

# Anexo 1: Agentes químicos

## 1. Introducción

El uso en gran escala de productos químicos tóxicos como armas fue posible por primera vez durante la Primera Guerra Mundial (1914–1918) gracias al crecimiento de la industria química. Más de 110.000 toneladas fueron diseminadas sobre los campos de batalla, la mayor parte en el frente occidental. Inicialmente, los productos químicos se usaron, no para causar víctimas en el sentido de poner combatientes fuera de acción, sino más bien para hostigarlos. Aunque los irritantes sensoriales utilizados eran lo suficientemente poderosos para incapacitar a quienes eran expuestos a ellos, servían principalmente para expulsar a los combatientes enemigos de las trincheras o de otros refugios que los protegieran del fuego convencional, o para alterar la artillería enemiga o los suministros. Cerca de 10% del total de toneladas de agentes químicos usados durante la guerra eran productos químicos de este tipo, a saber gases lacrimógenos, estornutatorios y agentes para inducir el vómito. Sin embargo, el uso de productos químicos más letales pronto siguió a la introducción de químicos incapacitantes. En total, los agentes químicos causaron alrededor de 1,3 millones de víctimas, de las cuales murieron más de 90.000.

Durante la Primera Guerra Mundial, casi todo producto químico nocivo fue analizado por su potencial como arma y este proceso se repitió durante la Segunda Guerra Mundial (1939–1945), cuando se acumularon reservas sustanciales de armas químicas, aunque muy raramente se utilizaron en operaciones militares. Entre las dos guerras mundiales, una alta proporción de los nuevos compuestos que habían sido sintetizados o aislados de materiales naturales, se examinaron para determinar su utilidad como armas químicas letales o incapacitantes. Después de 1945, estas inspecciones sistemáticas continuaron, así como la búsqueda de agentes novedosos basados en los avances en bioquímica, toxicología y farmacología. La industria química, como es natural, era una fuente principal de posibles agentes, puesto que la mayoría de los nuevos agentes químicos para la guerra se habían identificado inicialmente en investigación de plaguicidas y productos farmacéuticos.

Pocos agentes candidatos para la guerra química satisfacían los requisitos especiales de sus usuarios potenciales, que incluían costos aceptables de producción así como propiedades físicas, químicas y toxicológicas apropiadas. De los cientos de miles de productos químicos examinados, solamente cerca de 60 habían sido usados en la guerra química o estaban almacenados para su posible uso como armas. Dos terceras partes de ellos se usaron durante la Primera Guerra Mundial, cuando los campos de batalla también servían como campos de prueba. Se encontró, entonces, que menos de una docena de productos químicos eran eficaces, pero desde entonces han sido suplementados o reemplazados por un número similar de productos recientemente desarrollados.

Las propiedades de algunos de estos productos químicos se describen a continuación. Se agrupan de acuerdo con una de las clasificaciones establecidas en el *Capítulo 3* (véase *Tabla 3.1*): (i) *productos químicos letales*, cuya intención es causar la muerte o lesionar al enemigo tan gravemente que necesite ser evacuado y recibir tratamiento médico, y (ii) *productos químicos incapacitantes*, utilizados para incapacitar al enemigo al causarle inhabilidad y cuya recuperación es posible sin ayuda médica. Sus propiedades se resumen en la *Tabla A1.1*.

Los productos químicos que se incluyen en la *Tabla A1.1* no son los únicos tóxicos que pueden causar la muerte o causar lesiones graves. Antes de la adopción de la Convención sobre Armas Químicas, los productos químicos se seleccionaban como agentes para la guerra química primordialmente porque tenían características que los hacían tan agresivos que sus mecanismos de diseminación competían con las armas convencionales. Hoy en día, se pueden usar tóxicos menos agresivos, especialmente donde el potencial de accesibilidad o de aterrorizar predomina en la selección de armas más que su costo-beneficio para causar víctimas. Existen muchos productos comerciales que, aunque menos tóxicos que los aquí descritos, podrían causar grandes daños, como lo atestigua la liberación de metil isocianato en Bhopal, India, en 1984. La información sobre las propiedades de estos productos químicos tóxicos industriales (*toxic industrial chemicals*, TIC) es ampliamente accesible, por ejemplo, la de plaguicidas. Algunos productos químicos tóxicos industriales de alto riesgo se presentan en la *Tabla A1.2*. Cuando se considera la amenaza de la liberación intencional de productos químicos, es apropiado, por tanto, tener en cuenta no sólo los agentes químicos establecidos en las Agendas de la Convención sobre Armas Químicas (*Schedules of the Chemical Weapons Convention*), sino también que sus cantidades pueden ser peligrosas, su localización y su transporte entre las instalaciones industriales.

A no ser que se indique de otra forma, la información suministrada en este Anexo sobre cada agente se ha tomado de la primera edición del presente estudio o del Banco de Datos de Sustancias Peligrosas (*Hazardous Substances Data Bank*), el cual es un archivo de toxicología de la Red de Datos de Toxicología (*Toxicology Data Network*, TOXNET®) de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (*United States National Library of Medicine*).

Tabla A1.1. Algunas propiedades de productos químicos seleccionados letales e incapacitantes

	Nombre común							
	Sarín	VX	Cianuro de hidrógeno	Fosgeno	Cloropicrín	PFIB <sup>b</sup>	Gas mostaza	Lewisite
Número de registro CAS	107-44-8	50782-69-9	74-90-8	75-44-5	76-06-2	382-21-8	505-60-2	541-25-3
Clase	Gas nervioso	Gas nervioso	Gas sanguíneo	Asfixiante	Asfixiante	Asfixiante	Vesicante	Vesicante
Punto de fusión/congelación (°C)	-56	-51	-14	-118	-64	-156	14	-17
Punto de ebullición (°C)	147	298	26	8	112	-29	228	190
Volatilidad a 20°C (mg/m <sup>3</sup> )	16 100	12	873 000	6 370 000	165 000	Gas	625	3000
Densidad relativa de vapor	4.86	9.2	0.93	3.5	5.7	5.5	5.4	7.2
Solubilidad en agua a 20°C (%)	100	1-5	100	Reacciona	0.2	Insoluble	0.1	Ligeramente
Concentración en el aire perceptible para las personas (mg/m <sup>3</sup> )	-	-	30 000	6	2	-	1.3	-
Concentración en el aire intolerable para las personas (mg/m <sup>3</sup> )	-	-	-	-	25	-	-	-
Letalidad en ratas: LD <sub>50</sub> se reportada (mg/kg) [o LCt <sub>50</sub> inhalada reportada (mg.min/m <sup>3</sup> )]	0.12 [220]	0.015	1.1 (cat) [1550]	- [1880]	10 (cat)	- [1235]	1.5-5.0 [420]	1.0 [1500]
Dosis media estimada en el aire efectiva para incapacitar personas (mg.min/m <sup>3</sup> )	5	0.5	2000	1600	-	-	100	300
Dosis media estimada en el aire letal para las personas (mg.min/m <sup>3</sup> )	70-100	50	1000-2000	5000	20 000	-	1000-1500	1200
Dosis media estimada percutánea letal para personas (mg)	1700	6	7000	-	-	-	7000	2500

<sup>a</sup>CAS: Chemical Abstracts Service.<sup>b</sup>Perfluoroisobuteno.

Tabla A1.1 (continuación). Algunas propiedades de productos químicos seleccionados letales e incapacitantes

Número de registro CAS <sup>a</sup> , clase y propiedades	Nombre común					
	Lisergida	BZ	Adamsite	CN	CS	CR
Número de registro CAS	50-37-3	6581-06-2	578-94-9	532-27-4	2698-41-1	257-07-8
Clase	Psicotrópico	Psicotrópico	Irritante	Irritante	Irritante	Irritante
Punto de fusión/congelación (°C)	83	164	195	54-55	94-95	72
Punto de ebullición (°C)	Se descompone	320	410	245	310	335
Volatilidad a 20 °C (mg/m <sup>3</sup> )	Insignificante	0.5	0.02	105	0.35	0.63
Densidad relativa de vapor		11.7	9.6	5.3	6.5	6.7
Solubilidad en agua a 20 °C (%)	Insoluble	Soluble	0.6	Insoluble	0.05	0.01
Concentración en el aire perceptible para las personas (mg/m <sup>3</sup> )	–	–	0.1	0.3	0.05-0.1	0.003
Concentración en el aire intolerable para las personas (mg/m <sup>3</sup> )	–	–	2-5	4.5	1-5	0.7
Letalidad en ratas: LD <sub>50</sub> sc reportada (mg/kg) [o LC <sub>50</sub> inhalada reportada (mg/min.m <sup>3</sup> )]	16 (iv)	–	– [3700]	50 [3700]	>100 [32 500]	–
Dosis media estimada en el aire efectiva para incapacitar personas (mg/min.m <sup>3</sup> )	10-100	100-200	20-25	50	5-10	0.15
Dosis media estimada en el aire letal para las personas (mg/min.m <sup>3</sup> )	–	200 000	15 000-30 000	8500-25 000	25 000-100 000	>100 000
Dosis media estimada percutánea letal para personas (mg)	–	–	–	–	–	–

<sup>a</sup> CAS: Chemical Abstracts Service.

**Notas (Tabla A1.1)**

Fuentes: Vojvodia V, *Toksikologija bojnih otrova*. [*Toxicology of war gases*] Belgrade, Vojnoizdavaèki Zavod, 1981; Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, *Chemical warfare agents: toxicology and treatment*. Chichester, Wiley, 1996; Hazardous Substances Data Base, disponible en CD ROM del Canadian Centre for Occupational Health and Safety, 250 Main Street East, Hamilton, Ontario, Canada L8N 1H6; Aaron HS, *Chemical warfare agents: a historical update from an American perspective*, US Army Biological and Defense Agency, report ERDEC-SP-004, April 1993; Klimmek R, Szinicz L, Weger N, *Chemische Gifte und Kampfstoffe: Wirkung und Therapie*. [*Chemical poisons and war agents: effect and therapy*] Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1983; Franke S, *Lehrbuch der Militärchemie*. [*Textbook of military chemistry*] Vol. 1. Berlin, Militärverlag der Deutschen Demokratischen Republik, 1977.

**Tabla A1.2.** Algunos productos químicos tóxicos de alto peligro

Amoníaco	Arsine	Tricloruro de boro
Trifluoruro de boro	Disulfuro de carbono	Cloro
Diborano	Óxido de etileno	Flúor
Formaldehído	Bromuro de hidrógeno	Cloruro de hidrógeno
Cianuro de hidrógeno	Fluoruro de hidrógeno	Sulfuro de hidrógeno
Vapores de ácido nítrico	Fosgeno	Tricloruro de fósforo
Dióxido de azufre	Ácido sulfúrico	Hexafluoruro de tungsteno

*Fuente:* NATO International Task Force 25 (ITF-25), *Reconnaissance of industrial hazards*, como se cita en *Chemical and biological defense primer*, Washington, DC, Deputy Assistant to the US Secretary of Defense for Chemical and Biological Defense, October 2001, p. 11.

*Nota:* ITF-25 no está clasificado como producto químico industrial no sólo según su toxicidad, sino de acuerdo con un índice de peligro que refleja factores tales como el volumen en el cual un producto químico puede estar presente en un área bajo análisis, la toxicidad por inhalación del producto químico y si existe en un estado que pueda dar origen a un peligro por inhalación. Los que se enumeran aquí son del extremo de alto peligro de la categoría. Dos (cianuro de hidrógeno y fosgeno) se enumeran en la parte A de la Agenda 3 de la Convención sobre Armas Químicas (*Schedule 3 of the Chemical Weapons Convention*), lo cual significa su uso anterior como agentes para la guerra química. Otro (tricloruro de fósforo) se lista en la parte B de la Agenda 3, lo cual indica su uso anterior como agente precursor. Puesto que el índice de peligro para un producto químico dado varía de país en país, la clasificación no es universal. Por ejemplo, en aquellos países donde el hexafluoruro de tungsteno está presente solamente en laboratorios y en pequeñas cantidades, su índice de peligro es bajo.

## 2. Productos químicos letales

Los productos químicos letales conocidos por haber sido convertidos en agentes para la guerra química, y también los TIC, se pueden dividir en dos grupos: (i) irritantes titulares, y (ii) venenos sistémicos. El primer grupo contiene los gases asfixiantes (irritantes pulmonares o asfixiantes) y los gases que producen ampollas (vesicantes) y el segundo, los gases nerviosos y sanguíneos.

El cloro, un asfixiante, fue el primer producto químico letal utilizado en la Primera Guerra Mundial. En la primavera de 1915, los ataques sorpresa masivos con el gas causaron miles de víctimas, ninguna de las cuales tenía ninguna protección contra el veneno en el aire. Inicialmente, los respiradores usados para proteger las tropas eran imperfectos, pero rápidamente se hicieron más sofisticados. Paralelamente con estos desarrollos en la tecnología de defensa, se dieron esfuerzos para encontrar agentes más agresivos que el cloro, al que siguió el uso generalizado de fosgeno y difosgeno. Se produjo el cianuro de hidrógeno, pero sus propiedades físicas (es más liviano que el aire) probaron que se ajustaba pobremente a los mecanismos de diseminación relativamente pequeños disponibles en ese momento. Otra tendencia era el desarrollo de sustancias como el

cloropicrín, cuyas propiedades físicas y químicas le permitían penetrar los respiradores entonces disponibles. El tercero y más significativo desarrollo fue el de agentes como el gas mostaza y los vesicantes de arsénico, por ejemplo el lewisite, que lesionaba la piel penetrándola.

Entre los muchos productos químicos nuevos revisados por su potencial para la guerra química durante las décadas de 1920 y 1930 estaban el oxalato *bis*(triclorometil), un congénere del fosgeno, y los tetraclorodinitroetanos, congéneres del cloropicrín. Otros productos químicos examinados incluían el decafluoruro de disulfuro; varios vesicantes arsenicales; las mostazas de nitrógeno y las mostazas de azufre; los carbonilos metálicos; los compuestos de cadmio, selenio y telurio; los fluoroacetatos; los carbamatos y varios otros. Se encontró que unos pocos ofrecían ventajas para algunos fines particulares en comparación con los ya existentes y se procedió a su producción. Ninguno, sin embargo, se consideró superior al fosgeno o al gas mostaza en utilidad general y por ello estos dos agentes constituyeron el grueso de las armas químicas de reserva o almacenadas a comienzos de la Segunda Guerra Mundial, tal como había sucedido a finales de la Primera.

El desarrollo más significativo en agentes letales sucedió en la época de la Segunda Guerra Mundial, cuando Alemania manufacturó el tabún, el primero de lo que vino a conocerse como la serie de agentes G de los gases nerviosos. Una planta piloto para producir tabún estaba en plena operación cuando empezó la guerra en septiembre de 1939. Al finalizar la guerra en 1945, se habían producido 12.000 toneladas de tabún, la mayoría ya cargado en los mecanismos de diseminación. El tabún es más tóxico y actúa más rápidamente que el fosgeno. La inhalación es la vía primaria de exposición, pero también puede causar víctimas si penetra en los ojos o en la piel, aunque se requieren mayores dosis.

El trabajo con los agentes G continuó en varios países después de la guerra. El sarín, caracterizado por vez primera en Alemania en 1938, emergió como uno de los gases nerviosos más atractivos para los fines militares. Se empezó a producir cuando se desarrollaron los métodos que resolvieron las dificultades que habían impedido su fabricación en gran escala durante la guerra. A comienzos de la década de 1950, se descubrió en un laboratorio de agroquímica el primero de los que vinieron a conocerse como agentes V. Los agentes de la serie, como el VX y el VR, son considerablemente más tóxicos que los gases nerviosos del agente G, especialmente si se absorben a través de la piel desnuda.

Durante la Guerra del Golfo de 1981–1988, los investigadores de las Naciones Unidas recolectaron evidencia sobre el uso del gas mostaza y los agentes nerviosos. Durante la guerra, más de 100.000 iraníes, personal militar y civil, recibieron tratamiento para los efectos agudos de las armas químicas de los iraquíes (1), y 25.000 personas fallecieron por su causa (2), número que sigue creciendo. Además, 13 años después del fin de la guerra, 34.000 de quienes habían sido afectados en forma aguda todavía estaban recibiendo tratamiento por los efectos a largo plazo de las armas (1). También existe evidencia del uso extendido de agentes bélicos químicos contra centros de población en las áreas kurdas de Irak en 1988. En particular, la tierra y otras muestras recolectadas en la vecindad del lugar de explosión se analizaron posteriormente y se encontró que contenían trazas de gas mostaza y sarín. El personal militar iraní y los civiles kurdos han sido tratados en hospitales de Europa y los Estados Unidos por lesiones del gas mostaza. Sin embargo, las encuestas de salud en las regiones kurdas han sido limitadas y el estado actual de salud de la población sigue sin determinarse (3).

## 2.1 *Irritantes pulmonares*

### 2.1.1 *Fosgeno*

También conocido como dicloruro de carbonilo (número de registro CAS 75 44 5), el fosgeno es un gas incoloro a la mayoría de temperaturas ambiente, pero es un líquido humeante por debajo de 8,2°C. Se vuelve líquido fácilmente bajo presión.

#### *Fuentes*

El fosgeno no se encuentra naturalmente. Se preparó por vez primera en 1812 y es ampliamente utilizado en la industria química como un producto intermedio en la manufactura de tinturas, plaguicidas, productos farmacéuticos, polímeros, resinas y endurecedores, entre otros. La producción anual en los Estados Unidos se acerca al millón de toneladas y en Europa a 1,2 millones.

El fosgeno también se produce durante la descomposición térmica o foto-oxidación de los solventes clorados y cuando se quema cloruro de polivinilo (PVC).

#### *Exposición*

La inhalación es la vía principal. En concentraciones altas, se presenta irritación ocular y cutánea. El pulmón es el principal órgano blanco y su daño, luego de la exposición aguda, obedece a la Ley de Haber, es decir, el grado de la lesión es proporcional al producto de la concentración y duración de la exposición. La Ley de Haber no aplica en las exposiciones crónicas.

El olor del fosgeno se ha comparado con el de la fruta en estado de descomposición, la hierba recién cortada o el heno mohoso. Los trabajadores entrenados pueden detectarlo a concentraciones de 0,4 ppm. El umbral del olor es generalmente cercano a 1,5 ppm. Los ojos, la nariz y la garganta se irritan a 3–4 ppm. Las dosis que lesionan el pulmón son de 30 ppm.min o mayores. El edema pulmonar se presenta con dosis que excedan los 150 ppm.min (600 mg.min/m<sup>3</sup>) (4).

#### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

La irritación de los ojos, la nariz y la garganta, junto con la opresión torácica, se presentan de forma rápida con concentraciones que excedan las 3 ppm, seguida de disnea y tos. Si éstos son los únicos síntomas, desaparecen rápidamente después de que cesa la exposición. Con dosis que exceden los 30 ppm.min, a la irritación inicial y los síntomas respiratorios les sigue una segunda fase (posiblemente asintomática), cuya duración es inversamente proporcional a la dosis inhalada. Después de dosis grandes, puede ser de 1 a 4 horas; después de pequeñas dosis, de 24 a 48 horas. El edema pulmonar, algunas veces fatal, se presenta en la tercera fase. Si el paciente sobrevive, el edema se resuelve clínica y radiológicamente en unos pocos días. Se pueden usar antibióticos si se desarrollan signos de infección. La bronquitis residual puede durar varios días. Los gases sanguíneos y la difusión de monóxido de carbono se normalizan en una semana. Sin embargo, la disnea de esfuerzo y el aumento de la resistencia bronquial pueden persistir por varios meses (5).

### *Principales síntomas clínicos*

El ardor y el lagrimeo de los ojos, el dolor o la molestia de garganta, la tos seca y la opresión torácica generalmente indican exposición a concentraciones que exceden las 3 ppm. Estos síntomas son únicamente una guía aproximada de la posibilidad de lesiones pulmonares más importantes. Las exposiciones a 2 ppm por 80 minutos no causan ninguna irritación sino que resultan en edema pulmonar 12 a 16 horas más tarde (6).

El sentido del olfato es una pobre guía sobre las posibles concentraciones. A concentraciones altas, se establece una fatiga olfatoria y los sujetos pierden el sentido del olfato y su capacidad para evaluar el peligro.

El eritema de las membranas mucosas oral y faríngea se ve a concentraciones mayores.

Pueden evidenciarse estertores húmedos en los campos pulmonares que indican la presencia de edema pulmonar. Se presenta prolongación de la respiración, la cual indica disminución de la luz de los bronquíolos. Se presenta disnea y los pacientes producen cantidades aumentadas de esputo, que se vuelve espumoso. La sangre es viscosa y se coagula fácilmente. Aumentan las concentraciones de metahemoglobina y le siguen cianosis y caída de la presión sanguínea arterial, lo cual causa un aumento sensible de la frecuencia cardíaca. La fase clínica terminal de la intoxicación letal causa malestar extremo con disnea intolerable hasta que cesa la respiración. La intoxicación por fosgeno siempre produce una acidosis metabólica y una hiperventilación compensatoria. Los gases arteriales usualmente indican hipoxemia (5).

A concentraciones muy altas (>200 ppm), el fosgeno atraviesa la barrera sangre-aire y causa hemólisis en los capilares pulmonares, congestión por fragmentos de eritrocitos y obstrucción de la circulación capilar. La muerte se presenta en unos pocos minutos por cor pulmonale agudo (agrandamiento agudo del ventrículo derecho). El contacto con fosgeno líquido puede causar lesiones en la piel o ampollas.

La mayoría de los sobrevivientes a la exposición aguda tienen buen pronóstico, pero la disnea y la actividad física reducida pueden persistir en algunos por el resto de sus vidas. El fumar parece empeorar las posibilidades de recuperación y las enfermedades pulmonares preexistentes, por ejemplo, enfisema, agravan los efectos de la exposición al fosgeno (7).

### *Implicaciones para la salud a largo plazo*

La evidencia sugiere que es poco probable que el fosgeno sea mutagénico. Los datos sobre carcinogénesis son insuficientes para una evaluación.

### *Detección*

Existen varias técnicas para determinar las concentraciones en aire, que incluyen la dosimetría pasiva, la colorimetría manual y automatizada, la espectroscopia infrarroja y la espectrofotometría ultravioleta. Se han descrito monitores de cinta de papel capaces de detectar  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Otros métodos emplean un absorbente y un solvente (4).

### *Principios del manejo médico*

Se debe llevar a cabo el triage rápidamente en el siguiente orden:

1. Disnea grave.
2. Disnea — inicialmente con el esfuerzo luego de reposo.
3. Tos, irritación de los ojos y de la garganta.
4. Solamente irritación.

Se deben retirar las víctimas de la fuente de exposición y aflojar sus vestiduras. Si están en contacto con fosgeno líquido, se les deben quitar los vestidos contaminados y los zapatos y se debe calentar suavemente el área afectada con agua tibia.

Los pacientes deben estar bajo observación hasta por 48 horas. Si se desarrolla edema, será aparente en este tiempo. El calor, el descanso y la quietud son vitales para todos los pacientes (4, 5).

### *Profilaxis/tratamiento*

La piel afectada y los ojos se deben lavar profusamente con agua corriente durante 15 a 20 minutos.

Es importante diferenciar entre los síntomas irritantes iniciales y el edema pulmonar evidente en la placa de tórax. La irritación precede al edema. Sin embargo, a veces se puede desarrollar edema en ausencia de irritación del pulmón.

El edema inicial se puede detectar en la placa de tórax antes de que aparezcan signos clínicos evidentes con el uso de 50 a 80 kV; con 100 a 120 kV es posible que no se vea (6).

Es esencial la intubación temprana al primer signo de edema o falla pulmonar. También lo es la oxigenación adecuada y es necesario evaluar el modo de ventilación para cada individuo (6, 8, 9).

Se deben obtener pruebas de función pulmonar y placa de tórax de los pacientes en el seguimiento después de 2 a 3 meses.

### *Estabilidad/neutralización*

El fosgeno es muy persistente en la atmósfera. Dado que no absorbe la luz UV, no sufre fotólisis con la luz solar en la troposfera pero se debe fotolisar a altitudes superiores. La vida media en la atmósfera se estima en 113 años a nivel del mar.

El fosgeno reacciona con el hidrógeno en el agua y con las aminas primarias y secundarias.

La solubilidad en el agua y la presión de vapor del fosgeno es tal que se volatiliza rápidamente en el agua.

### *Protección*

La puede suministrar un respirador de tipo militar.

## 2.1.2 Cloropicrín

También conocido como tricloronitrometano o nitrocloroformo (número de registro CAS 76 06 2), el cloropicrín es tanto un gas lacrimógeno como un irritante pulmonar. Es un líquido oleoso, incoloro o verde-amarillento en todas las temperaturas ambientales, con un vapor muy irritante. No se quema pero se descompone a altas temperaturas formando gases tóxicos como fosgeno, cloruro de hidrógeno, óxidos de nitrógeno y monóxido de carbono. Para los fines de la guerra química, el cloropicrín se ha utilizado como agente para causar víctimas, agente de hostigamiento y agente de entrenamiento.

### *Fuentes*

El cloropicrín se preparó por vez primera en 1848 a partir de ácido pícrico y blanqueadores. Hoy en día, se hace por cloración del nitrometano. Sus aplicaciones pacíficas incluyen el uso como insecticida, rodenticida y fumigante. Su aplicación anterior como agente para controlar disturbios es ahora poco frecuente.

### *Exposición*

La exposición al cloropicrín es primordialmente a través de la inhalación y el contacto directo. Las concentraciones de 0,3–1,35 ppm resultan en irritación dolorosa de los ojos en 3–30 segundos, según la susceptibilidad del individuo. Una exposición de 30 minutos a una concentración de 119 ppm y una exposición de 10 minutos a 297,6 ppm resultan las dos en la muerte del individuo expuesto. Concentraciones mayores son letales después de periodos de exposición más cortos.

El umbral del olor del cloropicrín es de 1,1 ppm, por encima del nivel al cual causa irritación ocular. Las concentraciones de 1 a 3 ppm causan lagrimeo.

Se puede presentar daño pulmonar importante que conduzca a edema pulmonar y lesión de las vías aéreas. El edema puede ser retardado y agravarse con la actividad física. Las complicaciones del daño pulmonar incluyen infecciones secundarias y bronquiolitis obliterante. La irritación de la piel es probable después del contacto directo y puede resultar en cicatrices permanentes. La ingestión de pequeñas cantidades causa dolor y es posible que produzca náuseas, gastroenteritis y aun la muerte. La dosis letal estimada es de 5 a 50 mg/kg de peso corporal.

El cloropicrín es un producto con una toxicidad intermedia entre el cloro y el fosgeno. El cloro en concentraciones fatales produce fundamentalmente lesiones del tracto respiratorio superior, la tráquea y los bronquios principales, mientras que el fosgeno actúa sobre todo en los alvéolos. El cloropicrín causa mayores daños a los bronquios medianos y pequeños que a la tráquea y los bronquios principales. El daño alveolar es menor que con el fosgeno, pero el edema pulmonar que se presenta es la causa más frecuente de muertes tempranas. También se han reportado daño renal y hepático después de la exposición.

El límite de exposición ocupacional permisible en los Estados Unidos es en promedio de 0,1 ppm según peso y en un periodo de 8 horas.

### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

La irritación de los ojos se presenta rápidamente, 30 segundos después de la exposición a 0,3–1,35 ppm (2–9 mg/m<sup>3</sup>). Concentraciones de 1 a 3 ppm causan lagrimeo y una exposición de 1 minuto a 15 ppm causa lesiones pulmonares (10).

Los efectos de la exposición pueden ser tardíos, pero si el edema no se presenta después de 48 horas, es poco probable que lo haga.

Si la exposición es importante, los síntomas de náuseas, vómito y diarrea pueden persistir por semanas (11).

Los individuos lesionados por inhalación de cloropicrín son más susceptibles al gas de acuerdo con los reportes y experimentan síntomas a concentraciones más bajas que aquéllas que afectan a los individuos sin exposición previa.

### *Principales síntomas clínicos*

Se presenta irritación de los ojos, la nariz y la garganta que resultan en lagrimeo y tos. Otros síntomas reportados en individuos expuestos incluyen vértigo, fatiga, dolor de cabeza y una exacerbación de la hipotensión ortostática.

Una concentración de 4 ppm por algunos pocos segundos causa torpeza evidente en la persona y 15 ppm por el mismo periodo causa lesión en el tracto respiratorio. Las concentraciones de 15 ppm no se pueden tolerar por más de 1 minuto, aun en individuos acostumbrados al cloropicrín.

La ingestión produce náuseas, vómito, cólicos y diarrea.

Se ha reportado que la inhalación causa anemia en algunos individuos y que el sistema hematopoyético también se ve afectado en animales expuestos al cloropicrín, con disminución de los valores de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito (fracción del volumen de los eritrocitos) (12).

Los pacientes asmáticos expuestos al cloropicrín experimentan ataques de asma debido a sus propiedades irritantes.

La auscultación pulmonar puede revelar estertores difusos húmedos, pero éstos estarán presentes solamente en los casos más graves. Los exámenes de rayos X del tórax pueden mostrar infiltración difusa de los campos pulmonares.

El edema pulmonar tóxico es más grave y aparece más prontamente si los pacientes emprenden alguna actividad física después de la exposición.

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

Los datos son inadecuados para determinar si el cloropicrín causa efectos en el desarrollo, reproductivos o mutagénicos. En un estudio de carcinogénesis en roedores, los animales se expusieron por un tiempo

demasiado corto para que se pudiera evaluar el riesgo de carcinogenicidad. Los datos de mutagenicidad son equívocos: el cloropicrín es mutagénico para bacterias pero no para células de mamíferos.

### *Detección*

Se encuentra disponible un rango de métodos analíticos para fines de detección, inclusive ensayos químicos y combinaciones de cromatografía de gas, electrodos selectivos de iones, captura de electrones, espectrometría y polarografía (13, 14).

### *Principios del manejo médico*

Se debe retirar a los pacientes de la fuente de exposición y aflojarles las vestiduras. Se deben revisar las vías aéreas para asegurarse que estén permeables. Se debe observar a los pacientes durante 48 horas, buscando hipoxia o hipercapnia; si se desarrolla edema, será aparente en este tiempo. El calor, el descanso y la quietud son vitales para todos los pacientes.

### *Profilaxis/tratamiento*

Si se presenta contaminación de la piel, se deben lavar las áreas afectadas con jabón y agua tibia. Puede ser necesario lavar durante 20 a 30 minutos y se debe retirar cualquier ropa contaminada.

Si hay contacto con los ojos, se deben lavar con cantidades copiosas de agua tibia hasta por 20 minutos. Si persiste la irritación, se debe repetir la irrigación.

Si se ingiere el cloropicrín, no se debe inducir vómito. Se debe animar al paciente para que tome agua o líquidos.

Se puede retardar el edema después de la inhalación pero debe ser detectable a las 48 horas. La presión positiva de las vías aéreas ayudará a la respiración. Se debe administrar oxígeno si el paciente se encuentra hipóxico o cianótico. Es común la infección bacteriana con el edema y se debe controlar con cultivos cuidadosos. No se recomiendan los antibióticos profilácticos. Se deben suministrar líquidos si el paciente se encuentra hipotenso.

### *Estabilidad/neutralización*

El cloropicrín se descompone en fosgeno, cloruro de nitrosilo, cloro y óxidos de nitrógeno con la exposición a la luz. El calentamiento por encima de 150°C causa descomposición a fosgeno y cloruro de nitrosilo. El cloropicrín reacciona violentamente con álcalis o tierras alcalinas. Es poco soluble en agua (2,2 g/litro).

Si se presenta un incendio en la vecindad del cloropicrín, el área en cuestión se debe aproximar desde el lado contrario al viento. Para extinguir el fuego se debe utilizar agua (en forma de derrame o como niebla o espuma), productos químicos secos o dióxido de carbono.

Si se presenta un derrame, se debe contener con arena/tierra o con materiales absorbentes, que deben ser luego trasladados con pala a un contenedor apropiado. Se debe tener cuidado en no

inundar un área con agua ya que puede reaccionar con el cloropicrín ácido. Se pueden añadir de forma segura grandes cantidades de agua a cantidades pequeñas de cloropicrín.

### *Protección*

Cualquier máscara de cara completa que sea purificadora de aire, suministradora de aire o con cartucho químico brinda la protección adecuada.

### *2.1.3 Perfluoroisobutano*

También conocido como 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(trifluorometil)-1-propano (número de registro CAS 382 21 8) o PFIB, el perfluoroisobutano es un irritante pulmonar de acción rápida que lesiona la barrera aire-sangre de los pulmones y causa edema.

El edema microscópico es evidente en los tejidos pulmonares en 5 minutos. Es un gas incoloro e inodoro a la mayoría de las temperaturas ambientales, que fácilmente se licua.

### *Fuentes*

El PFIB no se encuentra en la naturaleza. Es un producto intermedio de la manufactura del politetrafluoroetileno (teflón) y también se forma cuando este tipo de polímero o los perfluoroetilpropileno relacionados se calientan a temperaturas que causan descomposición térmica. Los vapores generados en la descomposición contienen PFIB. El teflón genera vapores que contienen PFIB a temperaturas mayores de 360°C (15).

Las propiedades de los polímeros organofluoruros, que incluyen lubricidad, constante dieléctrica alta e inercia química los hacen ideales para su uso en vehículos militares como tanques y aeroplanos.

### *Exposición*

La inhalación es la vía principal de exposición. Altas concentraciones pueden producir irritación de ojos, nariz y garganta. El principal órgano blanco es el pulmón y el único que se reporta en los estudios en seres humanos. Los efectos sistémicos en estudios con animales se presentan únicamente cuando hay una lesión seria del pulmón y se considera que la hipoxia es uno de los factores más importantes que contribuyen a esto.

Son pocos los datos sobre las dosis que causan sintomatología en las personas y, cuando se han informado efectos, los individuos han estado también expuestos a un rango de otros gases, así como a PFIB.

En roedores, las dosis de 150 a 180 ppm.min (1250 a 1500 mg.min/m<sup>3</sup>) causan la muerte de 50% de la población a prueba. Las dosis comparables de fosgeno son de 750 ppm.min (16, 17).

### *Periodo de latencia y tempo de recuperación*

Se ha descrito un síndrome conocido como «fiebre de los vapores de polímero» después de la inhalación de los productos de la pirólisis de organofluoruros. Se presenta exposición a los vapores cuando se calienta directamente el teflón en los procesos de soldadura o indirectamente cuando se fuman cigarrillos contaminados con teflón micronizado (15, 18, 19). Los síntomas pueden aparecer 1 a 4 horas después de la exposición y a menudo se confunden con influenza. Los síntomas subsiguientes son, inicialmente, el edema pulmonar, con disnea de esfuerzo, seguida de dificultad para respirar a no ser que la persona se encuentre sentada o de pie y, posteriormente, disnea de reposo. El edema, detectado por evidencia clínica y radiológica, se hace más marcado hasta las 12 horas, antes de que desaparezca, y con una recuperación generalmente completa a las 72 horas.

### *Principales síntomas clínicos*

Las altas concentraciones han causado muerte súbita en los animales, pero esto no se ha registrado en seres humanos.

Se puede presentar irritación de los ojos, la nariz y la garganta si la concentración es lo suficientemente alta. A concentraciones más bajas, el primer síntoma puede ser una sensación de incomodidad en el pecho, especialmente al hacer una respiración profunda. Puede haber una sensación de irritación u opresión retroesternal, pero no es lo suficientemente intensa para que se le describa como dolor. Se puede o no desarrollar una tos irritante que empeora a medida que aumenta el dolor torácico. Sin embargo, estos síntomas preliminares pueden estar ausentes y la primera señal de alarma puede ser simplemente un malestar general.

Unas pocas horas después de la exposición, se presenta un incremento gradual de la temperatura, el pulso y posiblemente de la frecuencia respiratoria. Generalmente le siguen temblor y sudoración. Se informa que la temperatura no excede los 40°C (104°F) y que el pulso generalmente es inferior a 120.

Los signos físicos son pasajeros. La auscultación pulmonar puede revelar estertores húmedos, difusos, pero usualmente están presentes solamente en los casos más graves. Los exámenes del tórax con rayos X pueden mostrar infiltración difusa de los campos pulmonares.

El edema pulmonar tóxico puede ser más grave y aparecer más prontamente si el paciente hace algún ejercicio luego de la exposición.

Se han reportado dos muertes de personas por los productos de la pirólisis de los organofluoruros polimerizados (16).

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

Se han documentado varios casos de función pulmonar disminuida en personas, incluso tasa de perfusión disminuida del monóxido de carbono, hasta 6 meses después de la exposición a los vapores del polímero.

En uno de los casos, una mujer de 50 años de edad experimentó unos 40 episodios de fiebre por vapores de polímeros principalmente relacionados con fumar cigarrillos contaminados con organofluoruros, y 18 meses después del último episodio se le encontró disnea progresiva con el ejercicio. Las pruebas de función pulmonar sustentaron el diagnóstico provisional de síndrome de bloqueo de los capilares alveolares, con disminución de la perfusión del monóxido de carbono, aumento de la diferencia entre la presión parcial alveolar y arterial con el ejercicio y mínima enfermedad de las vías aéreas. El examen físico cardiopulmonar, la radiografía de tórax y los gases sanguíneos arteriales fueron normales, pero la mujer falleció 6 meses después por la ruptura de un aneurisma sacular y de una hemorragia subaracnoidea. El examen histológico de los pulmones reveló una fibrosis intersticial moderada. Los tabiques alveolares se encontraron engrosados por colágeno denso con sólo mínima infiltración celular crónica focal. Los bronquios eran normales (20).

No hay datos disponibles sobre la genotoxicidad, la mutagenicidad o la carcinogenicidad del PFIB.

### *Detección*

Se pueden recolectar muestras de gas con el uso de un filtro adsorbente ya sea en forma pasiva o con la ayuda de una bomba. Los análisis de laboratorio se pueden llevar a cabo con cromatografía de gases.

### *Principios del manejo médico*

Se deben retirar las víctimas de la fuente de exposición y aflojarles la ropa. Se deben revisar las vías aéreas para asegurarse de que estén adecuadamente permeables. Se deben observar a los pacientes por 48 horas, buscando hipoxia e hipercapnia; si se desarrolla edema, será aparente en este tiempo. El calor, el descanso y la quietud son vitales para todos los pacientes.

### *Profilaxis/tratamiento*

No existe ninguna profilaxis reconocida para la exposición de humanos al PFIB. La protección contra los efectos letales del PFIB inhalado se ha demostrado en ratas cuando se les administró *N*-acetilcisteína oralmente 4 a 8 horas antes de la exposición al gas. La duración de la protección estaba relacionada con la concentración plasmática de compuestos tiol (cisteína, glutatión y *N*-acetilcisteína) derivados de la *N*-acetilcisteína administrada (21). No se conoce ninguna terapia médica o química post-exposición que impida o revierta las lesiones causadas por la inhalación de PFIB (16).

Se puede detectar el edema inicial con la placa de tórax (y antes de que aparezcan los signos clínicos) usando 50 a 80 kV. El edema pulmonar responde clínicamente a la aplicación de presión positiva en las vías aéreas. Las máscaras de PEEP (presión positiva al final de la espiración)/CPAP (presión continua positiva de las vías aéreas) son valiosas inicialmente. Puede ser necesaria la intubación. Se debe suministrar oxígeno si el paciente se encuentra hipóxico o cianótico. Es mandatorio el reemplazo de líquidos cuando el paciente se encuentra hipotenso. La combinación de hipotensión e hipoxia puede lesionar otros órganos. Es común la infección bacteriana y se debe controlar cuidadosamente con cultivos. Sin embargo, no se recomiendan los antibióticos profilácticos de rutina. Se ha utilizado terapia con esteroides en dos casos de exposición a PFIB en el

mismo trabajador. Dado que la recuperación es a menudo espontánea, es difícil evaluar la utilidad de los esteroides (16).

### *Estabilidad/neutralización*

Cuando se disuelve en agua, el PFIB se descompone rápidamente a varias formas de productos intermedios reactivos y a fluorofosgeno, el cual, a su vez, se descompone para dar dióxido de carbono, un radical anión y fluoruro de hidrógeno (22).

### *Protección*

Se puede usar un respirador tipo militar pero algunos tipos puede que no sean eficaces, puesto que la ventaja del PFIB como agente químico para la guerra es que el carbón lo adsorbe poco.

## 2.2 *Gases sanguíneos*

Los agentes químicos letales que interfieren con la respiración celular han venido a ser conocidos como gases arteriales. Ésta es una referencia al modo de actuar de los cianuros, los cuales se creyó que interferían con la toma del oxígeno de la sangre (o el intercambio del dióxido de carbono entre la sangre y los tejidos y entre la sangre y el aire en los pulmones). El agente clave es el cianuro de hidrógeno, un producto químico industrial tóxico que también se ha utilizado como agente químico para la guerra. Otro producto químico similar, que no se describe aquí, es el cloruro cianógeno.

### 2.2.1 *Cianuro de hidrógeno*

También conocido como ácido hidrocianico (número de registro CAS 74 90 8) o HCN, el cianuro de hidrógeno es un agente letal de acción rápida que inhibe la respiración aerobia a nivel celular e impide la utilización del oxígeno por las células (23). El HCN líquido, que a la presión atmosférica se presenta en un rango de temperaturas entre  $-14^{\circ}\text{C}$  y  $+26^{\circ}\text{C}$ , es incoloro a pardo amarillento en apariencia. En reposo, se polimeriza y puede explotar, aunque se puede estabilizar. Algunas personas pueden percibir el olor de HCN a bajas concentraciones, describiéndolo como un aroma de almendras amargas o mazapán; otras no lo pueden detectar.

### *Fuentes*

El cianuro de hidrógeno se encuentra disponible ampliamente en la industria química como un producto intermedio. Se usa como plaguicida, rodenticida, fumigante y, en ciertos países donde todavía se practica la pena capital, como instrumento para la muerte por parte del Estado. Una exposición más general al cianuro se presenta a través del humo del tabaco, la inhalación del humo de los incendios y, en el África subsahariana, de los glicósidos de cianuro en el tubérculo de la yuca de cazabe (24).

### *Exposición*

La inhalación es la vía de entrada más probable y causa inicialmente hiperventilación. Los vapores de HCN no atraviesan la piel, pero el HCN líquido penetra la piel, como lo pueden hacer muchos aerosoles.

Aunque los cianuros son rápidamente desintoxicados por las enzimas transferasas del azufre, es poco probable que éstas jueguen un papel significativo en la intoxicación aguda, como sucede en el campo de batalla. La desintoxicación es importante a concentraciones más bajas y la exposición a  $60 \text{ mg/m}^3$  puede que no cause ningún síntoma serio. A  $200 \text{ mg/m}^3$ , la muerte se presenta después de 10 minutos. Por encima de  $2.500 \text{ mg/m}^3$ , y ciertamente por encima de  $5.000 \text{ mg/m}^3$ , es probable que la muerte ocurra en 1 minuto (25).

### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

Los síntomas de la intoxicación se inician rápidamente puesto que el gas se absorbe rápidamente desde los pulmones. Primero se presenta una hiperventilación que aumenta con la dosis inhalada. A esto le sigue la rápida pérdida de la conciencia a concentraciones altas.

### *Principales síntomas clínicos*

La toxicidad del HCN es atribuible en gran parte a la inhibición de la citocromo oxidasa, que resulta en una interferencia en la respiración aerobia de las células al impedir la utilización del oxígeno. Se acumula el ácido láctico y las células mueren de anoxia histotóxica. Las concentraciones intracelulares de calcio aumentan antes de la muerte celular, un mecanismo que no es específico del cianuro, ya que este fenómeno se observa en la mayoría de las células antes de que mueran.

La hiperventilación es el principal síntoma inicial a concentraciones muy altas, seguido de la pérdida de conciencia, las convulsiones y la pérdida del reflejo corneano; la muerte sobreviene por paro cardíaco o respiratorio.

A concentraciones altas, las víctimas notan una sensación de constricción de la garganta, vértigo, confusión y disminución de la visión. Las sienas se sienten apretadas y se puede presentar dolor en la nuca y en el tórax. Le sigue la inconciencia y el individuo se desploma. Si no se retira a la víctima de la atmósfera de HCN se presentará la muerte en 2 a 3 minutos, precedida por breves convulsiones y falla respiratoria (26).

A concentraciones más bajas pero todavía letales, los síntomas se pueden incrementar en intensidad durante una hora o más. Las víctimas notan una sensación inmediata y progresiva de calor (debida a la vasodilatación) con rubefacción visible. Le sigue la postración, con náuseas, vómito, probablemente dolor de cabeza, dificultad para respirar y una sensación de bandas apretadas alrededor del tórax. La inconciencia y la asfixia son inevitables a no ser que cese la exposición.

A bajas concentraciones (o dosis), los individuos se pueden sentir aprehensivos, experimentar disnea, dolor de cabeza y vértigo y notar un sabor metálico en la boca.

### *Implicaciones para la salud a largo plazo*

No hay implicaciones para la salud a largo plazo a concentraciones bajas. La neuropatía atáxica tropical, vista en víctimas de intoxicación crónica con cianuro causada por el consumo de cazabe procesado deficientemente, no es relevante para la exposición a HCN en conflictos bélicos.

A concentraciones cercanas a las letales, es posible que los efectos del HCN en la respiración celular afecten la función del cerebro, con deterioro del intelecto, confusión, pérdida de la concentración y síntomas de parkinsonismo.

### *Detección*

Existen varios métodos analíticos para su detección. La detección en el laboratorio (y la detección en vehículos móviles de campo) es por cromatografía de gases–espectrometría de masas (GC-MS).

El cianuro es rápidamente removido de la sangre y convertido por la enzima rodanasa en tiocianato, menos tóxico, el cual se puede medir en orina.

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar al paciente de la fuente de exposición. Debido a la rapidez de la acción del HCN, los socorristas que lleguen a un sitio afectado pueden encontrar víctimas asintomáticas, otras con síntomas agudos, otras en recuperación y otras muertas. Se debe llevar a cabo el triage.

Las víctimas que se encuentran asintomáticas algunos minutos después de la exposición no requieren oxígeno ni antídotos.

Cuando la exposición haya causado efectos agudos (convulsiones, apnea), se deben administrar inmediatamente oxígeno y antídotos.

Los pacientes que se recuperan de exposiciones agudas (inconscientes, pero que respiran) lo harán más rápidamente con los antídotos y el oxígeno (27).

Si los recursos lo permiten, se debe intentar la reanimación en sujetos sin pulso en caso de paro cardíaco reciente.

La descontaminación de los vestidos o el equipo no es necesaria en vista de la alta volatilidad del HCN.

### *Profilaxis/tratamiento*

El tratamiento es probablemente muy complicado en el campo de batalla. No se puede esperar que las tropas expuestas se autoadministren los antídotos (25).

El tratamiento se debe instaurar prontamente. Después de que se haya administrado el oxígeno, el tratamiento subsiguiente está dirigido en parte a disociar el ión cianuro de la citocromo oxidasa. Las terapias incluyen el tiosulfato de sodio (para incrementar la actividad de la rodanasa), el nitrito de sodio o el 4-dimetilaminofenol (4-DMAP) (para formar metahemoglobina, la cual, a su vez, se combina con el cianuro para formar cianometahemoglobina) o el cobalto (el cual también se combina con los iones cianuro) (27–29).

### *Estabilidad/neutralización*

El HCN es inestable, no persistente y se degrada lentamente en la atmósfera. Puede viajar grandes distancias y sus concentraciones disminuyen a medida que se incrementa la distancia recorrida. Se mezcla con el agua y se descompone lentamente.

### *Protección*

Se debe utilizar una máscara de gases estilo militar con filtros tratados para adsorber el cianuro.

## **2.3 Vesicantes**

Los vesicantes, o agentes ampolla, son irritantes tisulares en general con una acción sistémica adicional. El contacto con los tejidos de la piel provoca la presencia de ampollas en la región afectada después de cierto tiempo. El contacto con los ojos causa lesiones más rápidamente y conduce a la inflamación y posiblemente a la pérdida temporal de la visión. Se presenta lesión del tracto respiratorio, cuya naturaleza varía de acuerdo con el agente.

Los dos grupos principales de vesicantes son los derivados de la dicloroarsina y los así llamados “mostazas”. Estos últimos son los más importantes militarmente puesto que no tienen el efecto irritante inicial de las dicloroarsinas y su olor se detecta menos fácilmente, de tal manera que se ajustan mejor para el ataque insidioso. Las dicloroarsinas causan edema pulmonar (alveolitis tóxica), mientras que ésta no es una característica típica de la exposición a los gases mostaza. Todas las mostaza contienen, por lo menos, dos grupos 2-cloroetil, unidos ya sea a los residuos tioéter (los mostaza del azufre) o a los residuos de amina (los mostaza de nitrógeno).

### **2.3.1 Gas mostaza**

También conocido como el sulfuro bis(2-cloroetil) (número de registro CAS 505 60 2), yperite o Lost, el gas mostaza es un líquido oleoso de incoloro a ámbar, de reacción neutra, que se congela a 14°C cuando está puro y hierve a 228°C con descomposición lenta. A concentraciones altas, tiene un olor picante que se parece al del rábano, la cebolla o el ajo, mucho del cual se puede deber a contaminación con sulfuro de etilo o productos similares intermedios de su síntesis. Tan sólo es ligeramente soluble en agua, pero se puede disolver en solventes orgánicos y en grasas. Química y físicamente es una sustancia relativamente estable. Cuando se disuelve en agua, primero se hidroliza y luego se oxida dando como resultado productos menos tóxicos como sulfóxido y sulfona.

### *Fuentes*

El gas mostaza de azufre se había sintetizado en 1860 y se desarrolló como agente químico bélico durante la Primera Guerra Mundial. Prácticamente no tiene ninguna otra aplicación.

### *Exposición*

La exposición tanto a la forma líquida como a los vapores se presenta principalmente por inhalación y por contacto con la piel. El gas mostaza produce efectos significativos en un

rango amplio de dosis. Se pueden producir lesiones oculares incapacitantes con cerca de 100 mg.min/m<sup>3</sup>. Las quemaduras significativas de piel pueden comenzar con 200 mg.min/m<sup>3</sup>. La dosis respiratoria letal estimada es de 1.500 mg.min/m<sup>3</sup>. En la piel desnuda, 4 a 5 g de gas mostaza líquido pueden constituir una dosis percutánea letal, mientras que gotas de unos pocos miligramos pueden causar invalidez.

El viento puede transportar los vapores de gas mostaza a grandes distancias. Se puede presentar la contaminación local con agua expuesta al gas mostaza de azufre, el gas mostaza líquido tiende a hundirse como una capa oleosa pesada en el fondo de los estanques de agua, dejando una película oleosa peligrosa en la superficie.

Las concentraciones tóxicas de gas mostaza en el aire huelen; el olor es detectable a cerca de 1,3 mg/m<sup>3</sup>. La experiencia en la Primera Guerra Mundial y en la guerra Irán–Irak en 1980–1988 ha demostrado claramente los efectos incapacitantes del gas mostaza secundarios a las lesiones en piel y en mucosas. Solamente un número limitado de casos — 2% a 3% entre los cerca de 400.000 expuestos durante la Primera Guerra Mundial (25) y un porcentaje similar en el conflicto Irán–Irak — tuvieron un desenlace fatal, principalmente durante el primer mes.

### *Periodo de latencia de la exposición a los síntomas*

En condiciones de campo sin protección, los signos y síntomas se desarrollan gradualmente después de un intervalo de varias horas. La duración de este intervalo depende de la forma de exposición y la temperatura ambiente y, probablemente, también de la del individuo.

Sin embargo, poco después de la exposición, se han informado ocasionalmente náuseas, arcadas, vómito y escozor en los ojos. Los efectos sistémicos agudos, excitación del sistema nervioso central que lleva a convulsiones y la muerte rápida se presentan solamente con dosis supraletales.

### *Principales síntomas clínicos*

Los signos y los síntomas usualmente se desarrollan en el siguiente orden. Los primeros síntomas definidos, generalmente se presentan en los ojos entre 30 minutos y 3 horas después de la exposición, empiezan con una sensación de arenilla, dolor progresivo e inyección conjuntival y progresan a edema, presentando todo el fenómeno de conjuntivitis aguda, con dolor, lagrimeo, blefaroespasmo y fotofobia. Hay aumento de las secreciones nasales, estornudos, dolor de garganta, tos y ronquera y se puede desarrollar disnea. De 4 a 16 horas después de la exposición, estos síntomas se tornan mucho más acentuados y molestos: los ojos empiezan a presentar secreciones y son muy dolorosos, la secreción nasal es más purulenta y la voz es ronca o la persona se queda sin voz. Se presentan náuseas, arcadas y vómito asociados con dolores epigástricos en una gran proporción de sujetos y pueden recurrir con intervalos frecuentes por varias horas. En los casos graves, pueden llegar a ser intensos y prolongados. Se puede presentar diarrea, pero es bastante inusual. La piel puede empezar a rascar durante este periodo y los exantemas cutáneos pueden mostrar un eritema oscuro en las partes expuestas del cuerpo y en las axilas y los genitales, con ampollas que comienzan a aparecer. Al final de las primeras 24 horas, todos estos síntomas pueden haberse incrementado en intensidad, pero la muerte casi nunca sucede en el primer día.

### *Evolución y recuperación*

En los casos leves, las lesiones de piel pueden permanecer limitadas a un eritema, que se vuelve negro en 10 a 15 días, mientras que las capas superficiales de la epidermis se descaman sin que causen un defecto real de la piel. Este fenómeno, ya conocido desde la Primera (26, 30) y la Segunda (31) Guerra Mundial, también se observó en las víctimas iraníes (32). Con la exposición moderada y grave, se desarrollan grandes ampollas, llenas de un líquido amarillento claro, las cuales usualmente se revientan, llevando a erosiones y pérdida del grosor total de la piel y ulceración. Las ampollas causadas por el gas mostaza pueden curar en 2 o 3 semanas y las erosiones del grosor total de la piel después de 6 a 12 semanas. Sobre y alrededor del área quemada se presenta hiperpigmentación. El sitio de la cicatrización de la quemadura por gas mostaza es hipersensible al trauma mecánico.

En los casos graves, la inflamación del tracto respiratorio superior e inferior se hace conspicua durante el segundo día. La expectoración se torna abundante, mucopurulenta, algunas veces con grandes desgarros de la mucosa de la tráquea. Esto se complica con infección secundaria de las membranas respiratorias necróticas. Se presenta fiebre, con pulso y respiración rápidos. La infección puede terminar en bronconeumonía, con muerte en cualquier momento entre el segundo día y la cuarta semana. La recuperación es lenta y la expectoración y la tos pueden persistir por varias semanas.

El gas mostaza de azufre se absorbe y distribuye sistemáticamente. En los casos graves, después de un periodo breve de incrementos en el número de leucocitos en sangre periférica, se presenta una caída rápida. En las víctimas iraníes de la guerra Irán–Irak, se observó leucopenia entre los días 5 y 20 después de la exposición. La leucopenia grave estuvo acompañada de sepsis, choque cardiovascular y falla multisistémica.

La experiencia con las víctimas iraníes mostró que el pronóstico era muy malo en aquéllos con complicaciones pulmonares graves que requirieron respiración artificial y cuando hubo exposición sistémica sustancial que llevó a leucopenia grave, aun cuando estuvieran disponibles tratamientos sofisticados (32).

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

La experiencia reciente después de la guerra Irán–Irak confirmó que se pueden presentar lesiones cutáneas a largo plazo — principalmente cicatrización de la piel e hiper- e hipopigmentación — prurito y enfermedades pulmonares, como bronquitis obstructiva crónica y enfisema (Sohrabpour, Doulati & Javaadi, comunicación personal, 1999).

Un fenómeno muy angustioso, conocido desde la Primera Guerra Mundial pero que también se observó después de la guerra Irán–Irak, es el desarrollo de queratitis retardada del ojo después de un intervalo de 6 a 10 años con ceguera de inicio tardío. Las lesiones recurren aun después del trasplante de córnea (Javaadi, comunicación personal, 1999).

Se ha demostrado que tanto el gas mostaza de azufre como el de nitrógeno son mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos en condiciones experimentales *in vitro* e *in vivo*. Los estudios lleva-

dos a cabo en trabajadores de fábricas de gas mostaza en Japón y en el Reino Unido demostraron el efecto carcinogénico en humanos. Las exposiciones al gas mostaza en fábricas pudieron haber sido considerables y prolongadas. Una pregunta más difícil de resolver tiene que ver con la posibilidad de que se desarrolle cáncer como resultado de la exposición a gas mostaza de azufre en el campo de batalla. Aquí la evidencia es sugestiva pero no absolutamente clara (25). Aunque en el momento de redactar este informe habían transcurrido entre 11 y 14 años desde cuando se empleó el gas mostaza en la guerra Irán–Irak, no se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer en los soldados expuestos (Keshavarz, comunicación personal, 1999), pero todavía es muy pronto para llegar a conclusiones definitivas.

### *Detección en el campo y diagnóstico de exposición*

Existen varias técnicas para detectar el gas mostaza de azufre líquido, por ejemplo, por medio de papel de detección, polvo o tiza. Los vapores de mostaza de azufre en el aire se pueden detectar con el uso de estuches para la detección de vapores o por medio de detectores automáticos de agentes químicos que emplean ya sea la espectrometría de movilidad de iones o la fotometría de llama.

En el diagnóstico de exposición a gas mostaza de azufre en personas han sido útiles los productos de alquilación del gas mostaza de azufre con la hemoglobina, la albúmina y el ADN en sangre, así como los metabolitos del gas mostaza de azufre en orina.

Basado en un anticuerpo monoclonal que se construyó contra el aducto principal del gas mostaza de azufre en ADN humano, a saber el aducto en la posición 7 de la guanina, se han desarrollado ensayos de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) y de inmunoslotblot. Con la hemoglobina, los aductos con función amino en una valina terminal de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  han demostrado ser los más convenientes para el diagnóstico. En principio, el abordaje con inmunoensayos se ha desarrollado para uso en condiciones de campo, mientras que los métodos de espectrometría de masas se pueden usar para confirmar el resultado inmunoquímico bajo condiciones más sofisticadas. En vista de la prolongada vida media biológica de los aductos de proteína, los métodos de espectrometría de masas son altamente útiles para la detección retrospectiva de exposición. Ambos métodos, espectrometría de masas e inmunoensayo, han tenido éxito cuando se han aplicado a las muestras de sangre obtenidas de soldados iraníes durante la guerra Irán–Irak más de 3 semanas después de la supuesta exposición leve al mostaza de azufre (33).

El metabolismo del gas mostaza de azufre lleva a una complicada mezcla de productos que se excretan en la orina. Contrario a la creencia común, el producto de la hidrólisis de la mostaza de azufre, a saber el tioglicol, es tan sólo un metabolito menor en la orina. Sin embargo, el derivado sulfóxido del tioglicol está presente en abundancia. Éste es reducido a tioglicol para el análisis por GC–MS. Infortunadamente, tanto el tioglicol como su sulfóxido a menudo se encuentran presentes en la orina de personas no expuestas. La actividad de la  $\beta$ -glucosidasa en los conjugados bis-cisteinilos del gas mostaza de azufre (presumiblemente derivados de los aductos del glutatión) lleva a la excreción de dos metabolitos sulfóxido/sulfona que pueden ser reducidos a derivados de tioéter para el análisis subsecuente de GC–MS. Estos productos no están presentes en la orina de personas no expuestas y se encontraron en la de dos sujetos masculinos que habían sufrido ampollas extensas debido a la exposición accidental al gas mostaza de azufre (34).

### *Principios de manejo médico*

Las medidas adecuadas de primeros auxilios son muy importantes. El personal asistencial debe usar ropa de protección y respiradores cuando traten víctimas contaminadas. Se debe retirar a los pacientes de la fuente de contaminación y se deben descontaminar las áreas de contaminación líquida. La contaminación líquida de los ojos se debe enjuagar inmediatamente con cantidades copiosas de solución salina normal o con agua de cualquier fuente.

### *Profilaxis/tratamiento*

No hay disponible ningún tratamiento profiláctico contra el gas mostaza; la profilaxis depende enteramente de la protección de la piel y de las vías aéreas con trajes protectores adecuados. El tratamiento se basa en los síntomas.

En lo que tiene que ver con las lesiones de piel, se han utilizado diferentes patrones de manejo, que van desde el tratamiento de las personas expuestas en unidades de quemados hasta el tratamiento con baños y el uso de vendas o apósitos húmedos. Se han usado lociones de calamina para el eritema y las ampollas menores, soluciones de cloramina al 0,2% o 0,3% o crema de sulfadiazina de plata (Flamazine) al 1% para prevenir infecciones secundarias de las lesiones de piel y soluciones tópicas de corticosteroides para reducir el prurito y la irritación. También se han utilizado analgésicos sistémicos, de paracetamol a morfina, y antihistamínicos sistémicos o corticosteroides. En un paciente con quemaduras extensas y del grosor total de la piel, se aplicaron injertos de piel y se encontró que pegaron bien (25). Varios días después de la exposición, la remoción de la superficie de la piel en el área afectada hasta que se presenta sangrado capilar (dermoabrasión) puede acelerar la recuperación de las lesiones (35).

Las lesiones oculares deben ser tratadas con irrigación con solución salina, vaselina en los márgenes foliculares para prevenir que se peguen, gotas de anestésico local para aliviar el dolor intenso (aunque pueden dañar la córnea) o, mejor aún, analgésicos narcóticos sistémicos. Para prevenir la infección, se deben utilizar gotas oftálmicas de cloranfenicol u otro antibiótico local. En casos de daño ocular grave, se debe buscar la opinión de un oftalmólogo.

La inhalación de aire húmedo se usó en el tratamiento de víctimas iraníes en la guerra Irán-Irak, utilizando acetilcisteína como mucolítico. También se han utilizado broncodilatadores. Se recomienda administrar antibióticos en vista del riesgo de infección secundaria.

La depresión de la médula ósea que lleva a una leucopenia grave y a anemia aplásica se debe tratar con transfusiones de granulocitos, plaquetas y eritrocitos. No se sabe si los medicamentos que estimulan la médula normal son de alguna utilidad. El factor estimulador de colonias de granulocitos y los factores relacionados se deben considerar en la leucopenia grave, pero no se sabe si son de alguna utilidad (25).

Para eliminar el gas mostaza de azufre de la circulación y del cuerpo en general, se ha utilizado la administración de tiosulfato y de otros tioles, así como hemodiálisis y hemoperfusión en algunas víctimas iraníes del gas mostaza. Sin embargo, no se ha establecido qué lugar ocupan en el tratamiento de la intoxicación por gas mostaza. Más aún, estos procedimientos no se deberían utilizar

puesto que no existe una base teórica sólida para la hemodiálisis o la hemoperfusión, ya que no se ha encontrado gas mostaza activo en la sangre obtenida de las víctimas y puesto que con los dos procedimientos puede existir un riesgo de sangrado y de infección secundaria en estos pacientes inmunocomprometidos (32).

En los pacientes gravemente enfermos son necesarias las medidas apropiadas de cuidado intensivo.

### *Estabilidad/neutralización*

El gas mostaza de azufre puede ser muy persistente en el ambiente, según la temperatura. Representa un peligro persistente serio, especialmente a temperaturas inferiores a 0°C. Sustancias como el metal, el vidrio y los baldosines generalmente son impermeables al gas mostaza, aunque las superficies pintadas pueden absorberlo por un tiempo y liberarlo más tarde. La mayoría de ejércitos han desarrollado los procedimientos de descontaminación para la piel, el equipo y el material con el uso de productos químicos neutralizantes activos, como las soluciones de cloramina o polvos adsorbentes neutros, por ejemplo, tierra de batán. El uso de agua corriente para la descontaminación, por ejemplo, el ducharse, es de dudoso valor ya que puede dispersar el agente sobre todo el cuerpo.

### *Protección*

Se deben usar vestidos protectores tipo militar que contienen carbono activado y una máscara para gases de cara con el filtro apropiado.

### 2.3.2 *Lewisite*

También conocido como el 2-clorovinildicloroarsina (número de registro CAS 541 25 3), el lewisite es un líquido oleoso inodoro e incoloro, que se congela a -18°C y hierve a 190°C. Las preparaciones técnicas a menudo son de color negro-azulado y huelen a geranios. También contienen usualmente lewisite-2 (*bis*(2-clorovinil) cloroarsina) y lewisite-3 (*tris*(2-clorovinil)arsina). El lewisite es prácticamente insoluble en agua pero soluble libremente en solventes orgánicos. Se hidroliza rápidamente cuando se mezcla con agua o se disuelve en soluciones alcalinas acuosas como la solución de hipoclorito de sodio.

### *Fuentes*

El lewisite se estudió como un agente potencial para la guerra química antes de 1918, pero no existe uso verificado en el campo de batalla, excepto cuando ha servido como depresor del punto de congelación para el gas mostaza. Esencialmente no tiene ninguna aplicación para fines pacíficos.

### *Exposición*

La exposición puede presentarse al líquido o al vapor, por inhalación o por contacto con la piel. El lewisite es aproximadamente 7 veces menos persistente que el gas mostaza. Las cifras de toxicidad aguda para personas no son bien conocidas, pero de 0,05 a 0,1 mg/cm<sup>2</sup> produce eritema, 0,2 mg/cm<sup>2</sup> produce vesículas y una exposición de 15 minutos a una concentración de vapor de 10 mg/m<sup>3</sup>

produce conjuntivitis. Con cerca de 2,5 g, si se aplican en la piel y no se lavan ni se descontamina de alguna manera, se presume que son fatales para una persona de 70 kg de peso promedio debido a la toxicidad sistémica. Se estima que al inhalarse, la  $CLt_{50}$  [toxicidad por inhalación en la forma de vapor, donde C es la concentración medida en  $mg/m^3$  y t es el tiempo de exposición medido en minutos] en humanos es de aproximadamente de  $1.500 mg \cdot min/m^3$ .

### *Periodo de latencia y principales síntomas clínicos*

El periodo de latencia desde la exposición hasta los síntomas parece ser más corto con lewisite que con el gas mostaza. Por otro lado, como se ha visto en exposiciones accidentales, el lewisite produce un cuadro clínico similar. Hay una irritación ocular inmediata y blefaroespasma, seguidos rápidamente por tos, estornudos, lagrimeo y vómito. Al contacto con la piel, hay una sensación de quemadura, y el eritema y las ampollas que le siguen unas pocas horas después son dolorosas. El tamaño máximo de las ampollas, que cubren toda el área eritematosa, se desarrolla en 4 días. No se presenta pigmentación anormal. La respiración puede ser difícil, seguida en los casos graves de formación de pseudomembranas y edema pulmonar. La toxicidad hepática y la sistémica por arsénico — diarrea, neuropatía, nefritis, hemólisis, choque y encefalopatía — pueden aparecer después de la contaminación cutánea extensa. Las lesiones oculares pueden ser particularmente serias con posterior ceguera a no ser que la descontaminación sea muy pronta.

### *Evolución y recuperación*

La cicatrización de las lesiones de piel se produce en unas pocas semanas y mucho más fácilmente que en el caso de las lesiones por gas mostaza, a no ser que se presente infección secundaria. Se pueden presentar infecciones broncopulmonares secundarias, mientras que la recuperación de la toxicidad sistémica dependerá de la gravedad de las lesiones iniciales. Parece que el lewisite no es mutagénico, teratogénico ni carcinogénico.

### *Detección en el campo y diagnóstico de exposición*

La detección y la identificación de lewisite en el ambiente son mucho más difíciles que las de gas mostaza. No se puede detectar con el detector automático de agentes químicos, aunque es posible la identificación por el laboratorio por cromatografía de gas, después de la derivación. Como sucede con el gas mostaza de azufre, las técnicas basadas en aductos de proteína se pueden usar, más especialmente la cuantificación del metabolito ácido 2-clorovinilarsonoso unido a la hemoglobina, detectable en sangre 10 días después de la administración subcutánea en animales de experimentación. El ácido 2-clorovinilarsonoso no unido se puede medir en orina hasta 12 horas después de la exposición (36).

### *Principios del manejo médico*

Las medidas adecuadas de primeros auxilios son muy importantes. El personal asistencial debe usar vestidos de protección y respiradores cuando traten víctimas contaminadas. Se debe retirar a los pacientes de la fuente de contaminación y se deben descontaminar las áreas de contaminación líquida. La contaminación líquida de los ojos se debe enjuagar inmediatamente con cantidades abundantes de solución salina normal o con agua de cualquier fuente.

### *Profilaxis/tratamiento*

No hay disponible ningún tratamiento profiláctico contra el lewisite, de tal forma que la profilaxis depende enteramente de la protección de la piel y de las vías aéreas con ropa protectora adecuada y por la pronta descontaminación con tierra de batán o soluciones diluidas de blanqueadores.

El tratamiento con dimercaprol (anti-lewisite británico, BAL, 2,3-dimercaptopropanol) es el tratamiento estándar para la intoxicación con compuestos de arsénico. Actúa como un quelante al unirse con el arsénico y está disponible en inyecciones intramusculares profundas, en ungüento para la piel y los ojos y como gotas oftálmicas (5%–10% en aceite vegetal). La instilación local en los ojos y las inyecciones intramusculares pueden ser dolorosas. Las dosis intramusculares están limitadas debido a su toxicidad sistémica. Se han propuesto varios esquemas de tratamiento, uno de los cuales prescribe 4 dosis de 2,5 mg/kg cada 4 horas, seguido de 2,5 mg/kg dos veces al día. Otro esquema sugiere 400 a 800 mg i.m. en dosis divididas en el día 1, 200 a 400 mg i.m. en dosis divididas en los días 2 y 3, y 100 a 200 mg i.m. en dosis divididas en los días 4 a 12. La magnitud de la dosis depende del peso corporal y de la gravedad de los síntomas.

Más recientemente, se han introducido en la clínica dos análogos del dimercaprol, solubles en agua como antídotos del arsénico, a saber el ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) y el ácido 2,3-dimercapto-1-propanesulfónico (DMPS). Son menos tóxicos que el BAL y se pueden dar por vía oral; el DMPS también se puede suministrar endovenosamente.

Se deben aplicar las medidas apropiadas de cuidado intensivo para los pacientes gravemente enfermos.

### *Descontaminación/neutralización*

La mayoría de los ejércitos han desarrollado procedimientos de descontaminación para la piel, los equipos y los materiales con productos químicos activos neutralizantes, como las soluciones de cloramina, o polvos adsorbentes neutros, como la tierra de batán. La eficacia de la descontaminación con agua pura, por ejemplo, con la ducha, es dudosa puesto que puede dispersar el agente sobre todo el cuerpo.

### *Protección*

Se deben usar vestidos protectores tipo militar que contengan carbono activado y una máscara de cara completa con un filtro apropiado.

## **2.4 Gases nerviosos**

La designación de «gas nervioso» o «agente nervioso» se usa para los compuestos organofosforados y otros organofosforados que inhiben la colinesterasa tisular en humanos a pequeñas dosis. Su nombre alude al modo de acción de estas sustancias, principalmente la alteración de la transmisión de los impulsos nerviosos. En el momento actual, dos familias de gases nerviosos son importantes para los fines militares, a saber, los agentes G, que son ésteres de alquilo del ácido metilfosfonofluorídico o del ácido dialkylfosforamidocianídico, y los agentes V, que son principalmente ésteres de alquilo del ácido *S*-dialkylaminoetilmetilfosfonotiólico. Los agentes G están dise-

ñados primordialmente para que actúen por inhalación, mientras que los agentes V actúan primariamente a través de la penetración de la piel y de la inhalación de aerosoles.

Química y toxicológicamente, los gases nerviosos son similares a muchos de los plaguicidas comerciales organofosforados y, mientras que la información sobre la intoxicación grave por gases nerviosos es bastante limitada, hay muchos datos sobre la exposición de humanos a algunos de estos plaguicidas. Los insecticidas como el pirofosfato de tetraetilo (TEPP) y el paratión han causado cierto número de fatalidades como resultado de su uso erróneo o de intoxicación accidental.

Entre los muchos agentes G y V, los que se han manufacturado en el pasado en cantidades de kilotoneladas para fines de la guerra química son:

<i>O</i> -etil <i>N,N</i> -dimetil fosforoamidocianidato	Tabún: CAS 77-81-6
<i>O</i> -isopropil metilfosfonofluoridato	Sarín: CAS 107-44-8
<i>O</i> -1,2,2-trimetilpropil metilfosfonofluoridato	Somán: CAS 96-64-0
<i>O</i> -etil <i>S</i> -2-(diisopropilamino)etil metiltiofosfonotiolato	VX: CAS 50782-69-9
<i>O</i> -isobutil <i>S</i> -2-(diisopropilamino)etil metiltiofosfonotiolato	VR: CAS 159939-87-4

Se han producido otros, pero en menores cantidades. Los que se han producido en las mayores cantidades han sido sarín y VR. Sin embargo, en la lista que se presenta a continuación, se describe el VX en vez de su isómero el VR porque este último todavía está pobremente caracterizado en la literatura publicada. No obstante, parece poco probable que cualquier diferencia en las propiedades de estos dos agentes invalide el cuadro general que se presenta.

Además de los agentes G y V, existen otras varias clases químicas de agentes organofosforados anticolinesterásicos que han sido estudiados por sus usos en la guerra química. Una de tales clases, de la cual se informó su uso como arma en la década de 1980 después de su descubrimiento en la década de 1970, se conoce como novichok. Sin embargo, la información publicada sobre el agente novichok es escasa. Se dice que una característica es su toxicidad que excede la de los agentes V más la ausencia de un enlace directo carbono-fósforo en su estructura molecular. Esta última puede significar, como lo han afirmado públicamente algunos comentaristas, que por lo menos algunos novichok no aparecen en las agendas de la Convención sobre Armas Químicas.

### 2.4.1 *Sarín* y *VX*

Los agentes nerviosos son líquidos casi inodoros y van desde ser incoloros a pardo-amarillentos a la temperatura ambiente, y solubles en agua. Se hidrolizan muy rápidamente en soluciones fuertemente alcalinas, mientras que en un pH entre 4 y 7 la hidrólisis se lleva a cabo muy lentamente. La solubilidad en agua del VX está en el rango de 1% a 5% a temperatura ambiente. Es más resistente a la hidrólisis que el sarín, especialmente en soluciones alcalinas.

## *Exposición*

Los gases nerviosos se pueden absorber a través de cualquiera de las superficies corporales. Cuando se dispersan como vapores o aerosoles, o en polvo, se absorben rápidamente a través del tracto respiratorio y de la conjuntiva. La absorción es más rápida y completa a través del tracto respiratorio.

La miosis es el primer efecto que se observa en la exposición a bajas concentraciones en el aire. Para el sarín, aparece en 50% de los hombres expuestos a cerca de 3 mg.min/m<sup>3</sup>. Con cerca de 10 mg.min/m<sup>3</sup> aparecen otros síntomas muscarínicos que producen un efecto incapacitante. La incapacidad aumenta a mayores exposiciones y eventualmente son letales. La cifras aproximadas concentración–tiempo, que serían letales para el 50% de los hombres expuestos, es de 150 mg.min/m<sup>3</sup> para el tabún, 70 a 100 mg.min/m<sup>3</sup> para el sarín, 40 a 60 mg.min/m<sup>3</sup> para el somán y 50 mg.min/m<sup>3</sup> para el VX (25).

## *Periodo de latencia*

Las exposiciones a dosis letales de vapor de agentes nerviosos probablemente causarían la muerte en una a pocas horas. Una exposición a varias veces la dosis letal probablemente sería fatal en minutos o en media hora. La evidencia fotográfica de Halabja en el Kurdistán iraquí sugiere la muerte rápida por la exposición de lo que fue posiblemente un ataque con sarín en marzo de 1988. Se ha utilizado VX en un homicidio y en un intento de homicidio. Un hombre murió al cuarto día de haber sido hospitalizado después de recibir una inyección de VX en el cuello (37). En el intento de homicidio, a la víctima se le roció VX en la espalda y necesitó 15 días de estadía en el hospital antes de ser dado de alta; en ese momento sufría de amnesia y de una neuropatía que le afectaba los nervios que inervan los músculos de la cintura escapular y de las extremidades superiores. A los 6 meses, la neuropatía se había resuelto pero no la amnesia. Existen diferencias significativas en las respuestas fisiológicas al VX y al sarín (38).

## *Principales síntomas clínicos*

Los efectos tanto de agentes nerviosos como de los insecticidas organofosforados se han relacionado con la inhibición de la colinesterasa tisular en los sitios de sinapsis y a una acumulación de cantidades excesivas de acetilcolina en los receptores nicotínicos y muscarínicos en los órganos efectores. A estos fenómenos les siguen otras alteraciones del sistema nervioso. Numerosos estudios han demostrado que el aminoácido glutamato excitador también juega un papel importante en el mantenimiento de las convulsiones producidas por los organofosforados y en la posterior neuropatología, especialmente a través de una activación exagerada del subtipo de receptores de la *N*-metil-d-aspartato (NMDA) (39).

Los síntomas muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central de intoxicación por gases nerviosos, como aparece en la lista de Grob (40), se presentan en la *Tabla A1.3*. El curso del tiempo para su aparición varía según el grado y la vía de absorción. Después de la inhalación, aparece broncoconstricción y dificultad respiratoria antes de que aparezcan síntomas pronunciados que comprometen el tracto digestivo. La muerte por intoxicación con gases nerviosos se puede atribuir a falla respiratoria y circulatoria.

### *Evolución y recuperación*

Después de una exposición única de leve a moderada puede haber recuperación completa. Las intoxicaciones moderadas a graves necesitan tratamiento si se busca la supervivencia. La inhibición de la acetilcolinesterasa es irreversible, pero se presenta una adaptación de la transmisión sináptica. La reactivación espontánea de la enzima inhibida es casi inexistente en la intoxicación aguda. Si el paciente sobrevive algunas horas o días puede haber una reactivación espontánea (con sarín, sarín ciclohexil y VX pero no con somán), siempre que el agente no permanezca y cause una nueva inhibición. Las exposiciones diarias repetidas son acumulativas y pueden terminar en una intoxicación grave.

### *Efectos a largo plazo*

Es posible que la parálisis persistente, la neuropatía tardía inducida por organofosforados (OPIDN) y la muerte axonal seguida de desmielinación se puedan desarrollar entre las víctimas que sobrevivan a muchas veces la dosis letal de sarín. Sin embargo, no se han observado tales efectos retardados entre los sobrevivientes al sarín de la República Islámica de Irán.

### *Detección*

La detección es necesaria para los tres fines básicos — alarma, monitorización e identificación — y para otros propósitos especiales adicionales, por ejemplo, alarma por el grado de miosis y monitorización de los alimentos y del agua. Ahora hay muchos ejemplos de equipos militares comercialmente disponibles que son capaces de realizar diversas tareas de detección. Los tipos de equipo van desde los estuches húmedos químicos operados manualmente hasta equipos automáticos avanzados para agentes CW específicos. Los equipos militares son usualmente sólidos, de peso y talla limitados y diseñados generalmente y cada vez más para operación rápida y fácil.

### *Diagnóstico de la exposición*

Aparte de la sintomatología, la medición de la disminución de la actividad de la colinesterasa en sangre es el único método disponible actualmente para el diagnóstico rápido de la exposición a los agentes nerviosos. Sin embargo, esta aproximación tiene varias desventajas, puesto que es inespecífica para los agentes nerviosos o aun para la exposición a los organofosforados. Más aún, es útil solamente cuando se ha presentado una inhibición >20%, puesto que los valores en blanco del paciente generalmente no se encuentran disponibles.

Las pruebas más recientes, que en el estado actual de desarrollo sólo se pueden realizar en los laboratorios, incluyen: (i) análisis del agente nervioso intacto o hidrolizado en sangre o orina; (ii) regeneración del agente nervioso unido a proteínas con iones fluoruro y análisis posterior del fosfofluoridato, y (iii) hidrólisis de la proteína fosforilada y análisis posterior del agente nervioso hidrolizado y los metabolitos formados enzimáticamente a partir de ellos (41–43).

### *Principios del manejo médico*

En los casos graves de intoxicación por agentes nerviosos, el tratamiento con antídotos *per se* puede no ser suficiente para la supervivencia. Se requiere ventilación asistida y medidas generales de apoyo, algunas veces durante varios días.

Tabla A1.3. **Signos y síntomas de la intoxicación por gases nerviosos<sup>a</sup>**

<b>Sitio de acción</b>	<b>Signos y síntomas</b>
<i>Muscarínicos</i> Pupilas	<i>Posteriores a la exposición local</i> Miosis aguda, generalmente al máximo (punta de alfiler), algunas veces desigual
Cuerpos ciliares	Cefalea frontal; dolor ocular al enfocar; ligera disminución de la visión; náuseas y vómito ocasionales
Conjuntiva	Hiperemia
Membranas de la mucosa nasal	Rinorrea; hiperemia
Árbol bronquial	Opresión torácica, algunas veces con estertores prolongados y espiración sugestiva de broncoconstricción o aumento de las secreciones, tos.
Glándulas sudoríparas	Sudoración en el sitio de exposición al líquido
<i>Nicotínicos</i> Músculo estriado	Fasciculaciones en el sitio de exposición al líquido
<i>Muscarínicos</i> Árbol bronquial	<i>Posterior a la absorción sistémica</i> Opresión torácica, con estertores prolongados y espiración sugestiva de broncoconstricción o aumento de las secreciones; disnea, ligero dolor torácico; aumento de las secreciones bronquiales; tos; edema pulmonar; cianosis
Sistema gastrointestinal	Anorexia; náuseas; vómito; cólicos abdominales; opresión epigástrica y subesternal con “pirosis” y eructos; diarrea; tenesmo; defecación involuntaria
Glándulas sudoríparas	Aumento de la sudoración
Glándulas salivares	Aumento de la salivación
Glándulas lacrimales	Aumento del lagrimeo
Corazón	Ligera bradicardia
Pupilas	Ligera miosis, ocasionalmente desigual; posteriormente, miosis más acentuada
Cuerpos ciliares	Visión borrosa
Vejiga	Frecuencia; micción involuntaria
<i>Nicotínicos</i> Músculo estriado	Fatiga fácil; ligera debilidad; contracciones espasmódicas musculares; fasciculaciones; calambres; debilidad generalizada, que incluye los músculos de la respiración, con disnea y cianosis.
Ganglios simpáticos	Palidez; elevación ocasional de la presión sanguínea.
Sistema nervioso central	Vértigo; atolondramiento; tensión; ansiedad, pánico; inquietud; labilidad emocional; sueños en exceso; insomnio; pesadillas; cefalea; temblores; apatía; retraimiento y depresión; descargas de ondas lentas de voltaje elevado en el EEG, especialmente con la hiperventilación; somnolencia; dificultad para concentrarse; lentitud para recordar; confusión; habla lenta; ataxia; debilidad generalizada; coma, con ausencia de reflejos; respiración de Cheyne-Stokes; convulsiones; depresión de los centros respiratorio y circulatorio, con disnea, cianosis, y caída de la presión sanguínea.

<sup>a</sup> Tomado de Grob, 1963 (40).

### *Profilaxis/tratamiento*

La profilaxis y el tratamiento dependerán de los mecanismos bioquímicos que se hayan identificado.

La profilaxis está basada en la administración de un agente reversible de anticolinesterasa. La piridostigmina, que es un carbamato que se utiliza en la miastenia gravis, se propone a dosis de 30 mg, 3 veces al día, dirigida a producir una inhibición de la colinesterasa sanguínea de cerca de 30%. En los casos de intoxicación grave, este 30% de colinesterasas protegidas se reactivarán espontáneamente y, suponiendo que suceda el mismo fenómeno en las sinapsis colinérgicas, se recuperará la víctima. La reinhibición de la enzima se podría presentar si el tóxico permanece en el cuerpo y se encuentra disponible para que se una a las colinesterasas cuando se remueva la piridostigmina. Los desarrollos posteriores incluyen la combinación del carbamato de fisostigmina que actúa centralmente y la escopolamina anticolinérgica central para mejorar la protección de la acetilcolinesterasas en el sistema nervioso central. También incluyen la administración de agentes de limpieza, catalíticos para capturar el agente nervioso en la sangre antes de que pueda ser distribuido en el organismo.

Los agentes anticolinérgicos y anticonvulsivantes constituyen una terapia medicamentosa sintomática. El sulfato de atropina bloquea los efectos muscarínicos en la periferia y contra-resta parcialmente los efectos convulsivos y la depresión respiratoria en el sistema nervioso central. Las dosis de carga oscilan entre 1 y 5 mg i.v. cada 30 minutos hasta que se logre la atropinización completa y las dosis de mantenimiento entre 0,5 y 2 mg/hora. La titulación de la atropina en el paciente individual se debe practicar con base en los efectos más relevantes para un resultado clínico favorable, es decir, una disminución de la constricción y de las secreciones bronquiales de acuerdo con la auscultación y el análisis de los gases sanguíneos. Los cambios en la frecuencia cardiaca son menos importantes pero más fáciles de seguir; se debe mantener una taquicardia leve de 80 pulsaciones o más por minuto. Además de la atropina, se debe administrar un anticonvulsivante de acción central, siendo el diazepam el medicamento de elección, el cual se usa para prevenir y tratar las convulsiones. Además del diazepam, se han utilizado el lorazepam, el midazolam y el pentobarbital para tratar algunas convulsiones inducidas por el somán. El control de las convulsiones declina acentuadamente si existe un retardo en el tratamiento; 40 minutos después de la exposición, el control es mínimo. La mayoría de los medicamentos antiepilépticos clínicamente eficaces son incapaces de controlar las convulsiones inducidas por los agentes nerviosos (44). Debido al compromiso del sistema glutaminérgico, se encuentra en estudio la utilidad clínica de la administración concomitante de un bloqueador del receptor de NMDA.

Las oximas, que son reactivadoras de la acetilcolinesterasa, constituyen una terapia causal. La mayor parte de la experiencia clínica se ha ganado con el cloruro de pralidoxima, el metanosulfonato o el metilsulfato de pralidoxima y el cloruro de obidoxima. Más recientemente, la oxima HI6 (1-(2'-hidroxiiminometil-1'-piridinio)-3-(4"-carbamoil-1"-piridinio)-2-oxapropano dicación) ha sido introducida por algunos países. Estos agentes alivian el importante síntoma del bloqueo neuromuscular esquelético pero penetran tan sólo pobremente en el sistema nervioso central. Se pueden administrar en inyecciones repetidas o en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento (45).

### *Estabilidad/neutralización*

El tabún, el sarín y el somán son bastante volátiles, mientras que el somán y el VX engrosados pueden permanecer en el ambiente, según la temperatura. El VX representa un serio peligro persistente, especialmente a temperaturas inferiores a 0°C. La mayoría de ejércitos han desarrollado procedimientos de descontaminación para la piel, los equipos y los materiales con el uso de productos químicos activos neutralizantes, como las soluciones de cloramina o los polvos adsorbentes neutros, por ejemplo, la tierra de batán.

### *Protección*

Se deben usar vestidos protectores tipo militar que contengan carbono activado y una máscara de cara completa con un filtro apropiado.

## 3. Productos químicos incapacitantes

Durante la mayor parte del siglo pasado, los productos químicos incapacitantes han sido usados ampliamente, por ejemplo, por la policía y otras fuerzas con el fin de hacer cumplir las leyes; por veterinarios para capturar animales peligrosos; por médicos para sedar o calmar pacientes; por ladrones y otros criminales para incapacitar a sus víctimas y por las fuerzas militares para alcanzar objetivos tácticos con una disminución de la pérdida de vidas. Un producto químico particular se puede utilizar para varios de estos fines.

En el contexto del control de disturbios, los irritantes sensoriales como los gases lacrimógenos y los estornutatorios han sido utilizados por las fuerzas de policía desde hace mucho tiempo y, por consiguiente, a menudo se les llaman «agentes antidisturbios» aun cuando se usen para fines totalmente diferentes. La Convención sobre Armas Químicas, la cual establece que «el cumplimiento de la ley, incluso fines de control de disturbios domésticos» se encuentran entre los «propósitos no prohibidos por esta Convención», define un «agente para controlar disturbios» como «cualquier producto químico que no está en la lista de una Agenda, el cual puede producir rápida irritación sensorial o efectos físicos incapacitantes que desaparecen poco después de que termina la exposición». Para fines de cumplimiento de la ley, diferentes del control de disturbios, como en ciertas formas legales de acción antiterrorista, se han estudiado y usado ocasionalmente muchos productos químicos tóxicos, inclusive los opioides y los agentes irritantes. La CAQ no coloca restricciones sobre estos productos químicos, a menos que estén contemplados en la Agenda 1 y asegurándose de que su tipo y cantidades concuerden con su objetivo. En el caso de productos químicos para uso contra quienes toman rehenes, por ejemplo, o contra personas que amenazan con detonar bombas, una propiedad clave es que la incapacidad debe ser extremadamente rápida. Sin embargo, la heterogeneidad de cualquier población que pueda estar expuesta a dicho químico probablemente signifique que la dosis requerida para incapacitar rápidamente a todos los individuos sea letal para algunos de ellos. Los productos químicos incapacitantes inicialmente estudiados con fines militares a veces han encontrado aplicación en las acciones policíacas legítimas y viceversa.

En relación con las aplicaciones militares, las autoridades de defensa diferencian tres clases de químicos incapacitantes. *Clase A*: agentes que causan invalidez física temporal como sueño, pará-

lisis temporal, debilidad, ceguera temporal o serias alteraciones respiratorias y que no implican peligro de muerte o de invalidez permanente. *Clase B*: agentes que en pequeñas dosis causan invalidez física temporal, pero que en grandes dosis pueden causar la muerte o efectos permanentes. *Clase C*: agentes que causan incapacidad mental. En esta clasificación, se tomó como límite una tasa de fatalidad probable superior al 2% como descalificadora. La preocupación con relación a agentes menos letales es que podrían causar altas tasas de víctimas o efectos similares a los causados por las armas químicas tradicionales de utilizarse en áreas con presencia de fuerzas amigas sin protección o no combatientes. Cuando se enunció la clasificación, en 1960, los ejemplos citados fueron los lacrimógenos CN y CS para la Clase A, el estornutatorio de arsénico o agente adamsite que causa vómito para la Clase B y el agente psicotrópico LSD para la Clase C; mientras tanto se adelantaban investigaciones para identificar productos químicos incapacitantes con mayor eficacia militar (46).

Desde entonces han emergido nuevos productos químicos. Entre ellos hay algunos que causan incapacidad física por acción psicotrópica, lo cual quiere decir que se ha desvanecido la distinción entre Clase A y Clase C. Los ejemplos incluyen orivales, fentanilos y otros opioides. La distinción entre Clase A y Clase B fue siempre menos clara de lo que las autoridades militares parecían creer, ya que aun un agente como el CS puede causar daños graves a quienes han estado expuestos a dosis anormalmente altas o que son anormalmente susceptibles. Ahora se ha llegado a reconocer que no existe tal cosa como un producto químico incapacitante no letal o que no cause ningún daño.

Actualmente se considera que la distinción clave reside en la duración de la incapacidad. Por un lado, está el producto químico que causa invalidez durante algún tiempo mayor al de la exposición — una característica de muchos agentes irritantes y la propiedad que, en el contexto civil, hace posible el uso de agentes incapacitantes por parte de las fuerzas de policía para contener disturbios — y, por el otro lado, están los agentes que causan incapacidad durante un periodo sustancialmente mayor al de la exposición, lo que brinda mayores opciones de acción a los usuarios del arma. A las sustancias tóxicas en esta categoría de mayor duración se les llama comúnmente “incapacitantes” o “agentes incapacitantes”, aunque está surgiendo un nuevo término, “calman-tes”. Para la categoría a corto plazo, “irritante” o “agente hostigador” es una etiqueta conveniente. En las dos categorías, el tiempo de inicio de la incapacidad es también un determinante importante de su utilidad.

### 3.1 *Incapacitantes*

Muchos productos químicos pueden producir una incapacidad no fatal y prolongada pero temporal bajo condiciones controladas de laboratorio, pero todavía son pocos los que pudieran cumplir tales condiciones en situaciones menos controladas. Existen dos obstáculos principales. En primer lugar, si las fatalidades se mantienen cercanas a cero aún en la inmediata vecindad de la detonación, la dosis incapacitante debe ser mucho más baja que la dosis letal. En segundo lugar, el agente debe incapacitar en un grado significativo y predecible desde el punto de vista del usuario.

Una clase potencial de agentes incapacitantes son las potentes drogas psicotrópicas. Éstas afectan el sistema nervioso central de diversas formas, de tal manera que el comportamiento de los individuos expuestos se altera y los incapacita para realizar acciones militares.

La interpretación del comportamiento de un grupo de soldados expuestos a un producto psicoquímico con base en los estudios experimentales en sujetos bajo condiciones controladas está llena de dificultades. Los cambios en el comportamiento inducidos por las drogas están fuertemente influenciados tanto por el ambiente como por el comportamiento de otros individuos que se hallen cerca. Una droga de este tipo no siempre causa cambios en el comportamiento, especialmente si hay otras personas que no la reciben. Con el LSD, por ejemplo, se ha demostrado que los soldados drogados pueden comportarse de manera aparentemente normal si están en una unidad con otros que no se encuentran bajo la influencia de la droga. Parecería que los efectos de un producto psicoquímico en un grupo se pueden predecir con exactitud únicamente si todos los miembros que lo constituyen reciben una dosis que produzca cambios similares en el comportamiento.

No obstante, existe una incertidumbre más fundamental que resulta de la motivación de individuos específicos. Cuando la motivación es poderosa, los sujetos pueden completar tareas complicadas aun cuando estén fuertemente drogados y se comporten irracionalmente. Aun cuando una droga puede distorsionar la percepción a nivel individual, es mucho más difícil predecir la respuesta física y la motivación de un individuo drogado en una unidad de combate motivada. Por tanto, es concebible que bajo la influencia de un producto psicoquímico, una unidad de combate pueda ser excelente o comportarse de forma descoordinada. Los efectos de la exposición a psicoquímicos en la guerra son desconocidos, puesto que los experimentos se han realizado únicamente en tiempos de paz. La motivación puede ser significativamente diferente bajo fuego.

Además de los efectos en el comportamiento, algunos productos psicoquímicos también causan incapacidad física. Los síntomas pueden incluir visión borrosa, desmayos, vómito y falta de coordinación. A continuación se revisan dos productos psicoquímicos considerados como posibles armas y probados en muchos voluntarios, pero existen muchos otros productos químicos que alteran la función mental con y sin síntomas somáticos concomitantes.

### 3.1.1 *Lisergida*

También conocida como 9,10-didehidro-*N,N*-dietil-6-metil-ergolina-8-*o*-carboxamida (número de registro CAS 50 37 3), *N,N*-dietil-*D*-lisergamida o LSD, la lisergida es un sólido soluble en agua, que se funde aproximadamente a 198°C, que es incoloro, inodoro e insípido. Se puede diseminar como un contaminante en los alimentos o el agua o como un aerosol inhalable. Actúa sobre la vía de la 5-hidroxitriptamina o de la serotonina. Como agonista del receptor 5-HT<sub>2</sub> — un receptor post-sináptico — sus efectos son de excitación, que originan una liberación de serotonina, la cual a su vez causa síntomas mentales y somáticos (47).

#### *Fuentes*

La lisergida es de uso extendido como droga ilegal.

#### *Exposición*

La lisergida es activa luego de su inhalación o después de la administración oral o intravenosa.

Los primeros síntomas de la exposición son generalmente somáticos e incluyen midriasis, mareos, debilidad, somnolencia, náuseas y parestesias. Se presentan unos pocos minutos después de la dosis por vía oral o por inhalación.

Se presenta alteración del estado mental a partir de dosis de tan sólo 25 µg. Luego de dosis orales de 0,5 a 2,0 µg/kg, se observan síntomas somáticos en unos pocos minutos, inclusive mareos y debilidad. En el rango de dosis de 1 a 16 µg/kg, la intensidad de los efectos psicofisiológicos es proporcional a la dosis. El LSD no es una sustancia adictiva. La dosis letal se estima cercana a 0,2 mg/kg (48).

### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

Se presenta ansiedad, inquietud, vómito y parestesias generales dentro de los 5 minutos después de la inhalación. Las distorsiones de la percepción comienzan 30 a 60 minutos después de la ingestión por vía oral. El efecto pico se presenta 3 a 5 horas después de la exposición y la recuperación se da usualmente dentro de las 12 horas siguientes. Los ataques de pánico son una de las consecuencias más graves de la exposición al LSD y usualmente duran menos de 24 horas, pero pueden degenerar en estados sicóticos prolongados. La sicosis tóxica por LSD puede durar de días a meses. Generalmente, se considera que la sicosis no es causada por el LSD, sino que constituye una exacerbación de una condición subyacente ya existente. En los humanos, el LSD tiene efectos durante cerca de 3 horas (48, 49).

La ansiedad, la fatiga, los ambientes oscuros o el uso de marihuana pueden precipitar flashbacks, los cuales pueden presentarse intermitentemente durante varios años después de la exposición a LSD.

### *Principales síntomas clínicos*

Los ataques de pánico son el efecto adverso más común. Los efectos somáticos no son consistentes, generalmente son inconsecuentes e incluyen: midriasis; aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión sanguínea y de los reflejos; parestesias; contracciones musculares espasmódicas; incoordinación; rubefacción y sudoración. Se puede presentar coma con dosis/exposiciones mayores. Se presentan distorsiones de la percepción, con alteraciones del sentido del color, forma y distancia. Son comunes las alucinaciones auditivas y visuales. Frecuentemente, la labilidad emocional es evidente y, a menudo, se desencadena por claves sensoriales.

Los efectos emocionales y del comportamiento del LSD son diferentes para cada individuo y están influenciados por el ambiente local. Se puede apreciar incremento de la exaltación en una situación de grupo como mayor animación, charla y euforia. En ambientes inusuales con gente poco familiar, el nerviosismo inicial bien puede llevar a la ansiedad.

El síndrome neuroléptico maligno conducente a hiperpirexia se ha registrado solamente en un caso y es posible, por consiguiente, que sea un evento raro.

### *Implicaciones a largo plazo*

La evidencia de efectos teratogénicos y letales para el embrión en animales es equívoco, con efectos observados en algunos estudios pero no en otros. El LSD atraviesa la placenta y la distribución

del producto químico es similar en la madre y en el feto. No hay evidencia de que el uso recreativo de LSD cause infertilidad en las mujeres.

### *Detección*

Los métodos para la detección del LSD — generalmente desarrollados para muestras de drogas — incluyen cromatografía de gas en columna capilar (GC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y GC–MS. Existen técnicas de radioinmunoensayo para la detección de LSD en muestras de orina. Los límites de detección comienzan con apenas 5 pg/ml con GC–MS pero usualmente son mayores con otras técnicas (47, 50).

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar a los pacientes de la fuente de exposición, evaluarlos, estabilizarlos y confortarlos.

### *Profilaxis/tratamiento*

No existen antídotos específicos. Se deben controlar los signos vitales y revisar las vías aéreas y la circulación. Se deben evitar los constreñimientos, pero se debe tener cuidado para garantizar que los pacientes no se lesionen a sí mismos. Se les debe confortar y sedar con diazepam de ser necesario. Se debe evitar el lavado gástrico si la ingestión fue la vía probable de exposición, ya que es ineficaz en este caso (el LSD se absorbe rápidamente) y puede exacerbar las reacciones sicóticas. Para los ataques agudos de pánico, dar sentido de seguridad y apoyo y reducir los estímulos sensoriales son las mejores aproximaciones para el manejo. A los pacientes se les debe colocar en ambientes apacibles, preferiblemente con individuos amigos o familiares. La sedación con diazepam (5–10 mg i.v.) puede ser necesaria. Para las reacciones sicóticas agudas, el haloperidol es el agente neuroléptico más seguro (pero se debe usar únicamente si es esencial). No se deben usar fenotiacinas ya que pueden potenciar los efectos anticolinérgicos. Se debe evitar la clorpromazina, ya que puede causar colapso cardiovascular. Los flashbacks se deben tratar con psicoterapia y con medicamentos contra la ansiedad y neurolépticos (47).

### *Estabilidad/neutralización*

El LSD es soluble en agua y se degrada con la luz ultravioleta de tal manera que es poco probable su permanencia en el ambiente.

### *Protección*

Una máscara tipo militar brinda protección contra los aerosoles.

## **3.1.2 Agente BZ**

El BZ es la sal hidrocioruro del 3-quinuclidinil benzilato (número de registro CAS 6581 06 2). Es un sólido soluble en agua que se funde a 239–241°C. Su base libre es un sólido que se funde a 164–167°C. Algunas veces considerado como un producto psicoquímico, el BZ es un compuesto anticolinérgico similar estructural y farmacológicamente a la atropina. Afecta tanto el sistema

autonómico periférico como el sistema nervioso central. Se puede diseminar en forma de aerosol de las soluciones (51), por pirotecnia o como un polvo de tamaño preestablecido.

### *Fuentes*

El 3-quinuclidinil benzilato se produce comercialmente como un producto intermedio del medicamento bromuro de clidinio.

### *Exposición*

La inhalación es la vía más probable, pero el BZ también es activo por las vías intravenosa, intramuscular y oral. Como aerosol, las partículas que oscilan en un rango de 0,6 a 0,8  $\mu\text{m}$  son más eficaces que las partículas de mayor tamaño (2–4  $\mu\text{m}$ ). Es posible que se presenten efectos acumulativos luego de exposiciones repetidas (51).

Los síntomas dependen del tiempo y de la dosis (52). Se presenta incapacidad leve con algunas alucinaciones con aproximadamente 90  $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$  (la dosis i.v. equivalente es de 4,60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) e incapacidad grave con alucinaciones acentuadas con 135  $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$  (la dosis i.v. equivalente es de 6,16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Con base en datos de estudios animales y comparaciones con casos fatales debidos a la atropina, se estima que la dosis letal media para los humanos está en el rango de 0,5 a 3  $\text{mg}/\text{kg}$  o 35 a 225  $\text{mg}$  para un individuo de 70  $\text{kg}$ .

### *Periodo de latencia desde la exposición a los síntomas y tiempo de recuperación*

El inicio de los síntomas es bastante rápido, sin importar la vía de administración. En general, con las dosis incapacitantes más leves, los síntomas disminuyen en 48 horas. Con dosis incapacitantes serias, el delirio usualmente disminuye en las 72 horas siguientes, con recuperación completa a las 120 horas. La recuperación es invariablemente gradual, las habilidades más simples se recuperan inicialmente; aquéllas que requieren una integración más compleja (juicio, conciencia social e ideas creativas) se restablecen de último (51).

### *Principales síntomas clínicos*

La toxicidad de BZ, que es más potente que la atropina y cuya acción tiene una mayor duración, se atribuye en gran parte a sus propiedades anticolinérgicas. Los signos y los síntomas de exposición incluyen aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión sanguínea; piel y boca seca; midriasis; visión borrosa; ataxia; desorientación y confusión que llevan a estupor. Con exposiciones más bajas, los sujetos pueden ser apreciablemente más lentos en el accionar, menos alertas y somnolientos. A medida que aumentan las dosis, los síntomas se intensifican — se deteriora la coordinación motora; aumentan la confusión, la aprehensión y la inquietud y los sujetos pierden contacto con la realidad y caen en estupor.

Luego de dosis incapacitantes de BZ, aparecen signos y síntomas por fases, como se menciona a continuación:

1–4 horas: inquietud, movimientos involuntarios, ataxia, mareos, náuseas, vómito, boca seca, piel ruborosa, visión borrosa, pupilas dilatadas, confusión y sedación que progresan a estupor.

4–12 horas: estupor, aún semiconsciente, inhabilidad para responder a los estímulos del medio ambiente, alucinaciones.

12–96 horas: comportamiento impredecible al azar; con aumento de la actividad a medida que el sujeto retorna a la normalidad; las alucinaciones pueden dominar la conciencia. Los objetos reales y los individuos generalmente se ignoran o aparecen irrisorios. Las alucinaciones pueden ser benignas, entretenidas o causar terror.

El BZ inhibe la actividad secretora de las células glandulares propias de la digestión. La saliva es gruesa, pegajosa y escasa, con boca seca y acentuada incomodidad faríngea. La deglución puede ser dolorosa y el habla se puede reducir a un susurro. El aliento tiene un olor desagradable y se puede presentar rechazo del alimento y de los líquidos por más de 24 horas. Puede ser difícil o imposible la micción hasta por 16 horas después de la exposición y puede resultar en intentos frecuentes de orinar (51).

Al igual que la atropina, el BZ inhibe la sudoración y la exposición al producto químico en climas cálidos y secos puede inducir la insolación. Se han informado algunas muertes y síntomas parecidos a los de la exposición a algún agente parecido a la atropina y con estrés grave al calor (53), pero también se ha afirmado que los síntomas son más consistentes con la exposición a humo de fósforo blanco (54).

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

La evidencia recolectada y revisada de los estudios en voluntarios expuestos al BZ, de experimentación deliberada con el producto químico y de pacientes que recibían dosis repetidas de atropina sugiere que son poco probables los efectos a largo plazo. Hay datos limitados sobre mortalidad en sujetos después de la exposición a BZ en situaciones de prueba. Los datos de mutagenicidad también son limitados y no permiten ninguna conclusión. No hay datos disponibles de carcinogenicidad (52, 55).

### *Detección*

La confirmación por laboratorio (y en laboratorios móviles de campo) es por GC–MS. También se puede usar HPLC.

### *Principios de manejo médico*

Se deben retirar los pacientes de la fuente de exposición. Se debe instaurar rápidamente el triage en el siguiente orden:

1. hemorragias y otras urgencias quirúrgicas;
2. coma;
3. estupor;
4. ataxia;
5. ambulatorios.

Se deben remover los vestidos y cualquier equipo que pueda estar contaminado. Se debe evitar que el polvo de los vestidos se transporte por el aire.

### *Profilaxis/tratamiento*

Se debe evitar la insolación y remover el exceso de ropa si la temperatura ambiente es superior a 25°C. Se debe revisar si hay distensión de la vejiga y controlar la hidratación. Es posible que la deshidratación no sea un problema en las primeras 12 horas, pero después se deben administrar los líquidos *oralmente* sólo si el paciente es capaz de beber sin ayuda. Se debe brindar apoyo y evitar que los pacientes se lesionen a sí mismos.

La fisostigmina es el medicamento del tratamiento de elección; sin embargo, en pacientes comatosos, estuporosos y atáxicos es de eficacia limitada si se administra antes de 4 horas luego de la exposición a BZ. Se debe suministrar salicilato de fisostigmina (1 mg por 20 kg o 1 mg por 40 lb) i.v., pero si la respuesta no es satisfactoria (caída en la frecuencia cardiaca, lucidez mental), se debe repetir una segunda dosis idéntica a la primera. De ahí en adelante, se debe mantener a los pacientes con dosis orales de 2 a 5 mg cada 1 a 2 horas, si fuere necesario. Se deben añadir soluciones del medicamento — que es amargo — a una bebida de sabor más agradable. La frecuencia del tratamiento y de la dosis se debe reducir en los siguientes 2 a 4 días.

Con un tratamiento eficaz, la frecuencia cardiaca en posición supina será de 70 a 80 pulsaciones por minuto y se acompaña de una función mental más clara. El tratamiento debe ser supervisado por un médico, pero si no se encuentra ninguno disponible, dosis orales de fisostigmina (1 mg por 10 kg) cada 2 horas pueden brindar un control parcial con seguridad. Tanto la frecuencia como la dosis se deben reducir 2 a 4 días después de la exposición.

La fisostigmina es un medicamento tóxico y se debe tener cuidado para evitar la sobredosis, cuyos signos son sudoración profusa, piel pegajosa, cólicos abdominales, vómito, contracción muscular espasmódica, temblor, debilidad y otros síntomas colinérgicos. Éstos son generalmente leves y la vida media de la fisostigmina (30 minutos) significa que son de corta duración y que raramente requieren tratamiento adicional. Si se presentan estos síntomas, se debe retardar el tratamiento por 30 minutos y reducir la dosis de fisostigmina en una tercera parte. No se debe interrumpir el tratamiento ya que puede retornar rápidamente el delirio causado por el BZ (56).

Grandes sobredosis de fisostigmina pueden causar apnea secundaria al bloqueo neuromuscular. Si se presenta la apnea, se debe practicar reanimación boca a boca.

No se deben usar barbitúricos. La neostigmina y la pilocarpina son antagonistas ineficaces de los efectos de BZ en el sistema nervioso central y no se deben usar en lugar de la fisostigmina.

Si el número de pacientes es muy grande, la medida única más importante es el confinamiento masivo en un área segura y fría.

Los pacientes ambulatorios se deben observar 8 horas y darlos de alta solamente si se encuentran ligeramente afectados.

### *Estabilidad/neutralización*

La hidrólisis de las soluciones de BZ depende del tiempo y del pH. Al incrementar el pH aumenta la tasa de hidrólisis. Un pH alcalino >13, que se obtenga con soluciones al 5% de hidróxido de sodio, origina una hidrólisis rápida.

Para deshacerse del BZ, se debe recolectar el polvo en un material inflamable (por ejemplo, papel o cartón) e incinerarse en un área bien ventilada. Alternativamente, se debe disolver el BZ en un disolvente apropiado, como el agua. Si el polvo de BZ se disuelve, se le debe añadir hidróxido de sodio al 5% para neutralizar la solución y diluirlo después de 2 horas con agua adicional y botarlo. Si el polvo de BZ no se disuelve en agua, es probable que se trate de la base libre, la que se debe disolver en un solvente orgánico, por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno. La base de BZ es menos soluble en acetona o en alcoholes, aunque sí se disuelve lentamente. La mezcla de BZ y los solventes orgánicos se debe incinerar.

Es probable que el BZ permanezca en el ambiente por algún tiempo. No hay datos disponibles de su vida media en o sobre el suelo.

### *Protección*

Una máscara tipo militar brinda protección.

## **3.2 Agentes hostigadores y otros irritantes**

Los efectos hostigadores de los productos químicos incapacitantes e irritantes surgen de las respuestas reflejas corporales a la irritación sensorial, e incluyen lagrimeo, estornudos, vómito y dolor (57). Cualquier irritante sensorial puede provocar todas estas respuestas, que están determinadas por la concentración y por el tejido que entre en contacto con el agente. La conjuntiva es particularmente sensible a algunos irritantes. Si la respuesta predominante es la secreción de lágrimas, el agente irritante se clasifica como lacrimógeno. Las superficies internas de la nariz o del tracto respiratorio superior pueden ser particularmente sensibles a otros irritantes, tales agentes se clasifican como estornutatorios. Los irritantes gaseosos, o aquéllos dispersos como partículas en aerosol, penetran en los recesos más profundos del tracto respiratorio. La inhalación de una alta concentración de un irritante sensorial puede producir el mismo grado de daño a los pulmones que el irritante pulmonar letal fosgeno.

Los irritantes de piel también se pueden utilizar para hostilizar y se han descrito algunos pruritógenos y algógenos (como la dicloroformoxima, también conocida como oxima de fosgeno) como posibles agentes bélicos químicos. También es posible que los irritantes cutáneos más fuertes causen daño en los pulmones después de la inhalación, lo cual, como en el caso del gas mostaza, podría descalificarlos como productos químicos incapacitantes. La irritación de la piel, por tanto, no puede considerarse como una característica apropiada para un agente de hostigamiento, a no ser que se combine con otros efectos de hostigamiento, como sucede con algunos lacrimógenos y estornutatorios.

Así como la experiencia de la policía con irritantes condujo al uso de productos químicos incapacitantes en el frente occidental durante la Primera Guerra Mundial en agosto de 1914, así

también la experiencia militar posterior con agentes para el hostigamiento promovió el uso de estos compuestos para controlar los desórdenes civiles. Hoy en día, muchas fuerzas de policía tienen acceso a los gases lacrimógenos CN y CS. Un número de agentes militares de hostigamiento no son apropiados para el uso por parte de la policía, debido al riesgo de invalidez total, o aún de muerte, en los individuos expuestos. El requisito principal de la policía es incapacitar temporalmente a un individuo para llevar a cabo un arresto o, en caso de un disturbio, desalojar a la fuerza un área en particular.

Un irritante apropiado para uso de la policía debería tener propiedades físicas y toxicológicas que garanticen ausencia casi total de letalidad y efectos de hostigamiento relativamente leves. Los agentes empleados actualmente por las fuerzas de policía en todo el mundo incluyen CS, CN y el ingrediente activo del pimiento rojo, *Oleoresin capsicum*. Se han registrado muertes después del uso de todos estos agentes. Sin embargo, fuera de los usos de CN en grandes concentraciones que han sido documentadas como la causa del daño pulmonar, no es posible afirmar si los otros dos agentes irritantes causaron la muerte directamente o si simplemente contribuyeron a ella. Un número de individuos murieron como resultado de las técnicas de contención utilizadas después de haber sido rociados con el irritante. Algunas técnicas de contención causan asfixia postural, que termina en muerte (58, 59). Donde se han usado estas técnicas en individuos que también fueron rociados con un irritante ha sido difícil evaluar la contribución del irritante en la causa de la muerte. Muchos irritantes empleados por las fuerzas de policía se usan en cantidades significativamente mayores de aquéllas que constituirían una dosis incapacitante.

### 3.2.1 *Adamsite*

También conocido como 10-cloro-5,10-dihidrofenasazina (número de registro CAS 578-94-9), difenilaminoclorarsina, cloruro de fenarsazina o DM, el adamsite es un sólido cristalino de amarillo a carmelito que se funde a 195°C y fue desarrollado como un estornutatorio durante la Primera Guerra Mundial. Es intensamente irritante para la nariz, la garganta y el tracto respiratorio. Se ven afectados los nervios sensoriales periféricos y el ojo, y, en menor extensión, se puede presentar irritación de la piel. Las dosis menores afectan el tracto respiratorio superior; las dosis mayores causan irritación pulmonar más profunda.

#### *Fuentes*

El adamsite estuvo alguna vez disponible comercialmente como un agente para el control de disturbios, un uso que hoy en día se considera generalmente como obsoleto.

#### *Exposición*

La lesión es normalmente por la inhalación. Los efectos de hostigamiento de importancia militar se presentan con dosis cercanas a los 10 mg.min/m<sup>3</sup>. Las dosis letales se estiman en 15.000 mg.min/m<sup>3</sup>, aproximadamente.

#### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

Los síntomas son aparentes a los 2 a 3 minutos luego de la exposición inicial. La recuperación es generalmente completa en 1 a 2 horas si la exposición no fue prolongada.

### *Principales síntomas clínicos*

La inhalación causa una sensación inicial irritante de cosquilleo en la nariz, seguida de estornudos y un flujo de moco viscoso similar al que acompaña un resfriado fuerte. La irritación se disemina hacia abajo hasta la garganta y causa tos y ahogo. Finalmente, las vías aéreas y los pulmones también se afectan. La cefalea, especialmente en la frente, que aumenta en intensidad hasta volverse casi insoportable, se acompaña de una sensación de presión en los oídos y dolor en los maxilares y en los dientes.

Simultáneamente con estos síntomas, hay un dolor opresivo torácico, disnea, náuseas (seguidas poco después de arcadas violentas y vómito), marcha inestable, vértigo, debilidad en las piernas y temblor generalizado. Se puede presentar depresión mental a medida que progresan los síntomas. Las dosis muy altas pueden lesionar los pulmones. Se han reportado muertes, así como la aparición de ampollas en los brazos expuestos, el tórax y el cuello en trabajadores de fábricas que cargaban polvo de adamsite en municiones (60).

### *Detección*

El adamsite no tiene olor. Los síntomas son la primera indicación de exposición.

La detección rápida por medio de GC-MS, la técnica más específica, se encuentra ahora disponible. Se han descrito muchos otros métodos para detectar arsénico en muestras biológicas, inclusive fluorescencia de rayos X y activación de neutrones (61).

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar al paciente de la fuente de la exposición. Los vestidos pueden estar contaminados y deben retirarse teniendo cuidado de no esparcir el polvo.

### *Profilaxis/tratamiento*

La respiración se puede aliviar con la inhalación de concentraciones bajas de cloro, por ejemplo, de una botella de blanqueador. Las partículas en polvo en los ojos o en la piel se deben remover con abundante cantidad de agua. El tratamiento en gran medida se basa en sintomático. Si la dosis inhalada es significativa, el paciente puede requerir tratamiento para la intoxicación por arsénico.

### *Descontaminación/neutralización*

La oxidación con soluciones de hipoclorito (blanqueador), cloramina o permanganato de potasio es eficaz.

### *Protección*

Una máscara tipo militar brinda protección.

### 3.2.2 *Agente CN*

El CN es el 2-cloroacetofenona (número de registro CAS 532 27 4), un sólido cristalino blanco que se funde a 59°C y tiene una presión de vapor considerable. Es un lacrimógeno que estuvo en desarrollo a finales de la Primera Guerra Mundial y poco tiempo después era usado ampliamente por las fuerzas de policía. Es intensamente irritante para los ojos y las membranas mucosas de la nariz y el tracto respiratorio superior. La policía lo disemina como un aerosol generado pirotécnicamente, como una nube de polvo o, en solución, como un rociado líquido. En las armas para rociar, los solventes portadores/propulsores incluyen triclorofluoroetano, 1,1,1-tricloroetano e hidrocarburos tipo keroseno (62).

#### *Fuentes*

El CN se encuentra ampliamente disponible comercialmente como un agente para controlar disturbios y en mecanismos para protección personal.

#### *Exposición*

Se presenta irritación de la nariz y del tracto respiratorio después de la inhalación e irritación de la piel luego del contacto directo.

Las concentraciones de 0,5 mg/m<sup>3</sup> originan abundantes lágrimas en menos de un minuto. Las dosis para hostigamiento militar son de alrededor de 80 mg.min/m<sup>3</sup>. Las dosis letales para los humanos se estiman entre 7.000 y 11.000 mg.min/m<sup>3</sup>.

#### *Periodo de latencia y tempo de recuperación*

Los síntomas se presentan casi instantáneamente. El contacto directo con los ojos a concentraciones bajas causa un flujo abundante de lágrimas en menos de un minuto.

Los síntomas persisten por 15 a 30 minutos después de que cesa la exposición. La irritación y la inyección de la conjuntiva pueden durar 24 horas. La piel lesionada puede tomar 3 a 5 semanas para recuperarse.

#### *Principales síntomas clínicos*

La toxicidad del CN se puede deber a la alquilación y posterior inhibición de las enzimas que contienen sulfhidrilo.

El ardor y la sensación de quemadura de los ojos son generalmente los primeros síntomas, seguidos de efectos similares en la nariz y en la garganta. Se producen abundantes lágrimas y se presenta salivación y rinorrea excesivas, así como opresión torácica, disnea y sensación de ahogo. La irritación aparece por el contacto con la piel y la exposición a CN se asocia con dermatitis primaria y alérgica por contacto. El contacto dérmico con el CN puede originar prurito, eritema, edema, induración y necrosis. Las costras necróticas se pueden presentar 5 a 6 días después del contacto. La recuperación de la piel puede tomar 3 a 5 semanas (63).

El CN puede tener efectos graves en los ojos que incluyen iridociclitis, hipopión, queratoconjuntivitis y edema del estroma. En los conejos, se presenta daño permanente de la córnea con concentraciones mayores de 4%.

El daño pulmonar se presenta después del uso de granadas de CN en espacios reducidos. La lesión del pulmón puede no ser aparente inmediatamente y los síntomas se pueden demorar varios días en aparecer. Se ha presentado edema pulmonar y broncoespasmo luego de la exposición accidental pero prolongada (64). Se observaron pulmones acentuadamente edematosos y hemorragias intraalveolares en la autopsia de un individuo cuya muerte se asoció con la inhalación de CN (65). Se han reportado cinco muertes por daño pulmonar después de la exposición a CN en espacios reducidos.

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

El CN es embriotóxico y afecta el sistema nervioso de los embriones de pollo en desarrollo. Los efectos son reversibles con compuestos sulfhidrilo. La embriotoxicidad se presenta con la administración de concentraciones de 0,5–3 mmol, después de exposiciones por 15 a 120 minutos. Los efectos de la inhalación de una concentración equivalente en humanos son desconocidos. No existe evidencia de malformaciones en humanos atribuible a la exposición a CN y la evidencia disponible indica que el CN no es mutágeno ni carcinogénico.

### *Detección*

A bajas concentraciones, el CN huele como la flor del manzano en botón. El umbral del olor es de 0,1 a 0,15 mg/m<sup>3</sup>. La confirmación por el laboratorio (y en vehículos móviles de campo) es por medio de GC–MS. La GC con detectores por conductividad térmica o de ionización por llama puede ser suficiente si se utiliza un método bien caracterizado. Los métodos de HPLC también se encuentran disponibles.

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar al paciente de la fuente de exposición. Los vestidos y los zapatos pueden estar contaminados y se deben remover con cuidado para evitar que se esparza polvo en el aire.

### *Profilaxis/tratamiento*

Cualquier partícula en el ojo se debe remover con baños con abundantes cantidades de agua. Para el alivio, los ojos se pueden lavar con una solución débil de ácido bórico. Se deben revisar las vías aéreas. Se puede requerir oxígeno si la lesión pulmonar es evidente. La piel contaminada se debe lavar con una solución tibia de carbonato de sodio. Si no la hay, se puede usar jabón y agua; el agua sola no es ni remotamente tan eficaz, pero puede ayudar si la hay en cantidades abundantes. El área afectada se debe lavar con agua corriente durante 20 minutos. Las víctimas se deben mantener calladas y calientes. Se pueden utilizar soluciones calmantes como la calamina en la piel lesionada (29, 63).

### *Estabilidad/neutralización*

Los datos son insuficientes para predecir la biodegradación del CN en el suelo, en donde es posible que tenga una movilidad de moderada a alta.

El CN en el agua se puede descomponer por la luz UV (fotólisis), pero los datos disponibles son insuficientes para predecir la tasa de descomposición. La volatilización del agua se presenta lentamente y la vida media reportada oscila en un rango de 13,3 a 159 días. La bioconcentración acuática y la absorción en el sedimento son mínimas.

El CN reacciona con radicales hidroxilo producidos fotoquímicamente y tiene una vida media de 9,2 días, aproximadamente, en la fase de vapor.

Para desechar el CN, el producto químico se puede envolver en papel o en algún otro material inflamable, o disolverlo en un solvente inflamable y quemarlo en una cámara apropiada de combustión en un área bien ventilada. Cuando se calienta, el CN se degrada a cloruro de hidrógeno.

### *Protección*

Se debe usar un respirador adecuado o una máscara de gases tipo militar. Se debe evitar el contacto con la piel. Se deben usar trajes protectores cuando se esté limpiando una cantidad grande del producto químico por un derrame.

### *3.2.3 Agente CS*

El CS es el 2-clorobenzalmalononitrilo (número de registro CAS 2698 41 1), también conocido como [(2-clorofenil)metilen]propanodinitrilo, *o*-clorobenzilideno malononitrilo y *o*-cloroestireno, es un compuesto sólido blanco, cristalino a temperatura ambiente. Es un lacrimógeno que se desarrolló inicialmente para reemplazar el CN para uso de la policía pero que posteriormente fue ampliamente utilizado en el campo de batalla. De acción más rápida que el CN, es intensamente irritante para los ojos y las membranas mucosas de la nariz y el tracto respiratorio superior. También es un irritante general de la piel. Para uso de la policía, se puede diseminar como un aerosol generado pirotécnicamente, como una nube de polvo o, en solución, como un aerosol líquido. En los mecanismos de rociador, los solventes transportadores en uso incluyen el cloruro de metileno, la acetona y la metil isobutil cetona, mientras que los propulsores incluyen el nitrógeno, el dióxido de carbono y el butano (66).

### *Fuentes*

El CS se encuentra ampliamente disponible comercialmente como un agente para controlar disturbios.

### *Exposición*

Se presenta irritación de la nariz, la garganta y el tracto respiratorio superior después de la inhalación y de la piel por el contacto directo. El contacto directo en los ojos a bajas concentraciones causa irritación intensa de los ojos y abundantes lágrimas.

La irritación de los ojos y del tracto respiratorio es apenas detectable en 50% de las personas después de 1 minuto de exposición a 0,004 y 0,023 mg/m<sup>3</sup>, respectivamente. El hostigamiento es acentuado a concentraciones de 4 mg/m<sup>3</sup> y los ojos y el tracto respiratorio se afectan casi inmediatamente (62). Como irritante sensorial periférico, el CS es cerca de 10 veces más potente que el

CN. Los estimados de la dosis letal media para humanos, con base en las extrapolaciones de los datos en animales, son inciertas y se encuentran en el rango de 25.000 a 150.000 mg.min/m<sup>3</sup>. El tamaño de las partículas y el método de dispersión afectan la toxicidad en el pulmón. Las concentraciones letales causan daño pulmonar que lleva a asfixia y falla circulatoria o a bronconeumonía secundaria y daños en el tracto respiratorio.

### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

Los síntomas oculares y del tracto respiratorio se presentan muy rápidamente a concentraciones de hostigamiento de 4 mg/m<sup>3</sup>. La recuperación es generalmente completa 30 minutos después de que cesa la exposición, pero algunos signos pueden persistir por más tiempo. Los tiempos aproximados de recuperación se mencionan a continuación: agudeza visual (unos pocos minutos); incomodidad torácica (5 minutos); tos y dificultad respiratoria (10 minutos); lagrimeo (hasta por 15 minutos); salivación (15 minutos); sensaciones cutáneas (15 minutos); inyección de la conjuntiva y sensación subjetiva de irritación ocular (25–30 minutos); eritema de los bordes palpebrales (1 hora) (62).

Las soluciones de CS causan irritación de la piel, a menudo como una respuesta de dos fases, con un eritema inicial que se presenta en unos pocos minutos y permanece por cerca de una hora, seguido unas 2 horas después de un eritema retardado que persiste por 24 a 72 horas. Sin embargo, el inicio del eritema retardado puede darse hasta 12 horas a 3 días después de la exposición, con vesículas, ampollas y costras que aparecen en la piel (67). La recuperación de la piel de este daño más grave puede tomar semanas.

### *Principales signos clínicos*

Ardor y sensación de quemadura en los ojos, lagrimeo, rinorrea, salivación, blefaroespasmos, inyección de la conjuntiva, estornudos y tos que se desarrollan rápidamente a concentraciones de hostigamiento. El tórax se puede sentir adolorido y apretado y algunos individuos pueden aguantar la respiración voluntariamente. La piel expuesta, en particular en las áreas húmedas, comienza a arder y a sentirse quemada después de unos pocos minutos, y le sigue el eritema. Algunos individuos pueden sentir náuseas y vómitos.

Cuando se disemina el CS en un solvente transportador, la exposición a este último puede algunas veces complicar aún más el cuadro clínico. Es posible que se deposite más CS en la piel y en los ojos con este procedimiento y tanto la irritación de los ojos como de la piel serán más persistentes (63, 67).

Es común la aprensión, y la exposición a aerosoles de CS puede causar un aumento transitorio de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca (68).

Es poco probable el daño ocular, excepto por la inyección temporal de la conjuntiva.

La exposición al CS se asocia con dermatitis primaria y alérgica de contacto, mientras que el síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS) es un riesgo posterior a la exposición a altas concentraciones (69). Los síntomas asmáticos se pueden presentar en individuos susceptibles. Los bronquíticos crónicos pueden sufrir de bronquitis aguda y bronconeumonía sobreagregadas.

No se han registrado muertes certificadas por el CS. Las muertes posteriores al uso de CS se han presentado en custodia de la policía y el papel del CS en esas muertes es una causa de preocupación. Se necesitarían altas concentraciones de CS en espacios reducidos en un periodo prolongado de tiempo para alcanzar dosis letales. Bajo estas condiciones, se puede presentar daño pulmonar que lleve a la asfixia y a la falla circulatoria.

El CS es un agente alquilante con potencial cianogénico. Sufre un metabolismo por pasos a tiocianato, parte del cual es luego metabolizado a cianuro. Cualquier efecto letal del agente estaría mediado por las propiedades alquilantes y por el potencial cianogénico. Sin embargo, a concentraciones de hostigamiento, la producción de cianuro sería excesivamente pequeña y sin ninguna importancia clínica.

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

El CS es mutagénico en algunos sistemas *in vitro*. Sin embargo, no se ha demostrado que cause mutaciones *in vivo* después de la administración a animales de prueba. No existe evidencia de que el CS sea carcinogénico y los estudios a 2 años en ratas y ratones no suministraron ninguna evidencia de carcinogenicidad. La evidencia disponible también indica que el CS no es letal para los embriones ni teratogénico.

### *Detección*

Los síntomas son la primera indicación dada la baja presión de vapor. La confirmación por laboratorio (también en laboratorios móviles de campo) es por medio de GC-MS. Los métodos de GC y HPLC también se encuentran disponibles para CS y sus metabolitos (61).

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar al paciente de la fuente de exposición. Los vestidos y los zapatos pueden estar contaminados y deben ser removidos con cuidado para evitar que el polvo se esparza en el aire. El CS administrado en un spray con un solvente se puede convertir en un aerosol después de la evaporación del solvente y la abrasión de las partículas de CS.

### *Profilaxis/tratamiento*

El tratamiento dependerá de la vía en que se administre el CS. Si se dispersa como un polvillo fino, es preferible mantenerlo seco y retirarlo del individuo soplando tanto como sea posible con el uso, por ejemplo, de un secador de pelo.

La administración en spray con un solvente resultará en exposición al CS y al solvente. Se recomienda, entonces, la irrigación de las áreas afectadas con agua tibia, por lo menos durante 15 minutos. Cualquier partícula depositada en los ojos después de la evaporación del solvente debe lavarse con cantidades abundantes de agua tibia durante 15 minutos o más. El contacto breve con agua hidroliza el CS y puede agravar los síntomas de quemadura. Se puede usar agua y jabón para lavar la piel, pero debe ser seguida de irrigación con agua tibia durante 15 minutos. El CS se disuelve rápidamente en una solución de metabisulfito de sodio y tales soluciones se pueden usar

para remover las partículas sólidas del irritante. Las soluciones de metabisulfito de sodio liberan dióxido de azufre que puede ser peligroso para los asmáticos (70).

Las soluciones salinas o débiles de ácido bórico pueden aliviar los síntomas oculares y las lociones calmantes como la calamina se pueden usar sobre la piel lesionada. Los apósitos húmedos que permiten que haya evaporación (es decir, no tienen una base de plástico), pueden calmar la piel. Los apósitos se deben cambiar cada 2 a 3 horas (29). Cualquier infección de la piel se debe tratar con antibióticos. Se deben revisar las vías aéreas y animar a los pacientes.

### *Estabilidad en el ambiente /descontaminación/neutralización*

Existen formulaciones de CS que incrementan su permanencia en el ambiente. Se han desarrollado dos formulaciones en polvo hidrofóbicas y anti-aglomerativas, CS1 y CS2, para estallidos explosivos o máquinas de niebla. El CS1 contiene aerogel de sílica hidrofóbico al 5% y persiste cerca de 2 semanas bajo condiciones normales de clima. El CS2, una forma siliconizada de CS1, tiene mayor resistencia al clima y puede permanecer activo hasta por 48 días. Debido a su persistencia, es posible que estas dos formas de CS se usen únicamente en un contexto militar (62).

El polvo de CS utilizado para controlar disturbios y el polvo derivado de él se puede asentar en el piso y permanecer activo por 5 días. Trazas de CS pueden permanecer por un tiempo mayor que éste.

Los datos disponibles son insuficientes para estimar la biodegradación en el suelo. Puede presentarse lixiviación, pero si el CS se disuelve en agua, la hidrólisis es rápida y el agente se degradará antes de que suceda la lixiviación.

El tamaño de las partículas y el área de la superficie afectan la velocidad de la dilución en agua y el CS puede flotar y desplazarse a considerables distancias antes de que se disuelva. Su vida media en agua marina es de 281,7 minutos y de 14,5 minutos a 0°C y 25°C, respectivamente.

A 25°C, el CS tiene una vida media atmosférica cercana a 4,9 días.

Cuando se calienta, el CS produce cloruro de hidrógeno, óxidos de nitrógeno y cianuro.

Para desecharlo se deben barrer las partículas con un material inflamable (por ejemplo, papel o cartón) o disolverlas en un solvente orgánico (como el alcohol) antes de quemarlas en una cámara de combustión adecuada o en un área bien ventilada. Los derrames se pueden descontaminar al lavarlos con hidróxido de sodio al 5% en una mezcla de alcohol etílico 1:1 (o de alcohol isopropílico)/ agua, dejándolos por 20 minutos y lavándolos con abundante con agua.

### *Protección*

Se debe usar un respirador apropiado con filtro de carbón o una máscara para gases tipo militar. Pueden necesitarse trajes protectores para evitar el contacto con la piel cuando se estén barriendo derrames.

### 3.2.4 *Agente CR*

El CR es la dibenzo-(b,f)-1:4-oxazepina (número de registro CAS 257 07 8), un sólido amarillo pálido que se caracterizó por vez primera a comienzos de la década de 1960, es un irritante sensorial unas seis veces más poderoso que el CS. Es intensamente irritante para los ojos y las membranas mucosas de la nariz y el tracto respiratorio superior. Su aplicación en solución líquida produce irritación intensa de la piel, pero los efectos son menos persistentes que los producidos por el CS o el CN. Se puede diseminar como un aerosol generado pirotécnicamente o como un rociado líquido (62). En los Estados Unidos, se han aprobado las formulaciones de CR en spray en una solución al 0,1% a 1% en glicol de propileno y agua o en glicol de propileno solo con el fin de controlar disturbios (71).

#### *Fuentes*

El CR se encuentra disponible para las fuerzas internas de seguridad en varios países.

#### *Exposición*

El contacto directo con los ojos en bajas concentraciones causa incomodidad y dolor intensos y abundantes lágrimas. Después de la inhalación se irritan la boca, la nariz, la garganta y el tracto respiratorio y el contacto directo causa sensación de picadura, sensación de quemadura y eritema ocasional de la piel.

La irritación ocular y cutánea es detectable en el 50% de las personas en el primer minuto de exposición a concentraciones de 0,004 y 0,002 mg/m<sup>3</sup>. El hostigamiento es acentuado con concentraciones de 0,7 mg/m<sup>3</sup> (para el aerosol) y los efectos en los ojos y en el tracto respiratorio pueden ser intolerables. El CR tiene una toxicidad muy baja para los mamíferos, mucho más baja que las de CS y CN. Con base en los datos animales, la dosis letal aguda estimada para el CR generado pirotécnicamente en humanos sería superior a 100.000 mg.min/m<sup>3</sup> (62). El CR generado pirotécnicamente es más tóxico que los aerosoles puros (generados térmicamente) debido a la presencia de productos pirotécnicos de descomposición.

#### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

La irritación del tracto respiratorio y de los ojos se presenta rápidamente con concentraciones de hostigamiento de 0,7 mg/m<sup>3</sup> o superiores. Los efectos principales del CR en los ojos y la piel probablemente duren menos de 30 minutos, pero el enrojecimiento de los ojos puede persistir varias horas. El dolor y el eritema de la piel se presentan a los pocos minutos de la contaminación. Aunque el dolor disminuye generalmente dentro de los 30 minutos siguientes, ocasionalmente se vuelve a presentar cada vez que se lava la piel. Es probable que la incomodidad torácica y de la respiración se normalice en 15 a 30 minutos, como con el CS.

Los efectos del CR en los ojos son usualmente inmediatos pero transitorios. La aplicación única o múltiple de CR como sólido o como solución al 1% o 5% en glicol de propileno se ha ensayado en ojos de conejo. El CR sólido únicamente causa lagrimeo menor e irritación de la conjuntiva por 1 hora. Después de aplicaciones únicas, el CR en solución causa efectos inflamatorios

leves a moderados por unos pocos días. A concentraciones mayores (5% y 10%), se observó una duración similar del efecto. Luego de aplicaciones repetidas durante varias semanas, el efecto fue una conjuntivitis transitoria moderada. Las soluciones de mayor concentración (10%) causan queratitis detectable usualmente de tan sólo unos días de duración. En las personas usualmente se observa una elevación de la presión intraocular de corta duración durante la fase aguda y puede ser un factor adicional de riesgo para los mayores de 40.

Se han aplicado soluciones de CR (0,0015–0,0025% p/v) para empapar la piel de todo el cuerpo de voluntarios. Los ojos se afectaron inmediatamente y la irritación de la piel se inició alrededor de los ojos cerca de un minuto después y luego en otros sitios. El grado de dolor y eritema que se presentó estaba relacionado con el grosor de la capa córnea y las áreas particularmente sensibles fueron la cara, la parte posterior del cuello y del tronco y los genitales externos (68).

### *Principales signos clínicos*

Se presentan rápidamente con concentraciones de hostigamiento ardor y quemadura de los ojos, lagrimeo, blefaroespasma, inyección de la conjuntiva, rinorrea, salivación, estornudos y tos. Los individuos se pueden quejar de dificultad para abrir los párpados y de un sabor desagradable o sensación de quemadura en la boca y en la piel. También, se pueden quejar de dificultad para respirar. Al examinarlos, la piel muestra eritema bien demarcado, moderado a intenso. Puede haber un incremento de la presión sanguínea pero usualmente retorna a la normal en 30 minutos. La incapacidad para ver claramente y la irritación grave puede causar el desarrollo de ansiedad en algunos sujetos y ésta puede ser la principal queja que se presenta en algunos casos (72).

Los sujetos que se presentan más de 30 minutos después de haber sido salpicados se pueden quejar de una sensación de «arenilla» en los ojos y de una quemadura leve de la piel. El examen puede revelar inyección residual de la conjuntiva y eritema de los párpados y de la piel contaminada.

### *Implicaciones en la salud a largo plazo*

No existe evidencia de que el CR sea teratogénico, mutagénico o carcinogénico. Los efectos letales para el embrión se han visto luego de la administración endovenosa y pueden deberse a la precipitación del CR de la solución saturada en la inyección (73).

### *Detección*

Los síntomas son la primera indicación de exposición. La confirmación por el laboratorio (y en laboratorios móviles de campo) es por medio de GC–MS. Además del GC, los métodos de HPLC se encuentran disponibles para la separación del CR. Los datos de resonancia nuclear magnética y del espectro infrarrojo están bien caracterizados y se pueden utilizar en la identificación (61).

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar al paciente de la fuente de exposición. Se deben remover los vestidos contaminados con cuidado por personal que esté usando guantes impermeables y colocarlos en contenedores apropiados (por ejemplo, bolsas desechables de polietileno). La piel se debe descontaminar con

agua y jabón. Si el cabello se encuentra contaminado, se debe tener especial cuidado para evitar que al lavarlo caiga material en los ojos.

### *Profilaxis/tratamiento*

Se debe alentar al paciente haciendo énfasis en que el dolor es temporal. Las partículas en el ojo se deben lavar con abundantes cantidades de agua tibia. La solución salina o soluciones débiles de ácido bórico pueden aliviar los síntomas oftálmicos y se pueden utilizar para irrigar los ojos. Si persiste el dolor ocular, se puede aliviar con instilación de hidrocloreuro de tetracaína al 0,5%, tomando las precauciones del caso para evitar el trauma mecánico. Las sensaciones agudas de quemadura de la piel desaparecen después de cerca de 10 minutos. Tanto la piel como el pelo se pueden lavar exhaustivamente con agua y jabón y solamente después, si es necesario, se debe aplicar a la piel una loción suavizante calmante como la calamina. Es posible que el CR agrave los efectos de la psoriasis o el eccema en algunos pacientes y que se deba usar el tratamiento normal para estas condiciones. La rinorrea y la salivación excesiva son transitorias y cualquier síntoma de la boca desaparece rápidamente. Se debe lavar la boca si es necesario.

### *Estabilidad/neutralización*

Debido a su estabilidad, el CR puede permanecer en el ambiente por meses. Las dibenzoxazepinas se han mostrado estables por varias horas cuando refluyen en ácido clorhídrico concentrado y en hidróxido de sodio al 20% (74). La imposibilidad de hidrolizar las dibenzoxazepinas bajo estas condiciones extremas de acidez y alcalinidad demuestra una estabilidad significativa. La unión del éter en la molécula se rompe por la reducción con el sodio y el etanol, pero no existe en el momento ningún descontaminante práctico. El CR es muy tóxico para la vida acuática (75).

### *Protección*

Se debe usar un respirador apropiado con filtro de carbón o una máscara para gases tipo militar. Pueden necesitarse los vestidos protectores para evitar el contacto con los derrames cuando se limpien.

## 3.2.5 Agente OC

La OC es *Oleoresin capsicum*, un aceite natural del pimiento de chili, *Capsicum annuum* o *Capsicum frutescens* (familia de las solanáceas), que es casi insoluble en agua pero soluble en solventes orgánicos como éter, alcohol o cloroformo. Los principios activos del O que constituyen normalmente cerca de 60% a 80% del aceite, son la capsaicina, también conocida como *trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida* (número de registro CAS 8023 77 7) y la dihidrocapsaicina pero, por lo menos, otros 100 productos químicos también se encuentran presentes en el OC. La capsaicina también se puede sintetizar. La sustancia se propuso para el uso como agente hostigador durante la Primera Guerra Mundial, pero parece que no se utilizó como agente incapacitante sino mucho después, en mecanismos de protección personal. Ahora es utilizada ampliamente por las fuerzas de policía en forma de “aerosoles pimienta”. Tales aerosoles normalmente contienen 1% a 10% de aceite OC en un solvente/propelente. El OC actúa rápidamente y es un irritante intenso de los ojos, la nariz y el tracto respiratorio. También es un irritante leve de la piel. El “aerosol pimienta” es a

veces una designación también utilizada para compuestos que contienen congéneres sintéticos de la capsaicina, como la vanililamida ácida pelargónica (PAVA).

### *Fuentes*

El OC se aísla comercialmente de la pimienta paprika y el pimiento; se usa como un agente para dar sabor en algunos alimentos. También tiene aplicaciones medicinales y por siglos se ha utilizado para el alivio del dolor. Actualmente se usa luego de las infecciones por herpes zoster (neuralgia postherpética) y para psoriasis, neuropatía diabética y para otras condiciones (76).

### *Exposición*

El contacto directo con los ojos a bajas concentraciones causa intensa irritación ocular y abundantes lágrimas. Se presenta irritación de la nariz, la garganta y el tracto respiratorio superior después del contacto directo.

No se ha documentado la dosis incapacitante para las personas; pero concentraciones de 50 mg/litro aplicadas a los ojos de ratas causó dolor obvio y blefaroespasmos. La dosis oral letal estimada para humanos oscila en el rango de 0,5 a 5 g/kg (77).

La capsaicina actúa en las fibras de los nervios aferentes nociceptivos y se cree que depleta la sustancia P, un neurotransmisor del dolor. La aplicación tópica de capsaicina desensibiliza un área de la piel a los estímulos químicos, térmicos y mecánicos de forma dependiente de la dosis.

### *Periodo de latencia y tiempo de recuperación*

Los síntomas oculares y del tracto respiratorio se presentan casi inmediatamente después del rociado de OC en la cara. El dolor intenso y la inflamación duran de 45 minutos a varias horas. Los efectos tardíos usualmente desaparecen en 1 o 2 días. Se han reportado muertes después del uso de rociado de OC, pero en la mayoría de los casos otros factores como el uso de cocaína o la asfixia postural (causada por procedimientos de restricción) se consideraron como probables causas de muerte (58). Se ha comprobado la participación del aerosol pimienta en una muerte sólo en un asmático (78).

### *Principales síntomas clínicos*

Los principales síntomas son la sensación de picadura, la quemadura de los ojos, lagrimeo y la quemadura de la nariz y de la boca. La inhalación del aerosol causará estornudo, rinorrea, sensación de ahogo y de asfixia. Puede haber eritema en la piel expuesta. Se puede presentar broncoconstricción en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva.

### *Efectos en la salud a largo plazo*

Hay alguna preocupación sobre los efectos neurotóxicos, pero éstos no se han documentado en humanos después de la aplicación tópica. Hay evidencia equívoca sobre la mutagenicidad y se han reportado resultados positivos y negativos para diferentes sistemas de pruebas. La evi-

dencia disponible no es suficiente para evaluar la carcinogenicidad, pero es probable que no sea una preocupación real luego de una exposición única a una dosis relativamente baja de capsaicina en aerosol (78).

### *Detección en el laboratorio*

Se encuentran disponibles los procedimientos de GC y HPLC (79).

### *Principios de manejo médico*

Se debe retirar a los pacientes de la fuente de exposición. Los vestidos pueden estar contaminados y deben ser removidos. La capsaicina no es volátil y no hay peligro de vapores.

### *Profilaxis/tratamiento*

La forma usual de exposición es la aplicación de un chorro de líquido en la cara. La irrigación de los ojos con agua es el tratamiento descrito más común, pero la capsaicina es prácticamente insoluble en agua de tal manera que se requieren procedimientos más eficaces. La piel se puede lavar con aceites vegetales (78).

Se debe animar a los pacientes y tratar la broncoconstricción, si está presente.

### *Estabilidad en el ambiente /descontaminación/neutralización*

Puesto que la capsaicina no es volátil, el único riesgo es por el contacto directo. Se debe remover de los vestidos contaminados con un solvente orgánico y quemarlos.

### *Protección*

Los ojos, la nariz y la garganta se deben proteger con una máscara para gases tipo militar.

## Bibliografía

1. Khateri S. Statistical views on late complications of chemical weapons on Iranian CW victims. *The ASA Newsletter*, No. 85, 31 August 2001:1, 16–19.
2. Mazandarani M. Secretary-General of the Association for Helping Victims of Iraq's Chemical Warfare with Iran. Statement reported by the Islamic Republic News Agency, 1 December 1996; Web site: <http://www.irna.com/en/about/index.shtml>.
3. Gosden C et al. Examining long-term severe health consequences of CBW use against civilian populations. *Disarmament Forum*, 1999, No. 3:67–71.
4. *Phosgene*. Geneva, World Health Organization, 1997 (Environmental Health Criteria, No. 193).
5. Diller WF. Pathogenesis of phosgene poisoning. *Toxicology and Industrial Health*, 1985, 1:7–15.

6. Diller WF. Early diagnosis of phosgene overexposure. *Toxicology and Industrial Health*, 1985, 1:73–80.
7. Diller WF. Late sequelae after phosgene poisoning: a literature review. *Toxicology and Industrial Health*, 1985, 1:129–136.
8. Regan RA. Review of clinical experience in handling phosgene exposure cases. *Toxicology and Industrial Health*, 1985, 1:69–72.
9. Wells BA. Phosgene: a practitioner's viewpoint. *Toxicology and Industrial Health*, 1985, 1:81–92.
10. *Chloropicrin*. Hamilton, ON, Canadian Centre for Occupational Health and Safety, (CHEMINFO No. 2000–2003); disponible en <http://ccinfoweb.ccohs.ca/cheminfo/Action.lasso> and <http://www.ccohs.ca/products/databases/cheminfo.html>.
11. Hayes WJ. *Pesticides studied in man*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins.
12. Condie LW et al. Ten and ninety-day toxicity studies of chloropicrin in Sprague-Dawley rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 1994, 17:125–137.
13. Berck B. Analysis of fumigants and fumigant residues. *Journal of Chromatographic Science*, 1975, 13:256–267.
14. Spencer EY. *Guide to the chemicals used in crop protection*, 7th ed. Ottawa, Information Canada (Publication 1093).
15. Harris DK. Polymer-fume fever. *Lancet*, 1951, ii:1008–1011.
16. Urbanetti, JS. Toxic inhalational injury. In: Sidell F, Takafuji ET, Franz DR, eds. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington, DC, Department of the Army, Office of The Surgeon General and Borden Institute, 1997.
17. Maidment MP, Rice P, Upshall DG. Retention of inhaled hexafluorocyclobutene in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 1994, 14:395–400.
18. Robbins JJ, Ware RL. Pulmonary edema from Teflon fumes. *New England Journal of Medicine*, 1964, 271:360–361.
19. Lewis CE, Kerby GR. An epidemic of polymer-fume fever. *Journal of the American Medical Association*, 1965, 191:103–106.
20. Williams N, Atkinson W, Patchefsky AS. Polymer-fume fever: not so benign. *Journal of Occupational Medicine*, 1974, 16:519–522.
21. Lailey AF. Oral *N*-acetylcysteine protects against perfluoroisobutene toxicity in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 1997, 16:212–221.

22. Lailey AF et al. Protection by cysteine esters against chemically induced pulmonary oedema. *Biochemical Pharmacology*, 1991, 42:S47–S54.
23. Isom GE, Way JL. Effects of oxygen on the antagonism of cyanide intoxication: cytochrome oxidase, in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1984, 74:57–62.
24. *Cyanides*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, 1980 (EPA# 440/5-80-037) disponible en <http://www.epa.gov/ost/pc/ambientwqc/cyanides80.pdf>; Web site: <http://www.epa.gov/waterscience/pc/ambient2.html>.
25. Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR. *Chemical warfare agentes: toxicology and treatment*. Chichester, Wiley, 1996.
26. Vedder EB. *The medical aspects of chemical warfare*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1925.
27. Sidell FR, Patrick WC, Dashiell TR. *Jane's chem-bio handbook*. Coulsdon, England, Jane's Information Group, 1998.
28. Ellenhorn MD et al. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, 2nd ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1997:1299–1300.
29. Dreisbach RH. *Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment*. Los Altos, CA, Lange Medical, 1980.
30. Warthin AS, Weller CV. *The medical aspects of mustard gas poisoning*. London, Henry Kimpton, 1919.
31. Alexander SF. Medical report of the Bari Harbor mustard casualties. *The Military Surgeon*, 1947, 101:1–17.
32. Willems JL. Chemical management of mustard gas casualties. *Annales Medicinæ Militaris Belgicae*, 1989, 3(Suppl.):1–61.
33. Benschop HP et al. Verification of exposure to sulfur mustard in two casualties of the Iran–Iraq conflict. *Journal of Analytical Toxicology*, 1997, 21:249–251.
34. Black RM, Read RW. Biological fate of sulphur mustard, 1,1-thiobis(2-chloroethane): identification of -lyase metabolites and hydrolysis products in urine. *Xenobiotica*, 1995, 25:167–173.
35. Rice P et al. Dermabrasion — a novel concept in the surgical management of sulphur mustard injuries. *Burns*, 2000, 26:34–40.
36. Fidler A et al. Biomonitoring of exposure to lewisite based on adducts of haemoglobin. *Archives of Toxicology*, 2000, 74:207–214.

37. Morimoto F, Shimazu T, Yoshioka T. Intoxication of VX in humans. *American Journal of Emergency Medicine*, 1999, 17:493–494.
38. Nozaki H et al. A case of VX poisoning and the difference from sarín. *Lancet*, 1995, 346:698–699.
39. Lallement G et al. Review of the value of gacyclidine (GK-11) as adjuvant medication to conventional treatments of organophosphate poisoning: primate experiments mimicking various scenarios of military or terrorist attack by soman. *Neurotoxicology*, 1999, 20:675–684.
40. Grob D. Anticholinesterase intoxication in man and its treatment. In: Koelle GB, ed. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie. [Handbook of experimental pharmacology.]* Berlin, Springer Verlag, 1963.
41. Polhuijs M, Langenberg JP, Benschop HP. New method for the retrospective detection of exposure to organophosphorus anticholinesterases: application to alleged victims of Japanese terrorists. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, 146:156–161.
42. Minami M et al. Method for the analysis of the methylphosphonic acid metabolites of sarín and its ethanol-substituted analogue in urine as applied to the victims of the Tokyo sarín disaster. *Journal of Chromatography B Biomedical Sciences and Applications*, 1997, 695:237–244.
43. Nagao M et al. Definite evidence for the acute sarín poisoning in the Tokyo subway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, 144:198–203.
44. Shih TS, McDonough JH Jr, Koplovitz I. Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. *Journal of Biomedical Science*, 1999, 6:86–96.
45. *NATO handbook on the medical aspects of NBC defensive operations. Part II —Biological.* Brussels, North Atlantic Treaty Organization, 1996 (NATO Amed P-6(B)).
46. *Chemical warfare.* London, Defence Research Policy Committee, United Kingdom Ministry of Defence, 1960 (memorandum DEFE 10/382, held by Public Record Office, Ruskin Avenue, Richmond TW9 4DU, England).
47. Ellenhorn MD et al. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, 2nd ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1997:387–391.
48. Gilman AG et al., eds. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, Pergamon, 1990.
49. Haddad LM. *Clinical management of poisoning and drug overdose*, 2nd ed. Philadelphia, PA, Saunders, 1990:59–76.
50. Sun J. Lysergic acid diethylamide (LSD) determination by GC-MS. *American Clinical Laboratory*, 1989, 8:24–27.

51. Ketchum JS. *The human assessment of BZ*. Edgewood Arsenal, Aberdeen, MD, US Army Chemical Research and Development Laboratory, 1963 (CRDL Technical Memorandum 20-29).
52. Panel on Anticholinesterase Chemicals, Panel on Anticholinergic Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards. *Possible long-term health effects of short-term exposure to chemical agents, Vol. 1*. Washington, DC, National Academy Press, 1982.
53. *Report of the mission dispatched by the Secretary-General to investigate an alleged use of chemical weapons in Mozambique*. New York, United Nations, 1992 (Security Council Report S/24065).
54. Andersson G, Persson SA. *Final report of the experts appointed by ASDI to assist the government of Mozambique in order to investigate the alleged use of chemical warfare agent(s) in the Ngungue incident*. Stockholm, National Defence Research Establishment, 1992.
55. Hay A. Surviving the impossible. *Medicine, Conflict and Survival*, 1998, 14:120–155.
56. *NATO handbook on the medical aspects of NBC defensive operations*. AMedP-6. Washington, DC, Departments of the Army, the Navy and the Air Force, 1973.
57. Olajos EJ, Salem H. Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry. *Journal of Applied Toxicology*, 2000, 21:355–391.
58. Reay DT et al. Positional asphyxia during law enforcement transport. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 1992, 13:90–97.
59. Pollanen MS et al. Unexpected death related to restraint for excited delirium: a retrospective study of deaths in police custody and in the community. *Canadian Medical Association Journal*, 1998, 158:1603–1607.
60. Haber LF. *The poisonous cloud*. Oxford, Clarendon Press, 1986.
61. *Systematic identification of chemical warfare agents. B.3: Identification of non-phosphates*. Helsinki, Ministry for Foreign Affairs, 1982.
62. Ballantyne B. Riot control agents — biomedical and health aspects of the use of chemicals in civil disturbances. *Medical annual*, 1977:7–14.
63. Gaskins JR et al. Lacrimating agents (CS and CN) in rats and rabbits. Acute effects on mouth, eyes, and skin. *Archives of Environmental Health*, 1972, 24:449–454.
64. Vaca FE, Myers JH, Langdorf M. Delayed pulmonary oedema and bronchospasm after accidental lacrimógeno exposure. *American Journal of Emergency Medicine*, 1996, 14:402–405.

65. Stein AA, Kirwan WE. Chloroacetophenone (tear gas) poisoning: a clinicopathologic report. *Journal of Forensic Sciences*, 1964, 9:374–382.
66. Hu H et al. Tear gas — harassing agent or toxic chemical weapon? *Journal of the American Medical Association*, 1989, 262:660–663.
67. Parneix-Spake A et al. Severe cutaneous reactions to self-defense sprays [letter]. *Archives of Dermatology*, 1993, 129:913.
68. Ballantyne B, Gall D, Robson DC. Effects on man of drenching with dilute solutions of *o*-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and dibenz(b,f)-1,4-oxazepine (CR). *Medicine, Science and the Law*, 1976, 16:159–170.
69. Hu J. Toxicodynamics of riot-control agentes (lacrimógenos). In: Somani SM, ed. *Chemical warfare agentes*. San Diego, CA, Academic Press, 1992:271–288.
70. Jones GRN. CS sprays: antidote and decontaminant. *Lancet*, 1996, 347:968–969.
71. Biskup RK et al. *Toxicity of 1% CR in propylene glycol/water (80/20)*. Edgewood Arsenal, Aberdeen Proving Ground, Aberdeen, MD, 1975 (Technical Report EB-TR-75009).
72. Ballantyne B, Beswick FW, Thomas DP. The presentation and management of individuals contaminated with solutions of dibenzoxazepine. *Medicine, Science and the Law*, 1973, 13:265–268.
73. Upshall DG. The effects of dibenz(b,f)-1,4-oxazepine (CR) upon rat and rabbit embryonic development. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1974, 29:301–311.
74. Higginbottom R, Suschitzky H. Syntheses of heterocyclic compounds. Part II: Cyclisation of *o*-nitrophenyl oxygen ethers. *Journal of the Chemical Society*, 1962, 962:2367–2379.
75. Johnson DW, Haley MV, Landis WG. The aquatic toxicity of the sensory irritant and riot control agent dibenz(b,f)-1,4-oxazepine. In: Landis WG, van der Schalie WH, eds. *Aquatic toxicology and risk assessment, Vol. 13*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, 1990:1767–1788.
76. Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. Capsicum — production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1991, 29:435–474.
77. Salem H et al. *Capsaicin toxicology overview*. Edgewood Research Development and Engineering Center, Aberdeen Proving Ground, Aberdeen, MD, 1994 (MD ERDEC-TR-199).
78. Busker RW, van Helden HPM. Toxicologic evaluation of pepper spray as a possible weapon for the Dutch police force: risk assessment and efficacy. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 1998, 19:309–316.

79. Govindarajan VS. Capsicum — production, technology, chemistry, and quality. Part III. Chemistry of the color, aroma and pungency stimuli. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1986, 24:245–355.

## Lecturas adicionales

Ballantyne B, Marrs TC, eds. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. London, Butterworth–Heinemann, 1992.

Papirmeister B et al. *Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991.

Somani SM, ed. *Chemical warfare agentes*. San Diego, CA, Academic Press, 1992.

Somani SM, Romano JA, eds. *Chemical warfare agentes: toxicity at low levels*. Boca Raton, FL, CRC Press, 2001.