riesgos de los agentes (tabla 4).

Factores relacionados con el patógeno	Factores de tiempo y lugar del ataque
Facilidad de Uso: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad (0 -3) ▪ Facilidad de "armonización" (0-3) ▪ Capacidad de dispersión (0-3) Inóculo usado Virulencia (0-2) Mortalidad (0-4) Transmisión persona a persona (0,2 o 5) Periodo de inoculación (-1 a 1) Cuadro clínico discreto (0-2) Facilidad de diagnóstico en laboratorio (0-1) Disponibilidad de opciones de tratamiento (0,2 o 5) Efectos ambientales y sobre animales (0-1) Cronicidad de la enfermedad (0-1) Percepción pública del patógeno (1,2)	Parámetros geográficos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facilidad de dispersión ▪ Redes de transporte Población diana Disponibilidad de instalaciones para el tratamiento Laboratorios locales Incidencia local del agente Conciencia del problema Definición de jerarquía Existencia de criterios sobre... <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manejo de disputas médicas ▪ Papel de los medios de comunicación Interacción

Tabla 4. Factores que pueden condicionar el uso de un agente biológico por un grupo terrorista. Adaptado de Pappas (2009)

un grupo terrorista. Adaptado de Pappas (2009) Como conclusiones más importantes podríamos destacar:

- Los agentes biológicos pueden resultar atractivos en la actualidad para ser empleados en actos de ataques gubernamentales o terroristas.

- No todos los agentes biológicos son idóneos para su diseminación, por lo que el número de estos se reduce drásticamente a un número relativamente pequeño.
- Las características del fenómeno de la globalización, en el que hay un importante flujo de personas y mercancías favorece la diseminación de los agentes biológicos. Así mismo, la literatura científica se difunde con gran facilidad el aislamiento, la manipulación y el crecimiento de los agentes biológicos con unos medios técnicos y económicos muy reducidos.
- En muchas ocasiones es posible utilizar un agente biológico endémico de una zona geográfica donde se estén realizando operaciones militares para producir un ataque y que este se confunda con un brote natural de alguna enfermedad.
- La evolución de los fenómenos relacionados con el cambio climático (elevación de las temperaturas, lluvias intensas y grandes periodos de sequía) puede hacer que determinadas regiones del planeta se conviertan en zonas idóneas para la aparición y el desarrollo de algunos agentes biológicos que pueden generar determinadas enfermedades y que podrían ser introducidas en la población mediante un acto hostil, como el paludismo, las disenterías amebianas, el cólera, etc.

5. Bibliografía

- Alarcón-Lavín, M. P., et al. (2017). Portación de *Staphylococcus aureus* enterotoxigénico tipo A, en frotis nasofaríngeos en manipuladores de alimentos. *Rev Med Chile*. 145: 1559-1564.
- Arango, M. C. (2013). Intervención de los compuestos secundarios en las interacciones biológicas. En: Jorge Ringuélet, J. y Viña, S. (coords.). *Productos naturales vegetales*. Ed. De la Universidad de la Plata. P. 213.
- Cieslak, T. J., et al. (2018). Beyond the Dirty Dozen: A Proposed Methodology for Assessing Future Bioweapon Threats. *MILITARY MEDICINE*. 183, 1/2:e59.
- Crompton, R. y Gall, D. (1980). Georgi Markov – death in a pellet. *Med Leg J*. 48: 51-62.
- Fariñas, C.; Fernández-Sampedro, M. y Armiñanzas, C. (2012). Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 30, pp. 414-419.

- Fernández, M., *et al.* (1996). Intoxicación por semillas de ricino. *Revista atención primaria (Elsevier)*. Vol. 18, n.º 4, p. 203.
- Field-Cortazares, J.; Calderón-Campos, R. y Seijo y Moreno, J. L. (2009). Envenenamiento por pez globo. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 26(1): 28-32.
- Henning, C. P. (2013). Compuestos secundarios nitrogenados: alcaloides. En: Jorge Ringuelet, J. y Viña, S. (coords.). *Productos naturales vegetales*. Ed. De la Universidad de la Plata. Pp. 57-58 y 70.
- Lacy, D. B., *et al.* (1998). Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat.Struct.Biol*. 5: 898-902. PMID 9783750.
- NATO. (2003). Handbook on the Medical aspects of NBC defensive operations, amedp- 6(c). Part II, biological. C. 1, «Epidemiology», Section 2-3 y 4.
- Otero Solana, V. (2003). Los agentes biológicos, la amenaza biológica y el derecho internacional humanitario. *Revista española de derecho militar*. Vol. 81, pp. 61-106. ISSN 0034-9399.
- Pappas. G. (2009). Psychosocial consequences of infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 15: 243-247.
- Pavan, M. E., *et al.* 2011. *Bacillus anthracis*: una mirada molecular a un patógeno célebre. *Revista Argentina de Microbiología*. 43:294-310.
- Rodríguez-Villasante y Prieto, J. L. (2006). *El derecho internacional humanitario ante los retos de los conflictos armados actuales*. Marcial Pons Ed. Pp. 89-132. ISBN 84-9768-293-9.
- Takeda, Y.; Kurazono, H. y Yamasaki, S. (1993). Vero Toxins (Shiga Like Toxins) Produced by Enterohemorrhagic *E. coli* (Verocitotoxin-Producing *E. coli*). *Microbiol Inmunol*. 37(8): 591-599.