

Guía práctica para la gestión médica de bajas de guerra química



Guía práctica para la gestión médica de bajas de guerra química



OPAQ

Organización para la Prohibición de las Armas Químicas

División de Asistencia y Cooperación Internacional

Rama de Asistencia y Protección

2016

Exención de responsabilidad

Esta guía contiene información, directrices, diagramas y otros materiales dirigidos a los profesionales sanitarios que intervienen en el tratamiento de bajas por utilización de armas químicas. Aunque se hace pública con propósitos informativos, no está destinada a su utilización por el público. Todas las decisiones relativas a la atención de los pacientes deben ser tomadas por el proveedor de servicios médicos, considerando las características singulares de cada paciente.

Los puntos de vista y opiniones expresadas en esta guía así como en los documentos de lectura recomendada corresponden a los autores, y no reflejan las opiniones de la OPAQ o de las personas involucradas en el desarrollo de esta guía. Dichas lecturas se citan para asistencia a los lectores, lo que no implica su aprobación por parte de la OPAQ o la de las personas que han colaborado en el desarrollo de esta guía. La OPAQ, o las personas involucradas en el desarrollo de esta guía no son responsables de los contenidos recogidos en las páginas web de terceros.

La información contenida en esta publicación es exacta según el mejor conocimiento disponible de la OPAQ; sin embargo, ni la OPAQ, ni las personas que han colaborado en el desarrollo de esta guía serán responsables bajo ninguna circunstancia de la corrección, exactitud o exhaustividad de dicha información, ni de las consecuencias de su utilización.

Contenido

Contenido	i
Prólogo	vii
Preámbulo.....	x
Capítulo 1: Introducción y reseña histórica	12
1.1. Lecturas complementarias	26
Capítulo 2: Consideraciones generales en la gestión de víctimas químicas.....	27
2.1. Detección (diagnóstico) y triaje	29
2.2. Triaje.....	32
2.3. Medidas de protección	34
2.4. Mando de respuesta y gestión del incidente.....	37
2.4.1. Gestión pre-hospitalaria	39
2.4.2. Gestión hospitalaria	43
2.5. Descontaminación	44
2.5.1. Estaciones de descontaminación.....	45
2.6. Lecturas complementarias.....	47
Capítulo 3: Vesicantes	49
3.1. Introducción	49
3.2. Agentes de tipo mostaza	50
3.2.1. Propiedades físicas y químicas.....	51
3.2.2. Detección.....	52
3.2.3. Protección.....	52
3.2.4. Descontaminación.....	53

3.2.5. Mecanismo de acción.....	54
3.2.6. Toxicidad.....	54
3.2.7. Signos y síntomas	55
3.2.8. Tratamiento de las lesiones de mostazas.....	58
3.2.9. Triage	60
3.2.10. Curso y pronóstico	61
3.2.11. Efectos a largo plazo de la intoxicación por mostaza de azufre	62
3.3. Vesicantes arsenicales (Lewisita)	64
3.3.1. Detección.....	64
3.3.2. Protección.....	65
3.3.3. Descontaminación.....	65
3.3.4. Signos y síntomas	65
3.4. Tratamiento de las lesiones por lewisita	66
3.4.1. Curso y pronóstico	68
3.5 Lecturas complementarias	69
Capítulo 4: Agentes nerviosos.....	70
4.1. Propiedades físicas y químicas	70
4.2. Propiedades toxicológicas y mecanismo de toxicidad	72
4.3. Manifestaciones clínicas de la exposición.....	73
4.4. Triage.....	75
4.5. Gestión pre-hospitalaria	76
4.6. Descontaminación.....	77
4.7. Gestión hospitalaria.....	77
4.7.1. Fármacos anticolinérgicos.....	77
4.7.2. Oximas	78
4.7.3. Anticonvulsivantes	80
4.7.4. Gestión clínica global.....	80
4.7.5. Pretratamiento	81
4.8. Investigaciones clínicas y toxicológicas relevantes.....	81
4.9. Efectos a largo plazo sobre la salud	82
4.10. Pronóstico y resultados	83

4.11. Lecturas complementarias.....	84
Capítulo 5: Agentes que causan daño pulmonar (sofocantes)	86
5.1. Introducción.....	86
5.2. Propiedades físicas y químicas.....	87
5.3. Detección	88
5.4. Protección	88
5.5. Descontaminación.....	89
5.6. Mecanismo de acción.....	89
5.7. Toxicidad	90
5.8. Signos y síntomas.....	90
5.8.1. Patología	90
5.8.2. Efectos clínicos.....	91
5.8.3. Diagnóstico diferencial.....	92
5.8.4. Investigaciones clínicas.....	93
5.9. Tratamiento de la lesión por inhalación tóxica	94
5.9.1. Gestión médica	94
5.9.2. Triage	97
5.10. Lecturas complementarias.....	98
Capítulo 6: Agentes hemotóxicos (compuestos cianurados).....	100
6.1. Propiedades físicas y químicas.....	100
6.2. Propiedades toxicológicas y mecanismo de toxicidad	101
6.2.1. Toxicocinética.....	101
6.2.2. Toxicodinámica	102
6.3. Manifestaciones clínicas de la exposición.....	103
6.4. Triage (según la gravedad)	104
6.5. Gestión prehospitalaria.....	104
6.5.1. Aspectos generales.....	104
6.5.2. Tratamiento médico.....	106
6.6. Gestión hospitalaria.....	110
6.7. Efectos a largo plazo sobre la salud	111
6.8. Tratamiento en una fase a largo plazo	111

6.9. Resultado y pronóstico.....	111
6.10. Lecturas complementarias.....	112
Capítulo 7: Agentes de represión de disturbios	113
7.1. Introducción.....	113
7.2. 2-clorobenzalmalononitrilo (CS).....	114
7.2.1 Propiedades.....	114
7.2.2. Detección.....	115
7.2.3. Protección.....	115
7.2.4. Descontaminación.....	116
7.2.5. Mecanismo de acción.....	116
7.2.6. Signos y síntomas	116
7.2.7. Primeros auxilios.....	117
7.2.8. Tratamiento.....	117
7.2.9. Curso y pronóstico	118
7.3. Dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina (CR).....	118
7.4. 2-Cloracetofenona (CN)	119
7.4.1. Propiedades.....	119
7.4.2. Modo de acción y efectos tóxicos.....	119
7.4.3. Signos y síntomas	119
7.4.3. Primeros auxilios.....	120
7.5. Capsaicina.....	120
7.6. Lecturas complementarias.....	121
Capítulo 8: Sustancias químicas tóxicas de origen biológico	122
8.1. Introducción.....	122
8.2. Ricina.....	123
8.2.1. Uso histórico	124
8.2.2. Propiedades físicas, químicas y toxicológicas.....	125
8.2.3. Manifestaciones clínicas	127
8.2.4. Diagnóstico	129
8.2.5. Triage	130
8.2.6. Tratamiento.....	130

8.2.7. Descontaminación.....	131
8.2.8. Terapia de cuidados de soporte	131
8.2.9. Vacunación y protección pasiva.....	133
8.3. Saxitoxina.....	134
8.3.1. Toxicidad.....	136
8.3.2. Manifestaciones clínicas	137
8.3.4. Detección y diagnóstico.....	138
8.3.5. Triage	138
8.3.6. Tratamiento.....	139
8.4. Lecturas complementarias	140
Capítulo 9: Resumen y conclusiones	142
9.1. Introducción e historia sobre el uso de armas químicas	142
9.2. Gestión de la situación en casos de bajas químicas	144
9.3. Agentes vesicantes	144
9.4. Agentes nerviosos	145
9.5. Agentes que causan daño pulmonar	147
9.6. Agentes hemotóxicos	147
9.7. Agentes de represión de disturbios	148
9.8. Sustancias químicas tóxicas de origen biológico	149
9.9. Consideraciones finales.....	150
Anexo 1: La Convención sobre las Armas Químicas	151
ANX1.1. Lecturas complementarias.....	153
Anexo 2: Tipos de agentes químicos de guerra	154
ANX2.1. Agentes vesicantes	154
ANX2.2. Agentes nerviosos	155
ANX2.3. Agentes sofocantes.....	156
ANX2.4. Agentes hemotóxicos	157
ANX2.5. Irritantes sensoriales (agentes de represión de disturbios)	157
ANX2.6. Toxinas marinas.....	159
ANX2.7. Toxinas vegetales	159

Anexo 3: Otras sustancias químicas tóxicas que podrían ser utilizadas como agentes químicos de guerra	160
ANX3.1. Sustancias químicas industriales tóxicas	161
ANX3.2. Otras sustancias químicas tóxicas, incluidas sustancias químicas de uso farmacéutico	162
ANX3.2.1. Perfluoroisobutileno	162
ANX3.2.2. Sustancias químicas tóxicas que actúan sobre el sistema nervioso central.....	163
ANX3.2.3. Biorreguladores	164
ANX3.3. Lecturas complementarias.....	164
Anexo 4: Síntomas y signos de la exposición a diferentes clases de agentes químicos de guerra	166
ANX4.1. Notas explicativas:	167
Anexo 5: Consecuencias a largo plazo de la exposición a agentes químicos de guerra	168
Listado de abreviaturas y glosario	170
Biografías de los autores.....	176

Prólogo

Hace cien años, cerca de Ieper, en los campos de Flandes, la humanidad fue testigo de la aparición de un nuevo tipo de guerra. El 22 de abril de 1915, las armas químicas fueron empleadas a gran escala, por primera vez. Este ataque con armas químicas fue el primero de lo que iba a convertirse en un método de guerra común durante el resto de la Primera Guerra Mundial.

Al final de la Primera Guerra Mundial, más de 1,3 millones de personas habían sido víctimas de la guerra química, y más de 100 000 de dichas víctimas murieron poco después de su exposición a los agentes químicos de guerra. Miles de las otras víctimas que sobrevivieron al conflicto sufrieron los efectos a largo plazo de los agentes químicos, entre ellos graves problemas de salud respiratoria que perduraron durante el resto de sus vidas.

Lamentablemente, la Primera Guerra Mundial fue sólo el capítulo inicial de una larga historia de guerra química que se ha extendido más de un siglo. En las décadas posteriores a la Primera Guerra Mundial, la humanidad ha vivido bajo la amenaza de que algún día los grandes arsenales químicos existentes podrían ser utilizados de nuevo a gran escala. A pesar de los esfuerzos de la comunidad internacional en pro de la prohibición de las armas químicas, éstas fueron utilizadas en muchos conflictos del siglo XX, en particular por el régimen de Saddam durante la guerra de Iraq e Irán, causando miles de víctimas tanto civiles como militares, en ciudades como Sardasht y Halabja. Este tipo de armas han sido utilizadas también en el conflicto armado en Siria.

Como resultado de esfuerzos diplomáticos que abarcan casi un siglo destinados a suprimir el empleo de agentes químicos de guerra, finalmente se adaptó en 1992 el texto de la Convención sobre las Armas Químicas (CAQ), cuyo objetivo es librar al mundo de los arsenales químicos ya existentes y prevenir la reaparición de este tipo de armas.

Bajo los auspicios de la CAQ, la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ) ha construido un régimen de verificación y seguimiento que inspira confianza y da lugar a resultados tangibles. La Organización ha desarrollado también una red de asistencia y protección que refuerza la seguridad global y fomenta la cooperación internacional, promoviendo los usos pacíficos de la ciencia química para el bien común. Dentro de este espíritu de cooperación internacional y de reconocimiento de la importancia de prestar asistencia a las víctimas de las armas químicas, se enmarca el encargo que ha hecho la OPAQ de realización de este manual para los profesionales sanitarios encargados de asistir a las víctimas de guerra química.

El desarrollo de esta guía es el resultado del trabajo de un equipo de expertos en el campo del tratamiento médico de las lesiones producidas por las armas químicas, de amplio reconocimiento internacional, a los que la OPAQ ha invitado a colaborar para su desarrollo. Bajo el liderazgo del profesor Balali-Mood, los autores dedicaron voluntariamente innumerables horas a la preparación, redacción y revisión de este excelente documento de referencia. La colaboración de este equipo de investigadores ha sido posible gracias a la generosidad del Dr. Robert Mathews, ganador de la primera edición del premio *OPCW-The Hague Peace Award* que donó su importe al Fondo Fiduciario para la Red Internacional de Apoyo a las Víctimas de las Armas Químicas, institución que ha financiado el proyecto. En nombre de todos los futuros beneficiarios de esta publicación, quiero expresar mi agradecimiento a todos y cada uno de los distinguidos colaboradores que han hecho posible la materialización de este importante trabajo.

Por último, al reflexionar sobre las contribuciones de la CAQ y de la OPAQ a los más de noventa y siete años de esfuerzos internacionales de desarme desde que un armisticio general puso fin a la Primera Guerra Mundial, quiero expresar mi ferviente deseo de que no sea

precisa la utilización de esta guía para la finalidad con la que fue concebida. Por el contrario, espero sinceramente que sirva a los médicos de valiosa orientación para el tratamiento de las bajas por armas químicas, y ayudar con ello a aliviar el sufrimiento de cualesquiera otras víctimas futuras de estas armas ilegales e inhumanas.

Ahmet Üzümcü

Director-General de la OPAQ

La Haya, 11 de noviembre de 2015

Preámbulo

En reconocimiento a la importancia que tiene la prestación de asistencia a las víctimas de las armas químicas, la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ) ha desarrollado esta guía para los profesionales sanitarios encargados del tratamiento de víctimas de la guerra química.

El capítulo 1 de esta guía ofrece a estos profesionales sanitarios una perspectiva histórica del desarrollo y uso de las armas químicas, de los tipos de productos químicos que han venido utilizándose como tales, así como una síntesis de los esfuerzos realizados por la comunidad internacional para prohibir el empleo de tales productos.

El capítulo 2 de la guía aborda las consideraciones generales sobre la gestión de bajas químicas y proporciona una visión general de los conceptos básicos que el personal médico involucrado debe tomar en consideración en la gestión de un incidente por armas químicas.

Los capítulos 3 a 8 de la guía están dedicados a la gestión médica de las bajas causadas por: agentes vesicantes (blister agents, agentes formadores de ampollas); agentes nerviosos; agentes sofocantes (asfixia); agentes hemotóxicos; agentes para el control de disturbios (irritantes sensoriales); y las toxinas (en concreto, la ricina, una toxina vegetal, y la saxitoxina, una toxina marina). Entre los aspectos tratados para cada uno de estos tipos de agentes químicos de guerra se incluye el mecanismo de toxicidad, los signos y síntomas que aparecen después de una exposición aguda, la gestión clínica y el tratamiento. En los casos procedentes, se trata además la posible aparición de efectos a largo plazo causados por la exposición a los distintos tipos de agentes químicos de guerra.

El capítulo 9 de la guía ofrece un resumen de los capítulos anteriores y contiene las observaciones y conclusiones finales.

La guía comprende también un conjunto de anexos que proporcionan información relevante sobre: la Convención sobre Armas Químicas; los tipos de agentes químicos de guerra que han sido considerados en esta guía; la información preliminar sobre algunas otras sustancias tóxicas que podrían utilizarse como agentes químicos de guerra; un diagrama destinado a la identificación preliminar de los tipos de agentes químicos de guerra a los que ha estado expuesta una víctima, basándose en sus síntomas iniciales, así como información sobre las consecuencias a largo plazo de la exposición a varios agentes químicos de guerra.

La guía incluye también una lista de siglas y un glosario con los términos utilizados en este documento.

Los autores desean reconocer al Dr. Shahriar Khateri, de la División de Asistencia y Protección, en la Secretaría Técnica de la OPAQ, su dedicación y apoyo incansable, que ha resultado un elemento esencial para la conclusión con éxito de esta obra.

En definitiva, esperamos que esta guía sea una valiosa ayuda para los profesionales sanitarios en la gestión clínica y el tratamiento de las víctimas de armas químicas.

Mahdi Balali-Mood

Paul Rice

Jan Willems

Robert Mathews

James Romano

René Pita

Horst Thierman

Capítulo 1:

Introducción y reseña histórica

Desde la antigüedad se han empleado venenos y armas envenenadas como método de guerra: se han envenenado flechas, lanzas, así como también pozos y alimentos, y también se ha utilizado la dispersión de gases y vapores tóxicos. Por ejemplo, el empleo de productos químicos tóxicos como método de guerra se remonta al menos al siglo VII, cuando la marina de guerra bizantina utilizó el 'Fuego griego', típicamente una mezcla de azufre y nafta, que al arder, causaba efectos tóxicos e incendiarios. Se utilizaron diversos productos químicos tóxicos, incluyendo sustancias que contenían arsénico.

La prohibición del empleo en guerra de venenos parece casi tan antigua como las mismas armas. Las referencias más pertinentes de las que existe referencia son las leyes de Manu de la India (que son anteriores al año 500 A.C.), y que prohibían el empleo de armas envenenadas, así como las leyes de la antigua China, de Grecia y de Roma o la ley derivada del Corán. En estos tiempos históricos, estaba generalmente aceptado que el empleo de venenos y armas envenenadas en los conflictos bélicos era contrario a las leyes de las naciones.

Sin embargo, hasta que se produjo en el siglo XIX el súbito desarrollo de la industria química, que permitió la producción de productos químicos tóxicos en cantidades considerables, el empleo de armas químicas no se consideraba un método de guerra particularmente adecuado. La preocupación de que el desarrollo experimentado por la industria química podría traer como consecuencia un método práctico de guerra condujo a la negociación sobre la prohibición de 'venenos y armas envenenadas', como método de guerra, en las convenciones

de La Haya de 1899 y 1907, así como la negociación de una declaración de 'abstenerse' de utilizar proyectiles que pudieran liberar 'gases asfixiantes o deletéreos'.

No obstante, pronto se hizo evidente la limitada efectividad de las prohibiciones incluidas en las disposiciones de los Convenios de La Haya ante el empleo generalizado de armas químicas durante la Primera Guerra Mundial. Inicialmente, en 1914, las tropas francesas utilizaron contra los alemanes pequeñas cantidades de varios irritantes sensoriales (entre ellos los gases lacrimógenos bromuro de xililo y bromoacetato de etilo), pero no fueron considerados particularmente eficaces. Sin embargo, todo cambió el 22 de abril de 1915, cuando las tropas alemanas realizaron un ataque masivo con gas en la localidad de Ieper en Bélgica. Liberaron de aproximadamente 6000 bombonas de gas, situadas a lo largo de un frente de varios kilómetros, un total de más de 150 toneladas de cloro, un agente asfixiante, que el viento arrastró sobre las fuerzas aliadas. Esto causó varios miles de bajas, con 5000 muertos y provocó una brecha temporal en las líneas aliadas. Pero el impacto del ataque resultó ser una sorpresa para ambos bandos y las fuerzas aliadas habían restablecido sus posiciones antes de que las tropas alemanas pudieran sacar ventaja militar de la situación.

A finales de 1915, el ejército alemán comenzó a usar otro agente asfixiante (el fosgeno); el empleo de bombonas de gas como método dispersión pronto fue reemplazado por proyectiles de artillería, entre ellos, los de morteros. A principios de 1916, los aliados (que desde abril de 1915 habían aumentado rápidamente su capacidad industrial para la producción de suficientes cantidades de cloro y otras sustancias químicas tóxicas con fines de guerra) empezaron a utilizar contra las tropas alemanas grandes cantidades de agentes asfixiantes.



Figura 1.1: *Soldados utilizando máscaras contra el fosgeno durante la Primera Guerra Mundial*

A principios de 1916, las tropas francesas comenzaron a emplear el cianuro de hidrógeno, un agente hemotóxico. Sin embargo, dado que el cianuro de hidrógeno es más ligero que el aire, resultaba difícil conseguir concentraciones significativas en el campo de batalla, lo que limitaba las ventajas militares del empleo de este agente químico de guerra. Los franceses posteriormente convirtieron en arma otro agente hemotóxico, el cloruro de cianógeno, pero no se consideró tan eficaz como el fosgeno.

El gran número de muertes ocurridas en los primeros ataques con armas químicas se debieron fundamentalmente a que las tropas carecían de una eficaz protección respiratoria. A los pocos meses del primer ataque con armas químicas a gran escala, en abril de 1915, ambos bandos habían desarrollado rudimentarias máscaras de gas (respiradores), que consiguieron reducir considerablemente la eficacia en el campo de batalla de los agentes asfixiantes y hemotóxicos volátiles (Figura 1). Esto llevó a Alemania a producir y convertir en arma la mostaza de azufre, un agente vesicante, denominado comúnmente entonces 'gas mostaza'. Cuando se utilizó por primera vez cerca de la localidad de Ieper, el 12 de julio de 1917, la mostaza de azufre causó un gran número de bajas por afección de la piel, los ojos y las vías respiratorias (Figura 1.2). Los británicos, franceses y estadounidenses comenzaron a utilizar la mostaza de azufre poco

después. Este hecho llevó al desarrollo de las formas primitivas de los trajes de protección frente a las armas químicas (incluyendo la utilización de tejidos oleosos, que proporcionaban resistencia a agentes químicos de guerra líquidos).



Figura 1.2: *Soldados con ceguera temporal tras la exposición a mostaza de azufre en 1917*

En general, había un período de latencia de varias horas entre la exposición a la mostaza de azufre y el desarrollo de los síntomas. En 1917, un químico americano, el Dr. W. Lee Lewis desarrolló un nuevo agente vesicante, posteriormente llamado lewisita, que producía dolor inmediato al contacto con la piel. En 1918, los Estados Unidos estaban en disposición para enviar municiones cargadas con lewisita cuando se alcanzó el armisticio. No obstante, la lewisita fue posteriormente convertida en arma (antes de la Segunda Guerra Mundial) por Japón, Rusia, Gran Bretaña y Estados Unidos, con frecuencia mezclada con la mostaza de azufre, como medio para reducir el punto de congelación de la mostaza de azufre.

Más de 1,3 millones de personas (sobre todo combatientes) resultaron heridos por armas químicas en la Primera Guerra Mundial y más de 100 000 de estas víctimas murieron poco después de su exposición a los agentes químicos de guerra. Miles de los que sobrevivieron al conflicto sufrieron, durante el resto de sus vidas, los efectos a largo plazo de los agentes químicos. En total, se utilizaron en el campo de batalla más de 125 000 toneladas de productos químicos tóxicos.

El empleo a gran escala de las armas químicas durante la Primera Guerra Mundial fue condenado de forma generalizada por la comunidad internacional. Así, por ejemplo, en un llamamiento a los combatientes, el 6 de febrero de 1918, el Comité Internacional de la Cruz Roja declaró:

Deseamos hoy mostrar nuestra oposición frente a una bárbara innovación ... Esta innovación es el empleo de gas asfixiante y venenoso, que parece ir en aumento de manera inimaginable... Nos manifestamos profundamente en contra de este arma de guerra que sólo puede llamarse criminal.

Esto condujo a la negociación, en 1925, del Protocolo de Ginebra por parte de la Liga de Naciones. El Protocolo prohíbe el empleo de armas químicas y biológicas, pero no su desarrollo, producción y almacenamiento. Fue ratificado rápidamente por la mayoría de las potencias militares más importantes, con la excepción de Japón y Estados Unidos (que finalmente lo ratificaron en 1975). Muchos estados que ratificaron el protocolo lo hicieron con la reserva de que les estaría permitido utilizar armas químicas como represalia, si otro estado utilizaba previamente armas químicas contra ellos.

Lamentablemente, el protocolo de Ginebra de 1925 no impidió el empleo de armas químicas, ni siquiera en los conflictos internacionales entre los Estados Partes del Protocolo (Tabla 1.1).

En 1936 y 1937, Italia utilizó diversos agentes químicos de guerra, entre ellos la difenilcloroarsina (citado a veces como gas lacrimógeno, pero que tiene efectos tóxicos a largo plazo) y la mostaza de azufre en la guerra contra Abisinia. Los resultados fueron devastadores y tuvieron una influencia decisiva en el resultado de la guerra debido a que los abisinios no tenían medios de protección contra las armas químicas.

En la década de 1930, las empresas químicas en Alemania investigando cómo mejorar los insecticidas descubrieron compuestos organofosforados muy tóxicos. Informaron a las autoridades militares y esto condujo al desarrollo de los agentes nerviosos tabún y posteriormente al sarín. El tabún se produjo por primera vez en diciembre de 1936 y fue fabricado y convertido en arma en 1939. Durante la Segunda Guerra Mundial, Alemania

produjo varios miles de toneladas de tabún y pequeñas cantidades de sarín. A pesar de ser el único país que poseía reservas de agentes nerviosos en la Segunda Guerra Mundial, Alemania nunca intentó utilizarlos, en parte al menos porque los militares alemanes estaban convencidos de que los británicos también habían desarrollado su propia producción de agentes nerviosos. Así, las armas químicas no fueron utilizadas en el escenario europeo de la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, en la noche del 2 de diciembre de 1943, un ataque aéreo alemán al puerto de Bari, en la Italia meridional, hundió varios barcos americanos - entre ellos el SS John Harvey, que transportaba mostaza de azufre, destinada a ser utilizada como represalia por parte de los aliados en caso de que las fuerzas alemanas iniciaran la guerra química. Su liberación causó 628 bajas militares por efecto de la mostaza de azufre, 69 de ellas víctimas mortales, entre ellas marinos mercantes americanos y un elevado, aunque no determinado, número de víctimas civiles.

En otro escenario, Japón había comenzado, a mediados de la década de 1930, a producir y convertir en armas grandes cantidades de agentes químicos de guerra y, en su conflicto con China entre 1937 y 1945, utilizó diversos agentes químicos de guerra, entre los que se encontraban el cianuro de hidrógeno, el fosgeno, la mostaza de azufre, y mezclas de mostaza de azufre/lewisita (H/L). Distintas informaciones difundidas indican que se produjeron varios miles de bajas chinas a causa de las armas químicas, como resultado de los más de 2000 ataques con estas armas realizados por Japón. Al final de la guerra, gran parte de las existencias de armas químicas japonesas se quedó en China (Figura 1.3), lo que ha dado lugar a muchas bajas en décadas posteriores (estas armas químicas 'abandonadas' están siendo destruidas actualmente conforme a las disposiciones de la Convención sobre Armas Químicas).



Figura 1.3: *Excavación y recuperación de armas químicas japonesas abandonadas en China*

Al final de la Segunda Guerra Mundial, las reservas alemanas de armas químicas fueron capturadas por los aliados, y gran parte de las reservas de armas químicas aliadas y alemanas fueron destruidas, por dispersión atmosférica (fosgeno), quema a cielo abierto o enterramiento en el mar. Se estima que más de 200 000 toneladas de agentes químicos de guerra, principalmente agentes vesicantes, fueron vertidas en el mar. Los agentes químicos de guerra

vertidos en el mar han dado lugar posteriormente, en determinadas zonas, a preocupación sobre los efectos sobre la salud, la seguridad o el medio ambiente, especialmente cuando su depósito se realizó en aguas relativamente poco profundas como las utilizadas por los pescadores del mar Báltico.

En los primeros años de la década de 1950, la investigación industrial en el Reino Unido tratando de desarrollar plaguicidas más eficaces condujo al descubrimiento del agente nervioso amitón, que fue utilizado durante un breve tiempo en la agricultura, pero que luego fue retirado debido a su alta toxicidad para los mamíferos. Posteriormente se descubrió que, al reemplazar uno de los enlaces fósforo-alcoxi del amitón por un enlace fósforo-metilo, la toxicidad del producto aumentaba en un factor de 10 como mínimo. Esto condujo al desarrollo y la conversión en arma de los agentes nerviosos de la serie V, del VX por parte de Estados Unidos y de otros agentes homólogos del VX por parte de otros países (por ejemplo, del Vx por la ex Unión Soviética). No en vano las propiedades físicas y toxicológicas del VX y de sus homólogos son similares, y los métodos de tratamiento médico de la exposición a agentes de la serie V son también muy parecidos.

En 1968, más de 6000 ovejas que pastaban cerca de las instalaciones del campo US Army Dugway Proving Ground en Utah murieron durante un ejercicio con VX que había 'fallado'. La protesta pública condujo al fin en Estados Unidos de todos los ensayos al aire libre con agentes químicos de guerra y al cese de la producción de armas químicas en este país durante casi 20 años. Otro tema que fue objeto de contestación pública (tanto en EEUU, como a nivel internacional) fue el empleo generalizado por el Ejército de Estados Unidos de gases lacrimógenos y herbicidas en la guerra de Vietnam. En su momento, el ejército americano argumentó que el empleo de estos productos químicos no estaba prohibido por el protocolo de Ginebra de 1925. Sin embargo, en 1975 presidente de los E.E.U.U., Gerald Ford, emitió una orden ejecutiva (11850) para limitar estrictamente a 'fines defensivos', el uso de gases lacrimógenos y herbicidas en los conflictos militares, y también, en ese mismo año, los Estados Unidos ratificaron el protocolo de Ginebra de 1925.

Durante la década de 1960, los Estados Unidos y la ex Unión Soviética ejercieron una investigación activa enfocada al desarrollo de agentes psicoquímicos de guerra, incluido el BZ que fue convertido en arma por los Estados Unidos. Sin embargo, existen muchas dudas acerca de la eficacia de este tipo de agentes químicos de guerra, y ambos países decidieron destruir sus arsenales en la década de 1980.

Entre 1976 y 1980, los Estados Unidos y la ex Unión Soviética mantuvieron una serie de reuniones bilaterales destinadas a alcanzar un acuerdo para la eliminación completa de todos los arsenales de armas químicas. Los resultados positivos de estas conversaciones facilitaron el camino para la negociación de la Convención sobre las Armas Químicas en la Conferencia de Desarme de Naciones Unidas en Ginebra.

Las preocupaciones por la producción y la supuesta utilización de armas químicas llevaron en los primeros años de la década de los 80 a la adopción del Mecanismo del Secretario General de Naciones Unidas para la investigación de la supuesta utilización de armas químicas. Una investigación bajo el Mecanismo del Secretario-General de Naciones Unidas, en marzo de 1984, confirmó que Iraq estaba empleando armas químicas a gran escala en la guerra de Irán e Iraq. Inicialmente, los agentes químicos de guerra utilizados por Iraq fueron principalmente la mostaza de azufre y el agente nervioso tabún (lo que supuso el primer empleo confirmado en el campo de batalla de un agente nervioso), aparentemente en un intento de detener los avances de las fuerzas iraníes (Figura 1.4).



Figura 1.4: *Investigación del Secretario General de Naciones Unidas sobre la supuesta utilización de armas químicas en Irán, en marzo de 1984. Los inspectores están examinando una bomba iraquí con mostaza de azufre, sin explotar.*

Sin embargo, a medida que avanzaba el curso de la guerra, Iraq fue adquiriendo experiencia en la producción y despliegue de armas químicas, e incrementó su empleo con fines estratégicos, incluso contra iraníes no-combatientes. En este contexto, informes de las Naciones Unidas señalan que Iraq utilizó más de 1800 toneladas de mostaza de azufre, más de 140 toneladas de tabún y más de 600 toneladas de sarín durante la guerra entre Iraq e Irán. Ejemplos particularmente terribles incluyen el empleo de mostaza de azufre contra la ciudad de Sardasht, en el noroeste de Irán, en junio de 1987, y del agente nervioso sarín contra la localidad kurda de Halabja en el norte de Iraq, en marzo de 1988 (Figura 1.5). El empleo a gran escala de armas químicas por Iraq en la guerra entre Irán e Iraq en la década de 1980 fue un importante motor de impulso para la negociación de la Convención sobre Armas Químicas.



Figura 1.5: *Aldeanos muertos por exposición al agente nervioso sarín mientras trataban de huir después del ataque con armas químicas en Halabja en marzo de 1988.*

En la década de 1980 se desarrollaron las armas químicas 'binarias'. Éstas contienen los dos principales precursores químicos del agente nervioso, en envases separados dentro de la munición, que se mezclan y forman el agente químico de guerra cuando la munición (típicamente, un obús, un cohete o una bomba aérea) está dirigiéndose hacia el objetivo. Como sistema para superar sus problemas de producción estable de agentes nerviosos, Iraq desarrolló un concepto diferente de municiones binarias, en la que se mezclaban los precursores y se cargaba la munición un poco antes de su utilización.

También otros actores no estatales han utilizado armas químicas en pequeña escala, siendo el suceso más notorio el ataque con el agente nervioso sarín en el metro de Tokio (en marzo de

1995) por la secta religiosa Aum Shinrikyo. El ataque causo la muerte 13 civiles y dejó heridos a más de 1000 (Figura 1.6).



Figura 1.6: *Tras el ataque con el agente nervioso sarín en el metro de Tokio, en marzo de 1995.*

El 29 de abril de 1997 entró en vigor la Convención sobre las Armas Químicas de modo que, tras más de dos décadas de negociaciones en Ginebra, la prohibición de la producción, almacenamiento y empleo de armas químicas se convertía en un hecho. La implementación de la Convención corresponde a la Organización para la Prohibición de la Armas Químicas (OPAQ). Con 192 Estados Partes, la membresía es actualmente casi universal.

Hasta octubre de 2015, se habían declarado a la OPAQ 72 525 toneladas de arsenales de armas químicas. El noventa por ciento de estos arsenales ya han sido destruidos bajo estricta verificación de la OPAQ (Figura 1.7). Se prevé que los restantes arsenales de armas químicas declaradas por Libia, la Federación de Rusia y Estados Unidos serán destruidos en su totalidad en las fechas previstas de 2015, 2020 y 2023, respectivamente.



Figura 1.7: *Inspectores de la OPAQ verifican la declaración de armas químicas antes de su destrucción.*

En 2013, aparecieron informes sobre ataques con sarín en Siria, lo cual supuso para la OPAQ un reto sin precedentes, ya que Siria estaba en estado de guerra civil y no era miembro de la Convención sobre Armas Químicas. Esto condujo a una sólida cooperación entre la OPAQ, las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud, que dio como resultado la creación de la Misión Conjunta OPAQ-ONU, que confirmó que se había utilizado sarín contra la población civil en Siria. El ataque más importante con armas químicas ocurrió el 21 de agosto de 2013, cuando varias zonas de Goutha, un suburbio de Damasco, en disputa o controladas por la oposición, fueron atacadas con cohetes que contenían sarín. La información difundida señalaba la existencia de varios centenares de víctimas.

Tras la presión de la comunidad internacional, Siria se unió a la Convención sobre las Armas Químicas en septiembre de 2013 y la Misión Conjunta OPAQ-ONU facilitó posteriormente la retirada, bajo circunstancias difíciles y peligrosas, de las armas químicas declaradas por Siria. Con la destrucción de las armas químicas declaradas, los agentes, instalaciones de producción y de almacenamiento y equipos para el mezclado y llenado, el programa de armas químicas de Siria está prácticamente desmantelado en la actualidad. A pesar de los progresos realizados para la eliminación del programa de armas químicas de Siria, han ocurrido posteriormente

diversos ataques con cloro y otros productos químicos industriales tóxicos. Las misiones de la OPAQ apoyadas por la ONU destinadas a la aclaración de los hechos, con la investigación del presunto empleo de cloro en Siria han confirmado que éste se produjo.

Aunque las disposiciones del Protocolo de Ginebra de 1925 y de la Convención sobre las Armas Químicas no impidieron el empleo de armas químicas en Siria en 2013, los roles jugados por las Naciones Unidas y la OPAQ para confirmar el empleo de armas químicas en Siria y los estímulos para que Siria accediera a suscribir la Convención sobre las Armas Químicas y destruir rápidamente su arsenal, evitaron una considerablemente mayor cantidad de sufrimiento y de pérdida de vidas humanas a causa del empleo de armas químicas.

Tabla 1.1: Información sobre el empleo de armas químicas desde 1915

Conflicto	Periodo	Agente químico de guerra	Lugar	Víctimas Estimaciones*
Primera Guerra Mundial	1915– 1918	Cloro Fosgeno Cianuro de hidrógeno Mostaza de azufre	Europa Central y Occidental	>1,3 millones, de ellos >100 000 muertos
Guerra civil rusa	1919 –1921	Adamsita Difenilcloroarsina Mostaza de azufre	Rusia	Se desconoce
2ª Guerra de Marruecos (España)	1923 –1926	Bromoetilcetona Cloropicrina Mostaza de azufre	Marruecos	Se desconoce
2ª Guerra Italo-Abisinia	1936 –1940	Cloro 2-cloroacetofenona Difenilcloroarsina Mostaza de azufre Fenilcloroarsina Fosgeno	Abisinia	50 000 – 150 000
Guerra Chino-Japonesa (II Guerra Mundial)	1937 –1945	2-cloroacetofenona Difenilcloroarsina Cianuro de hidrógeno Lewisita Mostaza de azufre Fosgeno	Manchuria	>80 000, de ellos >10 000 muertos
Guerra civil yemení	1963 –1967	2-cloroacetofenona Mostaza de azufre Fosgeno	Yemen	>14 000
Guerra del Vietnam	1965 –1975	2-clorobenzalmalonitrilo	Vietnam	Se desconoce
Guerra de Irán-Iraq	1980 –1988	2-clorobenzalmalonitrilo Mostaza de azufre Sarín Tabún	Irán Norte de Iraq	>100 000 incluyendo >30 000 muertos >70 000 aún reciben cuidados médicos
Aum Shinrikyo	1994 –1995	Sarín VX	Japón	>1000 incluyendo 13 muertos
Conflicto sirio	2013 –2015	Sarín Mostaza de azufre Cloro	Siria	Se desconoce

* Las cifras de bajas son a menudo difíciles de estimar con exactitud, ya que las armas químicas se utilizan generalmente en combinación con las armas convencionales.

1.1. Lecturas complementarias

United Nations Secretary-General. *Chemical and bacteriological (biological) weapons and the effects of their possible use: report of the Secretary-General*. New York: United Nations; 1969.

Robinson, Julian Perry. *The rise of CB weapons. Volume I in: The problem of chemical and biological warfare*. Stockholm: Stockholm International Peace Research Institute; 1971.

World Health Organization. *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Geneva: WHO Press; 2004.

The International Committee of the Red Cross in World War I: overview of activities. Available at: www.icrc.org/en

UNMOVIC Working Document, 'Unresolved disarmament issues: Iraq's proscribed weapons programmes', New York: United Nations; March 2003. Available at: www.fas.org

Official website of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: www.opcw.org

Capítulo 2:

Consideraciones generales en la gestión de víctimas químicas

En este capítulo se da una visión general de los conceptos básicos que debería tomar en consideración el personal sanitario implicado en la gestión de incidentes con armas químicas. La planificación y capacitación de este personal serán elementos necesarios para una gestión efectiva de tales incidentes, especialmente aquellos en los se ve afectado un gran número de víctimas químicas, cuya llegada masiva a la instalación de apoyo médico probablemente exceda su normal capacidad de atención.

Entre los retos más importantes en relación con un incidente con armas químicas se incluyen:

- La rápida detección e identificación del agente;
- Evitar el peligro mediante una adecuada protección y descontaminación, así como el establecimiento de cordones para el control de entrada y salida de la zona afectada;
- La descontaminación de víctimas, no sólo para reducir el contacto del agente con la víctima, sino también para evitar la propagación de la contaminación en las instalaciones de tratamiento médico; y
- El triaje y rápido tratamiento médico, incluyendo la terapia antidotica específica en el lugar del incidente, y a nivel hospitalario, con objeto de reducir la morbilidad y

mortalidad. Es importante tener en cuenta que personal sanitario tendrá que tratar con víctimas masivas, algunas de las cuales pueden incluso no estar envenenadas, pero sí pueden presentar síntomas psicógenos.

La gestión de un incidente químico es un proceso continuo que tiene como objetivo reducir o evitar potenciales pérdidas secundarias, asegurar la pronta y adecuada asistencia a las víctimas y lograr una recuperación rápida y eficaz. El ciclo básico de gestión de catástrofes (Figura 2.1) consta al menos de las siguientes fases:

- *Prevención y mitigación:* Acciones a tomar antes del incidente para prevenir o minimizar las consecuencias mediante las evaluaciones de los peligros y vulnerabilidades.
- *Preparación:* Las evaluaciones de la primera fase conducen al desarrollo del plan para la gestión del incidente químico, que incluye la adquisición de competencias y los programas de formación. El plan debería integrar claramente las capacidades médicas a nivel local, regional y nacional. Tal cuestión puede requerir el establecimiento de acuerdos de coordinación entre diferentes servicios y organismos para que puedan integrarse sin contratiempos en el sistema de mando y control. Los planes de gestión deben lo más sencillos posible y estar claramente expresados, ya que los planes complejos pueden ser difíciles de implementar.
- *Respuesta:* El plan de emergencia se pone en práctica en un evento en tiempo real. La fase de respuesta dependerá de la fase de preparación.
- *Recuperación:* Por último, se toman acciones para retornar a la situación previa al suceso. Tales acciones podrían requerir la eliminación de materiales peligrosos y la descontaminación del lugar del incidente, así como asistencia posterior a las víctimas.

El tratamiento médico es importante en todas las fases aunque, con frecuencia se da una superposición de las fases, variando la duración de cada una de ellas en función de la naturaleza y gravedad del incidente.

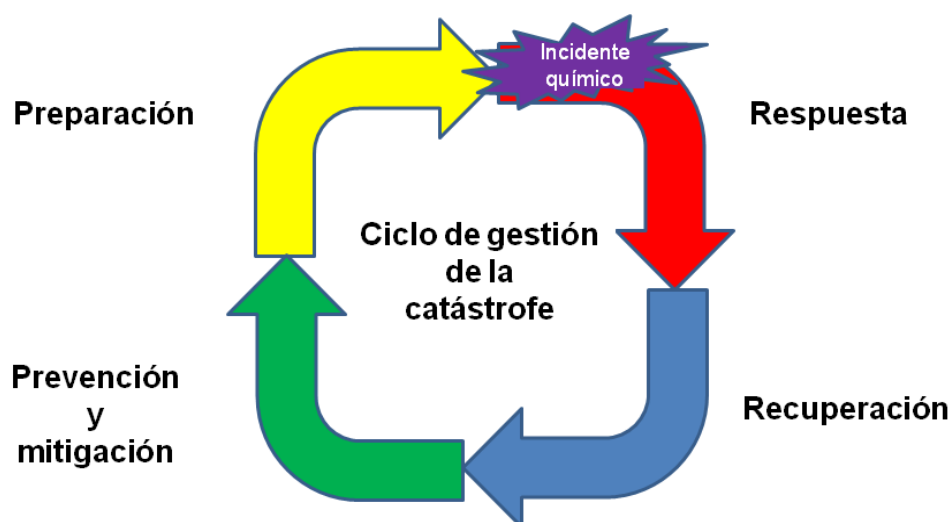


Figura 2.1: *Ciclo básico de gestión de catástrofes*

2.1. Detección (diagnóstico) y triaje

Cuando tiene lugar un incidente con armas químicas lo más probable es que inicialmente los primeros intervinientes y el personal sanitario desconozcan la identidad del agente, a menos que haya una alerta previa de los servicios de inteligencia o por los cuerpos de seguridad. Además, lleva necesariamente un cierto tiempo disponer de los resultados de una identificación inequívoca, llevada a cabo por un laboratorio a partir del análisis de muestras ambientales y clínicas, y que dichos resultados sean conocidos por el personal sanitario.

Existen diferentes tecnologías para la rápida detección in situ e identificación de agentes químicos de guerra. Entre otras, las siguientes:

- Espectrometría de movilidad iónica;
- Fotometría de llama;
- Métodos colorimétricos/enzimáticos;
- Dispositivos de ondas acústicas superficiales;

- Fotoionización;
- Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier;
- Espectroscopía Raman; y
- Cromatografía de gases/Espectrometría de masas.

Todos los dispositivos portátiles de detección/identificación, independientemente de la tecnología utilizada, producen a veces falsos positivos y falsos negativos en función de su sensibilidad y selectividad. El empleo de detectores basados en una sola tecnología proporciona detección "provisional", mientras que cuando se utilizan detectores que se componen al menos de dos tecnologías distintas, se obtiene un mayor nivel de confianza, en particular si una de las dos técnicas empleadas es un método colorimétrico o de cromatografía de gases/espectrometría de masas (Figura 2.2).



Figura 2.2: *Inspector de la OPAQ durante un ejercicio de entrenamiento en la República Checa, en 2008, utilizando dos detectores con diferentes tecnologías para obtener una detección “confirmada”.*

Mientras que la mayoría de los equipos portátiles de detección detectan agentes nerviosos y vesicantes, no todos tienen capacidad para detectar otros agentes químicos de guerra. Además, la mayoría de estos dispositivos fueron desarrollados para escenarios militares y, aunque están disponibles en unidades de emergencia, pueden dar falsas respuestas en escenarios civiles.

Por todas estas razones, entre ellas la falta de disponibilidad de equipos de detección en algunas situaciones, así como la falta de suficiente sensibilidad y especificidad de los equipos, la información basada en los signos y síntomas que presentan los pacientes envenenados proporcionará probablemente la primera indicación del empleo de armas químicas. Los capítulos del 3 al 8 de esta guía incluyen información acerca de las manifestaciones clínicas de los agentes químicos de guerra y de los criterios de triaje.

El personal médico debe estar familiarizado con los principales signos clínicos y síntomas necesarios para realizar un diagnóstico clínico e iniciar el proceso de triaje, asignando prioridades para su descontaminación y tratamiento médico. Es importante tener en cuenta que la naturaleza y la evolución en el tiempo de estas manifestaciones clínicas varían no sólo con la duración y concentración de la exposición, sino también con la vía por la que se ha producido ésta, que debería considerarse en el diagnóstico diferencial y en el proceso de triaje. Por ejemplo, los agentes nerviosos y los cianurados (agentes hemotóxicos) absorbidos por inhalación producen efecto rápidamente y necesitan tratamiento inmediato.

El diagnóstico diferencial debe también considerar los efectos indirectos de la exposición química, incluyendo el estrés térmico derivado del empleo del equipo de protección, los efectos psicológicos, e incluso los efectos secundarios de los antidotos, especialmente en los casos en los que se han administrado dichos antidotos sin que haya habido exposición a un agente (por ejemplo, autoinyectores con antidotos para la intoxicación con agentes nerviosos). El diagnóstico diferencial y el triaje también pueden complicarse en casos de bajas mixtas que tienen tanto lesiones convencionales como químicas.

Esta guía incluye también información sobre antidotos específicos contra el envenenamiento por agentes químicos de guerra. No obstante, la disponibilidad de antidotos dependerá de las normas, políticas y doctrinas médicas locales, regionales y nacionales. Cuando no existen antidotos específicos, la terapia se limita a cuidados de soporte.

2.2. Triage

En el caso de bajas químicas masivas, se producirá el desbordamiento de los servicios de atención sanitaria. El triaje es un proceso de decisión médica empleado para organizar a los pacientes en orden de prioridad, con objeto de lograr el uso más efectivo posible de los recursos médicos de carácter limitado, minimizando la morbilidad y la mortalidad. Se trata de un proceso dinámico a lo largo de la cadena de atención a los pacientes para asignar una prioridad para su tratamiento, evacuación y descontaminación.

Existen diferentes sistemas de triaje químico. Uno de los más comúnmente utilizados consta de cuatro categorías:

- **Inmediata:** esta categoría incluye a pacientes que requieren tratamiento de emergencia para salvar su vida. El tratamiento no debe ser prolongado ni requerir mucho personal altamente cualificado y los pacientes deberían tener una alta probabilidad de supervivencia con la aplicación de la terapia.
- **Diferida:** El estado general de los pacientes en esta categoría permite cierto retraso en su tratamiento médico, aunque puedan requerir algunos cuidados continuados y alivio del dolor antes de que se les proporcione la atención definitiva.
- **Mínima:** Esta categoría incluye a aquellos pacientes con síntomas relativamente leves, que pueden cuidarse por sí mismos o ser ayudados por personal no especializado.
- **Expectante:** Los pacientes en esta categoría tienen una baja probabilidad de supervivencia. Las condiciones potencialmente mortales de estos pacientes superan las capacidades de tratamiento del personal médico disponible.

En la tabla 2.1 se describe el triaje químico por categoría de clasificación y tipo de agente. Sin embargo, pueden encontrarse criterios de triaje más específicos para ciertos agentes químicos de guerra en otros capítulos específicos de esta guía.

Tabla 2.1: Triage por categoría y agente químico*

<i>Inmediata</i>
<i>Vesicantes</i> • Dificultad respiratoria moderada (o grave)
<i>Agentes nerviosos</i> • Habla, no camina (sufrimiento grave con disnea, fasciculaciones, y/o náuseas y vómitos); efectos de moderados a graves en dos o más sistemas (por ejemplo, respiratorio, gastrointestinal, muscular); circulación intacta • No habla (inconsciente), no camina; circulación adecuada • No habla, no camina, circulación no adecuada (si se prolonga, es posible un tratamiento agresivo; si no, clasificar como expectante)
<i>Agentes que causan daño pulmonar</i> • Insuficiencia respiratoria (si está inmediatamente disponible apoyo ventilatorio intenso y otros dispositivos)
<i>Agentes hemotóxicos</i> • Sufrimiento grave (inconsciente, con convulsiones o en estado postictal, con o sin apnea) con circulación adecuada
<i>Diferida</i>
<i>Vesicantes</i> • Quemaduras entre el 5% y el 50% de la superficie corporal (exposición a líquidos); lesiones en los ojos; problemas en las vías respiratorias que comienzan transcurridas más de 6 horas desde la exposición
<i>Agentes nerviosos</i> • Paciente que ha sobrevivido a una exposición grave, recupera la consciencia y que ha reanudado la respiración de forma espontánea
<i>Agentes que causan daño pulmonar</i> • Insuficiencia respiratoria diferida (>4 horas después de la exposición)
<i>Agentes hemotóxicos</i> • Paciente expuesto a vapores de cianuro que ha sobrevivido más de 15 minutos tras la exposición
<i>Mínima</i>
<i>Vesicantes</i> • Quemaduras en menos del 5% de la superficie corporal (exposición a líquidos) en áreas no críticas; lesiones pequeñas en los ojos; lesión pulmonar pequeña
<i>Agentes nerviosos</i> • Habla y camina; efectos moderados (por ejemplo, miosis, rinorrea)

<i>Agentes hemotóxicos</i>
• Paciente expuesto a vapores de cianuro que no requiere terapia
<i>Expectante</i>
<i>Vesicantes</i>
• Quemaduras en más del 50% de la superficie corporal (exposición a líquidos); Insuficiencia respiratoria grave
<i>Agentes nerviosos</i>
• No habla, no camina, circulación no adecuada (si se prolonga y el tratamiento agresivo es posible, clasificar como inmediata)
<i>Agentes que causan daño pulmonar</i>
• Lesión de las vías aéreas de moderada a grave con un inicio temprano (< 4 horas después de la exposición)
<i>Agentes hemotóxicos</i>
• Fallo circulatorio

*Modificada a partir de Sidell, 1997 y Tourinsky et al., 2008

2.3. Medidas de protección

En ataques químicos en los que se produce un número de víctimas importante, el personal médico es un recurso crítico. Al igual que con otros equipos de respuesta, es importante que ellos mismos no se conviertan también en víctimas. El equipo de protección personal (EPP) es la primera línea de defensa en un entorno químicamente contaminado. El EPP se compone de una máscara y de un traje de protección provisto de botas y guantes adecuados. Las máscaras son especialmente importantes ya que los agentes químicos de guerra tienen generalmente un efecto mayor y más rápido a través del sistema respiratorio.

Normalmente, el personal médico se ocupa de los pacientes envenenados cuando ya han sido retirados de la zona contaminada y una vez descontaminados. Sin embargo, algunas agencias y servicios de primera intervención (por ejemplo, los bomberos y cuerpos de seguridad) que entran en la zona directamente afectada pueden asignar o incorporar personal médico para su propio apoyo y hacer una evaluación médica temprana. En estos casos el EPP evitará la

exposición a los agentes químicos por contacto directo con la piel, mucosas y ropa de las víctimas o por la inhalación de un vapor peligroso persistente (sobre todo en espacios confinados y cerrados).

El trabajo médico se hace más difícil cuando se viste un EPP debido a la pérdida de visión, movilidad, destreza y capacidad de comunicación que supone. Además, al trabajar con el EPP aumenta el ritmo metabólico, que incrementa la producción de calor, al tiempo que se dificulta la disipación del calor generado por el cuerpo, generando riesgo de estrés térmico. En condiciones ambientales adversas como altas temperaturas, alta humedad y baja velocidad del viento, la situación puede empeorar al aumentar la sudoración y provocar una más rápida deshidratación. En los incidentes que requieran el empleo de EPP, solamente deberían intervenir individuos físicamente aptos, que hayan recibido un entrenamiento adecuado para el uso del EPP.

Los criterios utilizados para la clasificación de los EPP y los niveles a ellos asignados varían según los países. Una de las clasificaciones más utilizadas, incluida en los cursos de entrenamiento en asistencia y protección de la OPAQ, es la de Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos, que establece cuatro niveles (tabla 2.1 y figura 2.3). Estos niveles difieren en la protección respiratoria y corporal, estando basada la selección en el tipo de agente, su toxicidad y concentración.

Tabla 2.1: Clasificación de los EPP según EPA

Nivel de protección	Protección respiratoria	Protección de la piel	Escenario
A	Equipo de respiración autónomo encapsulado, de máscara completa, de tipo presión-demanda (SCBA).	- Equipos encapsulados herméticos y resistentes a agentes químicos. - Guantes internos y externos, y calzado resistentes a agentes químicos	- Agente desconocido. - Agente conocido y peligro de exposición significativo (por ejemplo, altas concentraciones, riesgo de salpicaduras, inmersión).
B	Equipo de respiración autónomo, de máscara completa, de tipo presión-demanda.	- Traje no-encapsulado con capucha, resistente a productos químicos. - Guantes internos y externos, y calzado resistentes a agentes químicos.	- Agente conocido que requiere protección respiratoria significativa (pero menor protección de la piel). - La atmósfera contiene menos de un 19,5% de oxígeno.
C	Equipo de respiración de máscara completa o de semi-máscara, con dispositivo purificador de aire (APR).	- Traje no-encapsulado con capucha, resistente a productos químicos. - Guantes internos y externos, y calzado resistentes a agentes químicos.	- El agente y su concentración en el medioambiente pueden eliminarse con un dispositivo purificador de aire (APR). - El contacto con la piel del agente conocido no es peligroso y no se produce absorción transdérmica significativa. - La atmósfera contiene al menos un 19,5% de oxígeno.
D	Ninguno	Uniforme común de trabajo	Ningún peligro conocido.



Figura 2.3: Niveles de los EPP según la Agencia de Protección de Medio Ambiente de EEUU (US EPA)

Debe utilizarse el nivel A de la clasificación EPA si se desconoce la identidad del agente, o si hay riesgo de inhalación de una elevada concentración de agentes tóxicos o de daños en la piel o a las mucosas. Consiste en un traje totalmente encapsulado, hermético frente a gases y vapores, con guantes interiores y exteriores, zapatos o botas, todo ellos resistentes a los productos químicos y un equipo de respiración autónomo (SCBA o ERA). En caso de fugas, la presión positiva permite el flujo de aire desde el interior hacia el exterior, pero no en sentido inverso.

El nivel de protección B se emplea cuando se requiere el máximo nivel de protección respiratoria (incluidas atmósferas deficientes en oxígeno), pero se precisa un menor grado de protección de la piel. Así pues, aunque incluye un equipo de respiración autónomo (SCBA o ERA), pueden utilizarse trajes no encapsulados.

El nivel C tiene la misma protección de la piel que el nivel B, pero utiliza un respirador purificador del aire (máscara con filtro, APR) en lugar de un equipo de respiración autónomo (SCBA o ERA). Hay diferentes clases y tipos de filtros disponibles en el mercado con sistemas de código de colores establecidos para indicar las sustancias químicas para las que resultan efectivos.

El nivel D es el uniforme común de trabajo. Las mascarillas quirúrgicas, batas y guantes utilizados por el personal médico también se consideran de nivel D. Estos no deberían utilizarse en aquellas situaciones en donde existan riesgos de inhalación o contacto con agentes químicos de guerra.

2.4. Mando de respuesta y gestión del incidente

Los planes de respuesta ante un incidente químico deberían incluir un procedimiento estándar e integrado para equipos multidisciplinarios y representativos de distintas instituciones, coordinados por un mando único. En este sistema, deben estar claramente especificadas las

funciones y responsabilidades de todo el personal interviniente (médicos, bomberos, policías y personal de emergencias), preferiblemente en máxima concordancia con los planes nacionales de emergencia. Una buena comunicación entre todos los miembros es esencial. El sistema debería ensayarse y actualizarse tomando como base las lecciones aprendidas en ejercicios y simulacros.

Los sistemas de gestión varían de unos países a otros. Por ejemplo, en el entrenamiento en los cursos de asistencia y protección de la OPAQ se utiliza el sistema de mando del incidente (ICS, por sus siglas en inglés). El ICS coordina todos los recursos necesarios en la gestión de un incidente químico a través de un único jefe de incidente (Incident Commander, IC).

En su estructura básica, el ICS incluye al menos cuatro secciones: operaciones, planeamiento, logística y asuntos económico-administrativos (Figura 2.4). El jefe del incidente (IC) está apoyado por un oficial de comunicación social (PIO), un oficial de seguridad y un oficial de enlace, que asesoran, respectivamente, sobre los medios de comunicación, la seguridad y las cuestiones relacionadas con los organismos o agencias externas.

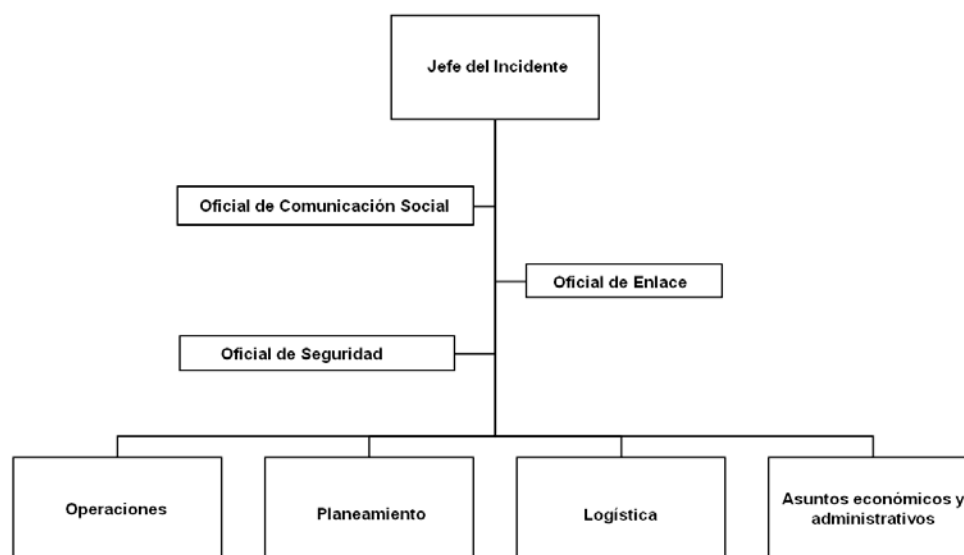


Figura 2.4: Estructura básica del Sistema de Mando del Incidente (ICS)

La sección de operaciones implementa las órdenes del jefe del incidente, en el propio lugar del incidente y trabaja conjuntamente con la sección de planificación que realiza la evaluación estratégica y el análisis de componentes. La logística es responsable de proporcionar personal, equipo y otros suministros. La sección de asuntos económico- administrativos es responsable de la adquisición de los recursos necesarios.

2.4.1. Gestión pre-hospitalaria

Para evitar la extensión de la contaminación en el lugar del incidente químico, la OPAQ utiliza la recomendación de la EPA para dividir el área en al menos tres zonas (Figura 2.5):

- *Zona de exclusión/zona caliente:* El área directamente afectada por el agente químico de guerra, que puede contener contaminación en forma de vapor, en forma líquida o sólida, o una combinación de estos estados. Una "línea caliente" identifica el límite entre la zona caliente y la zona templada.
- *Zona de reducción de la contaminación/zona templada:* El área donde se llevan a cabo actividades de descontaminación, lo que significa que en ella puede haber presencia de contaminación.
- *Zona de apoyo/zona fría:* Un área libre de contaminación. Una "línea de descontaminación" identifica el límite entre la zona templada y la zona fría.

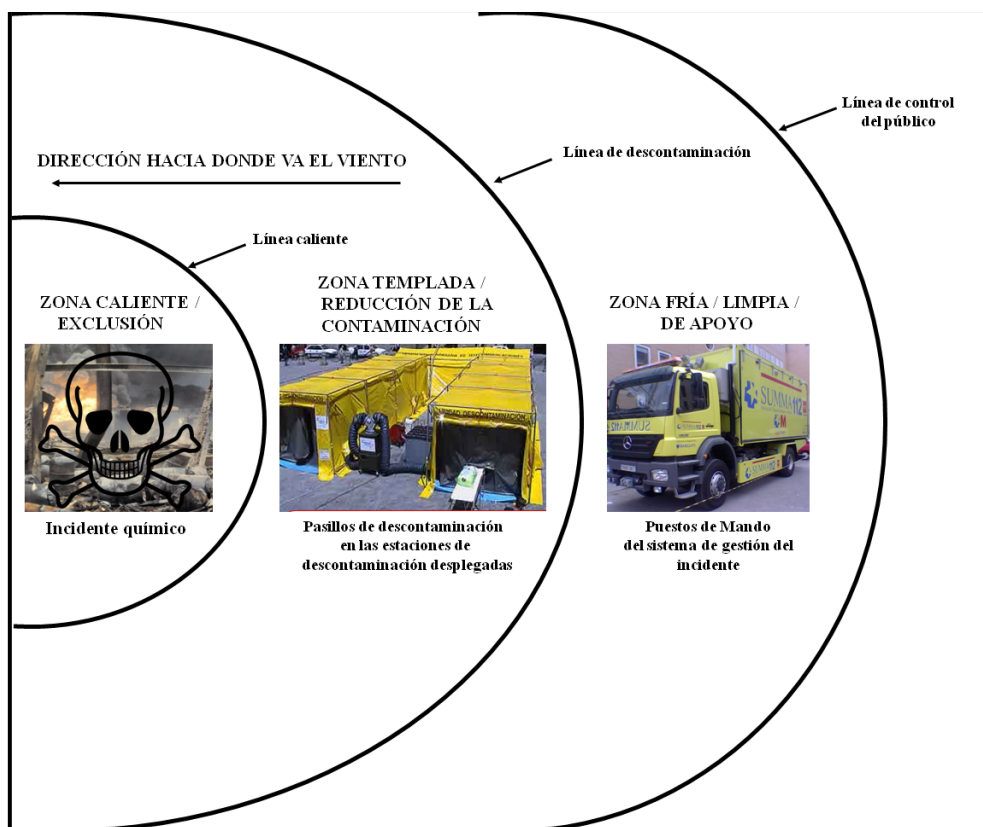


Figura 2.5: Zonas de división del área del incidente con armas químicas

El plan de gestión debería especificar la responsabilidad para el establecimiento de las distancias de las diferentes zonas y las actividades de los cuerpos de seguridad para controlar y limitar los accesos. Sólo los bomberos, el personal policial o de rescate con el máximo nivel de protección debería entrar en la zona caliente, aunque podría añadirse el personal sanitario. También puede estar presente en la zona templada personal sanitario utilizando EPP, que realice el primer triaje y el tratamiento médico de emergencia para estabilizar a los pacientes antes que éstos sean descontaminados. Trabajar en la zona templada puede requerir el uso de un EPP de nivel B o de nivel C, dependiendo del escenario, lo cual limita el tratamiento médico a los pacientes. Por lo tanto, debe quedar claro a todos los servicios de emergencia que el lugar del personal sanitario está en la zona fría. Sólo individuos bien entrenados, bajo supervisión táctica, pueden actuar en las zonas caliente y templada.

Normalmente, la longitud de la zona templada se determina sobre la base de la evolución de la situación y de la longitud del corredor de descontaminación, con todas las estaciones de descontaminación disponibles desplegadas. La longitud de la zona fría viene establecida por el

espacio necesario para los puestos de mando, unidades médicas de evacuación y personal de apoyo.

La determinación de distancias para la zona caliente puede ser más complicada, ya que implica muchas variables interdependientes. El sistema de gestión debería incluir expertos capaces de efectuar tales determinaciones y ajustes y servir de asesoramiento al mando. Por ejemplo, la Guía de Respuesta en caso de Emergencia 2012 (GRE2012), es una herramienta ampliamente utilizada en diferentes países y en los cursos de asistencia y protección de la OPAQ, que puede tomarse como directriz general. Sin embargo, la GRE2012 está diseñada principalmente para su empleo en incidentes con mercancías peligrosas producidos en carretera o por vía férrea, por lo que puede tener un valor limitado en otras situaciones. La tabla 2.2 muestra las distancias de la GRE2012 para algunos agentes químicos de guerra y productos químicos industriales tóxicos.

Tabla 2.2: Distancias de aislamiento inicial y de acción protectora según Guía de Respuesta en caso de Emergencia 2012

Distancias de aislamiento inicial y de acción protectora						
Agente químico	Vertidos pequeños ¹			Vertidos grandes ²		
	Aislar ³ (en m)	Proteger ⁴		Aislar ³ (en m)	Proteger ⁴	
		Día (en km)	Noche (en km)		Día (en km)	Noche (en km)
Mostaza de azufre	30	0,1	0,1	60	0,3	0,4
Lewisita	30	0,1	0,3	100	0,5	1,0
Sarín	60	0,4	1,1	400	2,1	4,9
Somán	60	0,4	0,7	300	1,8	2,7
Tabún	30	0,2	0,2	100	0,5	0,6
VX	30	0,1	0,1	60	0,4	0,3
Cloro	60	0,4	1,5	500	3,0	7,9
Fosgeno	150	0,8	3,2	1000	7,5	11,0+
Difosgeno	30	0,2	0,7	200	1,0	2,4
Cianuro de hidrógeno	60	0,3	1,0	1000	3,7	8,4
Cloruro de cianógeno	150	1,0	3,8	800	5,7	11,0+
CN	30	0,1	0,2	60	0,3	1,2
CS	30	0,1	0,6	100	0,4	1,9
BZ	60	0,4	1,7	400	2,2	8,1

¹ Generalmente, un vertido pequeño es aquel que procede de un único envase de tamaño reducido (por ejemplo, un bidón con un contenido aproximado de hasta 208 litros), una bombona pequeña o una fuga pequeña en un contenedor grande. En caso de agentes nerviosos, vesicantes y BZ, a ERG2012 considera fugas de hasta 2 kg como pequeños vertidos.

² Un vertido grande es aquél que implica el derrame de un envase de gran tamaño o el derrame múltiple de varios envases pequeños. En caso de agentes nerviosos, vesicantes y BZ, a ERG2012 considera fugas de hasta 25 kg como vertidos grandes.

³ La zona de aislamiento inicial define un área alrededor del incidente en la que las personas pueden estar expuestas a concentraciones peligrosas del producto (contra el viento) y que ponen en peligro la vida (en la dirección del viento).

⁴ La zona de acción protectora define un área desde el lugar del incidente en la dirección hacia dónde va el viento en la que las personas pueden resultar incapacitadas de modo que no puedan tomar medidas de protección y/o su salud verse afectada gravemente o de modo irreversible.

2.4.2. Gestión hospitalaria

Los hospitales precisan estar integrados dentro del plan de gestión de catástrofes, lo que les proporcionará idoneidad al respecto de la evacuación del paciente basada no solamente en la proximidad al área afectada, sino también en su capacidad de recepción de afectados, que debe actualizarse continuamente durante la fase de respuesta para poder mantener una distribución equilibrada de pacientes. Una buena comunicación también garantizará un adecuado transporte por ambulancia hasta las zonas de recepción apropiadas. La integración de todas las instalaciones de tratamiento médico en el sistema de gestión contribuye a asegurar la difusión de la identificación del agente químico de guerra, una vez haya sido verificada de forma concluyente por ensayos de laboratorio. De este puede proporcionarse un tratamiento médico adecuado, incluyendo la terapia de antídotos.

Los hospitales deberían tener también sus propios planes de emergencia. Una vez activado, el personal de seguridad debe controlar el acceso de personas y vehículos al hospital y dirigirlos al área de recepción. Es posible que puedan llegar por sus propios medios pacientes contaminados y habrá que desplegar un pasillo de descontaminación (similar al de la zona caliente, que se trata posteriormente con mayor grado de detalle), generalmente fuera de la zona de urgencias o en un área previamente establecida. El personal del hospital que entre en contacto con los pacientes potencialmente contaminados debería usar un EPP. En general, es suficiente un nivel C de protección.

2.5. Descontaminación

El objetivo de la descontaminación es hacer inofensivas las sustancias tóxicas de manera rápida y eficaz o eliminarlas del personal y del equipo. Esto se logra mediante eliminación física y por inactivación química. Esto es especialmente importante en los casos de exposición a agentes nerviosos líquidos, que penetran rápidamente en la piel, o de la mostaza de azufre, que causa daño celular en la piel a los pocos minutos de entrar en contacto. Cada situación es diferente, y los esfuerzos y procedimientos de descontaminación pueden variar dependiendo de la cantidad y del tipo de agente químico de guerra utilizado.

Se estima que se consigue alrededor de un 80% de descontaminación simplemente quitando la ropa, puesto que las fibras de ésta pueden capturar y retener vapores y agentes líquidos. La retirada de la ropa, así como de las joyas y relojes fuera de la zona de tratamiento reducirá el riesgo de liberación de vapores y aumentará la evaporación de cualquier líquido contaminante de la piel del paciente. Sin embargo, debe tenerse cuidado para que en el proceso de quitar la ropa no resulten contaminadas partes de la piel que no estaban afectadas anteriormente.

Aunque existen productos comerciales para descontaminación de la piel, se puede hacer una descontaminación simple con abundante agua y jabón (después de quitar la ropa) mediante la técnica de "enjuagar-limpiar-enjuagar". En el caso de exposición ocular, se debe lavar con abundante agua o con una solución salina al 0,9% (después de quitar las lentes de contacto, en caso de llevarlas). Debe prestarse especial atención al cabello, ya que puede retener el vapor y disminuir la evaporación de los agentes líquidos. También es muy efectivo para la descontaminación de la piel expuesta a un agente líquido el uso de materiales absorbentes (por ejemplo, tierra de Fuller). En caso de lesiones combinadas, puede utilizarse una solución salina al 0,9% para irrigar y lavar la zona de la herida con objeto de reducir la rápida absorción del agente.

La descontaminación de las víctimas evitará que la absorción continúe, a la vez que impedirá la propagación de la contaminación a otras personas y a las instalaciones. Los recursos médicos son fundamentales en un escenario con agentes químicos de guerra y la descontaminación de

la víctima antes de su evacuación evitará la contaminación secundaria del personal médico, ambulancias e instalaciones.

2.5.1. Estaciones de descontaminación

Ninguna persona o víctima debe salir de la zona caliente sin pasar por el corredor de descontaminación. De igual modo, no debería entrar en el hospital ninguna persona o víctima que no haya pasado por descontaminación. La figura 2.6 muestra un esquema de una estación básica de descontaminación. El EPP de nivel C puede ser aceptable para las estaciones de descontaminación, aunque el nivel puede incrementarse, dependiendo del escenario. Deben controlarse los tiempos de trabajo para evitar la fatiga, la deshidratación y el estrés térmico, y los planes de emergencia deberían establecer los horarios para la rotación de personal.

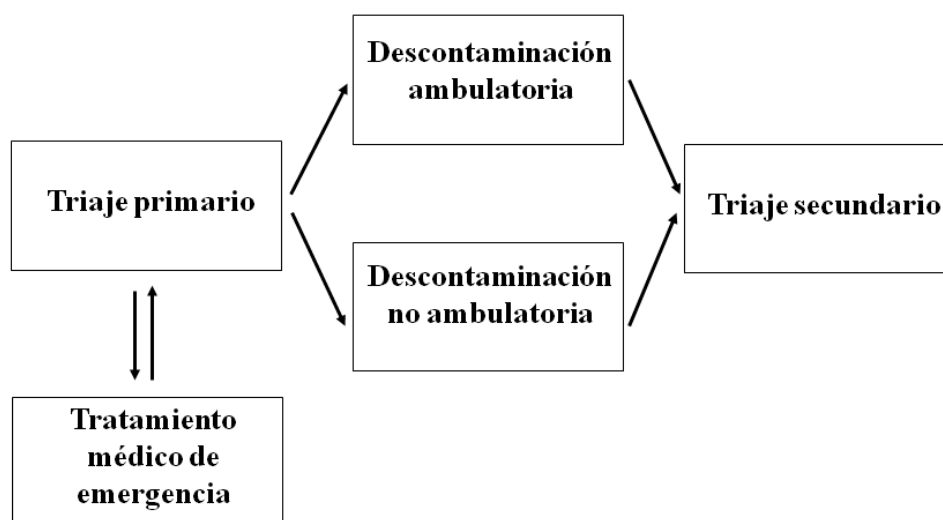


Figura 2.6: Esquema de una estación básica de descontaminación

Antes o después del triaje primario, las bajas deberían pasar por el registro, en el que se recogen sus datos personales, y quedar sus pertenencias separadas y depositadas en lugar seguro (en caso de que puedan ser descontaminadas, para su posterior devolución). Siempre que sea

posible, los niños y los padres o adultos que les acompañen deberían permanecer juntos a lo largo del proceso de descontaminación y evacuación.

Algunas estaciones de descontaminación incluyen un paso de control de contaminación en la entrada si se dispone de detectores. Si la persona es declarada "limpia" puede salir del proceso de descontaminación. No obstante ya se han mencionado las limitaciones de los detectores químicos y, además, el control lleva un cierto tiempo, de modo en el caso de un escenario de bajas masivas supondría alargar el proceso global de descontaminación.

Si se dispone de personal médico, se puede hacer un primer triaje para asignar la prioridad para la descontaminación. En caso de incidentes graves, también puede establecerse un lugar de tratamiento médico de emergencia para administrar soporte vital a las funciones cardiovasculares y respiratorias antes de pasar por el proceso de descontaminación. No obstante, el personal sanitario utilizará EPP, y a menos que estén disponibles los equipos y medicación adecuados (por ejemplo, equipos filtrantes con ventilación asistida adaptados para una atmósfera contaminada, o antídotos en autoinyectores o en jeringas precargadas), sólo se proporcionarán cuidados críticos limitados.

Las estaciones de descontaminación deben tener dos líneas separadas, una para pacientes ambulatorios ("válidos"), que pueden realizar, por sí mismos o con ayuda o bajo supervisión, la técnica de "enjuagar-limpiar-enjuagar", y una línea especial de descontaminación de camillas, para pacientes no ambulatorios ("no válidos"). La descontaminación de los pacientes no-ambulatorios es una labor que conlleva tiempo y esfuerzo. Algunas líneas comerciales de descontaminación (que requieren personal y tiempo para su instalación) reducen este esfuerzo mediante el empleo de rodillos sobre carriles que mueven las camillas a lo largo de una línea. Las duchas en tiendas, separadas por género, proporcionan privacidad.

Algunas estaciones de descontaminación incluyen también un control de la contaminación al final del proceso de descontaminación. Se utilizan detectores para comprobar si la descontaminación ha sido eficaz. Ya han sido anteriormente discutidas las limitaciones del control de la contaminación.

Una vez en la zona fría, los pacientes sin signos clínicos o síntomas del envenenamiento por agente químico de guerra pueden ser dados de alta, con la clara advertencia de buscar ayuda médica en caso de desarrollo diferido de síntomas (deben registrarse los nombres y la información de contacto). Los pacientes con manifestaciones clínicas deben pasar por el proceso de triaje establecido, que les asignará la prioridad para la atención terapéutica en la zona fría o para la evacuación.

2.6. Lecturas complementarias

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Managing hazardous materials incidents: a planning guide for the management of contaminated patients, Vols. I, II and III*. Atlanta: Department of Health and Human Services; 2000.

Kaszeta D. *CBRN and HAZMAT incidents at major public events: planning and response*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2013.

Keyes DC, Burstein JL, Schwartz RB, Swienton RE, editors. *Medical response to terrorism: preparedness and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen E Jr., Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA. *Weapons of mass destruction events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities*. JAMA 2000; 283:242–249.

Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agents: toxicology and treatment. 2nd ed*. Chichester: John Wiley and Sons; 2007.

Pita R, Ishimatsu S, Robles R. *Actuación sanitaria en atentados terroristas con agentes químicos de guerra: más de diez años después de los atentados con sarín en Japón (1ª parte)*. Emergencias 2007; 19:323–336.

Pita R, Ishimatsu S, Robles R. *Actuación sanitaria en atentados terroristas con agentes químicos de guerra: más de diez años después de los atentados con sarín en Japón (2ª parte)*. Emergencias 2007; 19:337–346.

Romano JA Jr., Lukey BJ, Salem H, editors. *Chemical warfare agents: chemistry, pharmacology, toxicology, and therapeutics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2008.

Sidell FR. *Triage of chemical casualties*. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington DC: Office of the Surgeon General, 1997; 337-349.

Transport Canada, U.S. Department of Transportation, Secretaría de Comunicaciones y Transportes de México, Centro de Información Química para Emergencias de Argentina.

2012 Emergency response guidebook: a guidebook for first responders during the initial phase of a dangerous goods/hazardous materials transportation incident; 2012. Available at <http://www.tc.gc.ca/eng/canutec/guide-menu-227.htm>

Tuorinsky SD, Caneva DC, Sidell FR. *Triage of chemical casualties*. In: Tuorinsky SD, editor. *Medical aspects of chemical warfare*. Washington DC: Office of the Surgeon General, 2008; 511-525.

World Health Organization. *Initial clinical management of patients exposed to chemical weapons (Interim Guidance Document)*. Geneva: WHO Press; 2014.

Capítulo 3:

Vesicantes

3.1. Introducción

Los agentes vesicantes (“blister agents” en inglés) suelen emplearse con la finalidad de producir bajas pero también para forzar a las fuerzas enemigas a vestir equipo de protección. Con ello se reducen las capacidades del combatiente en vez de matarle, aunque una exposición grave a agentes vesicantes puede ser fatal. Por otra parte, este envenenamiento provocará el consumo de un gran volumen de recursos, lo que causará el colapso de las ramas especializadas del sistema de salud como, por ejemplo, las unidades de quemados. Los agentes vesicantes pueden espesarse con el fin de mejorar la persistencia y contaminar terrenos, buques, aeronaves, vehículos o equipos.

Entre los agentes vesicantes se encuentran la mostaza de azufre (H o HD, que se refiere a la mostaza destilada), la mostaza nitrogenada (HN) y los vesicantes arsenicales como la Lewisita (L), que también puede ser utilizada en una mezcla con H. También se incluyen en este grupo las oximas halogenadas, tales como la oxima de fosgeno (CX), cuyas propiedades y efectos son muy diferentes a las de los otros vesicantes que no se tratan con detalle en este capítulo.

Los vesicantes cuando entran en contacto con la piel o con cualquier otra parte de la superficie corporal producen ampollas y quemaduras. Tienen efecto sobre los ojos, las membranas mucosas, los pulmones, la piel y los órganos que participan en la producción de los componentes de la sangre (médula ósea y bazo). Dañan las vías respiratorias cuando se inhalan

y causan vómitos y diarrea cuando se ingieren. Los agentes vesicantes también pueden causar supresión de la médula ósea y tienen efectos sobre otras células germinales.



Figura 3.1: *Pintura clásica al óleo de 1918 de J.S. Sargent que representa el uso de gas mostaza en Ieper durante la Primera Guerra Mundial.*

3.2. Agentes de tipo mostaza

La mostaza de azufre fue utilizada de manera extensiva en la Primera Guerra Mundial (Figura 3.1) y, más recientemente, en la guerra entre Irán e Iraq (Figura 3.2). La protección contra estos agentes sólo puede lograrse mediante un sistema completo de protección. La máscara sólo protege contra los daños oculares y pulmonares, pero no proporciona protección suficiente contra los efectos sistémicos. Las lesiones cutáneas extensas, de curación lenta, y otros efectos constituyen una pesada carga para los servicios médicos.

El agente de este tipo más conocido es la mostaza de azufre. Fue sintetizada por primera vez en 1822, y sus propiedades vesicantes fueron descubiertas a mediados del siglo XIX. Fue utilizada por primera vez como agente químico de guerra en 1917, cerca de Ieper, Bélgica, de donde deriva su nombre francés yperite (en español “iperita”). La mostaza de azufre es sulfuro de bis(2-cloroetilo). También es conocido por el nombre “lost” en alemán. En Estados Unidos, el símbolo HD corresponde al producto destilado; esta abreviatura es la que se utilizará en esta sección.

En 1935 se descubrió que las propiedades vesicantes se mantienen cuando el átomo de azufre es sustituido por un átomo de nitrógeno. Así fue posible sintetizar las mostazas de nitrógeno con propiedades similares, de las cuales hay tres:

(1) Bis(2-cloroetil) etilamina, (HN1).

(2) Bis(2-cloroetil) metilamina, (HN2).

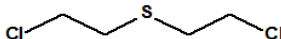
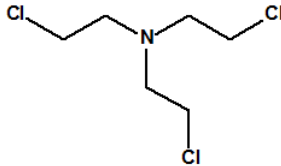
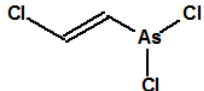
(3) Tris (2-cloroetil) amina, (HN3).

Todas las mostazas de nitrógeno arriba indicadas son agentes alquilantes y la HN2 fue introducida en 1935 como el primer agente quimioterapéutico. Desde un punto de vista militar, la HN3 es el representante principal del grupo de las mostazas de nitrógeno y la única que podría ser empleada en caso de guerra. Las mostazas de nitrógeno (HN) parecen ser menos tóxicas que la mostaza de azufre (HD).

3.2.1. Propiedades físicas y químicas

En la Tabla 3.1, se comparan las propiedades físicas y químicas de las mostazas.

Tabla 3.1: *Propiedades físicas y químicas de las mostazas*

Propiedad	Mostaza de azufre	Mostaza de nitrógeno	Lewisita
Aspecto	Líquido de incoloro a amarillo claro, que desprende vapores incoloros	Líquido de color oscuro, que desprende vapores incoloros	Líquido aceitoso y oscuro, que desprende vapores incoloros
Fórmula química	$C_4H_8Cl_2S$	$C_6H_{12}Cl_3N$	$C_2H_2AsCl_3$
Estructura			
Peso molecular	159,08	204,54	207,32
Densidad (g·cm ⁻³) (25°C)	1,27	1,24	1,88

Punto de fusión (°C)	14,45	-3,7	-1,2
Punto de ebullición (°C)	217,5	257,2	195,9
Densidad de los vapores	5,5	7,1	7,2
Presión de vapor (mm Hg) (25°C)	0,11	0,011	0,35
Volatilidad (mg·m ⁻³)	92 (0°C) 610 (20°C) 910 (25°C) 2860 (40°C)	13 (0°C) 76 (20°C) 121 (25°C) 390 (40°C)	330 (0°C) 2500 (20°C) 3900 (25°C) 12 000 (40°C)

3.2.2. Detección

Las mostazas pueden detectarse por diversos medios. Hay papeles colorimétricos de una y de tres coloraciones que permiten la detección del agente en forma líquida y están disponibles para uso individual. También existen dispositivos para la detección del peligro en forma de vapor y kits para el análisis en aguas. Para la verificación biomédica de la exposición a la mostaza, los laboratorios altamente especializados utilizan sofisticados métodos analíticos para determinar, entre otras cuestiones, el propio agente, sus metabolitos y sus aductos con proteínas.

3.2.3. Protección

La ropa ordinaria proporciona poca o ninguna protección contra los agentes vesicantes. El único método preventivo práctico es la protección física: se requiere máscara y filtro, traje de protección de nivel A, guantes y botas protectoras. Debido a la lenta absorción de la mostaza por muchos materiales, el equipo de protección debe cambiarse con regularidad. En la Segunda Guerra Mundial se desarrollaron cremas como barrera anti-gas. En algunos países de la OTAN se ha trabajado posteriormente para el desarrollo e implementación de cremas más eficaces para la de protección tópica. No hay ningún medicamento disponible que permita prevenir los efectos de la mostaza sobre la piel y las membranas mucosas.

3.2.4. Descontaminación

La exposición a la mostaza no siempre se nota de manera inmediata debido a su período de latencia en el que no se dan signos clínicos tras la exposición de la piel. Recientemente se ha introducido en varias fuerzas militares la loción para descontaminación reactiva de la piel (Reactive Skin Decontamination Lotion, RSDL) como un producto para eliminar o neutralizar en la piel los agentes químicos de guerra, micotoxinas T-2, y muchos productos químicos relacionados con los pesticidas. Ha obtenido la autorización de la agencia americana US Food and Drug Administration (FDA) y ha conseguido el marcado europeo CE y la autorización de la Australian Therapeutic Goods Association.

a) Descontaminación de los ojos y de las membranas mucosas

Generalmente, las sustancias utilizadas para la descontaminación cutánea son demasiado irritantes para ser utilizadas en las membranas mucosas y en los ojos. Los tejidos afectados deben enjuagarse inmediatamente con abundante cantidad de agua. Los ojos pueden enjuagarse con agua o, si está disponible, con solución isotónica de bicarbonato sódico (al 1,26%) o con suero fisiológico, solución salina de cloruro sódico (al 0,9%).

b) Descontaminación de la piel

A cada soldado/a se le dan los medios para descontaminación preliminar de la piel; que están basados en adsorción física o en una combinación de adsorción física y de inactivación química. La adsorción física se consigue mediante el uso de polvos adsorbentes. Los profesionales que se desplieguen en escenarios con agentes vesicantes deberían estar equipados con RSDL.

Si otros medios disponibles, pueden utilizarse grandes cantidades de agua para diluir y eliminar a cualquier resto de agente sobre la superficie de la piel. Sin embargo, téngase presente que esta dista mucho de ser la solución ideal y que con su aplicación puede que lo que se consiga sea solamente la dispersión del agente sobre la piel, si no se utiliza suficiente cantidad de agua.

3.2.5. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto no se conoce. No obstante, se sabe que en el fundamento de muchos de estos mecanismos está la capacidad de las mostazas de azufre y de nitrógeno de producir la alquilación de una extensa gama de moléculas biológicamente importantes. Las mostazas de azufre y de nitrógeno son agentes alquilantes bifuncionales y su enlace con el ADN produce un conjunto de efectos que se indican a continuación:

- (1) Debido a su relativa inestabilidad, se pueden liberar del ADN residuos de guanina N7-alquilados. Tras la replicación del ADN, los restantes sitios apurínicos no proporcionan una plantilla de información adecuada, lo que da lugar a la incorporación errónea de nucleótidos, hecho que puede originar mutaciones y la síntesis de proteínas no funcionales.
- (2) Cuando se han producido daños sobre el ADN, actúan los mecanismos de reparación celular, que no están exentos de errores. Por tanto, estos procesos también pueden dar lugar a la replicación errónea del ADN.
- (3) Por ejemplo, los entrecruzamientos y, en particular, los entrecruzamientos inter-cadenas entre dos guaninas pueden desempeñar un importante papel en la citotoxicidad de las mostazas de azufre y de nitrógeno. Inhiben el proceso de replicación del ADN

3.2.6. Toxicidad

Después de la exposición a las mostazas pueden diferenciarse tres niveles de acción biológica distintos: efectos citostáticos, efectos mutagénicos y efectos citotóxicos. No puede descartarse la posibilidad de que algunos efectos pudieran ser debidos a las reacciones con las membranas celulares o con enzimas críticos. Los efectos de las mostazas se asemejan en parte a los de las radiaciones ionizantes y, por ello, las mostazas se han denominado también compuestos radiomiméticos. Las células que presentan una proliferación activa resultan más afectadas; así

las células epidérmicas basales, el sistema hemopoyético y la mucosa protectora intestinal resultan ser particularmente vulnerables.

3.2.7. Signos y síntomas

a) Ojos

Los ojos son más susceptibles a la mostaza que el tracto respiratorio o la piel. Se pueden observar efectos leves en un intervalo de 1 hora aproximadamente tras la exposición al agente, en concentraciones apenas perceptibles olfativamente. Un período de latencia de 4 a 12 horas sigue a una exposición moderada, después de lo cual hay lagrimeo y una sensación de tener arena en los ojos. Las conjuntivas y los párpados se vuelven rojos y edematosos. La exposición grave irrita los ojos, transcurrido un periodo de 1 a 3 horas, y produce lesiones graves.

b) Piel

El sello distintivo de la exposición a la mostaza de azufre es su latencia, un período de varias horas después de la exposición en el que no se observan signos o síntomas. La duración de este período y la gravedad de las lesiones depende del nivel y tipo de exposición, de la temperatura ambiente y, probablemente, del individuo. Las altas temperaturas así como la piel ocluida, fina o delicada e hidratada se asocian con lesiones más graves y períodos de latencia más cortos para una dosis determinada. Algunas personas son notablemente más sensibles a la mostaza que otras. Las quemaduras pueden ser el resultado de la exposición al agente líquido o a sus vapores.



Figura 3.2: *a. y b.* Víctimas iraníes con ampollas grandes, llenas de líquido, la manifestación aguda característica de la exposición de la piel a la mostaza de azufre. *c.* Una quemadura grande de mostaza de azufre en un muslo, después de la ruptura de varias ampollas grandes y el desarrollo temprano de una infección superficial de las úlceras necróticas resultantes. *d.* Una quemadura de mostaza en el antebrazo, parcialmente curada, mostrando las típicas áreas de desepitelización rodeadas por zonas de hipo- e hiper-pigmentación.

La secuencia de cambios en la piel normalmente es la siguiente:

- (1) *Eritema (de 2 a 48 horas después de la exposición).* Este enrojecimiento superficial de la piel puede ser muy llamativo y recuerda a la fiebre escarlata. Puede producirse edema leve en la piel. El prurito es común y puede ser intenso. Esta secuencia es una reminiscencia de lo que se observa en las quemaduras de sol.
- (2) *Ampollamiento.* Al eritema le sigue el desarrollo de numerosas vesículas pequeñas que pueden unirse para formar ampollas más grandes. Las ampollas no son dolorosas, aunque pueden resultar incómodas y mostrarse tensas. Las ampollas en los puntos de

flexión — parte delantera de los codos y parte trasera de las rodillas pueden dificultar seriamente el movimiento. Las debidas a las mostazas son delicadas y pueden romperse fácilmente por el contacto con sábanas o vendas, o durante el transporte de víctimas. Pueden brotar nuevas ampollas de manera retardada, incluso a la segunda semana después de la exposición. El líquido interior de las ampollas no es vesicante y no produce ampollas secundarias.

- (3) *Quemadura profunda que conduce a la pérdida epidérmica completa.* Es especialmente probable en los párpados, el pene y el escroto, debido a que la epidermis en estos sitios es particularmente fina, húmeda por naturaleza y a menudo ocluida.

La regeneración de estos tejidos es muy lenta; lleva desde varias semanas a varios meses. Los tiempos son mucho más largos que los requeridos para la restauración de la piel destruida por otros medios físicos o por compuestos cáusticos. En el proceso de curación, el tejido cicatricial puede quedar como piel frágil fácilmente dañable por trauma, pero el pronóstico global de estas lesiones es mejor que el de las quemaduras térmicas comparables.

La alteración hemodinámica observada como consecuencia de estas lesiones es sensiblemente menor que en el caso de las quemaduras térmicas y, por lo tanto, el resultado global es mejor.

c) Tracto respiratorio

La mostaza ataca las mucosas de las vías respiratorias. Después de un período de latencia promedio de 4 a 8 horas (derivado de un rango de 2 a 48 horas que depende de la dosis), la mostaza irrita y congestiona las mucosas de la cavidad nasal y la garganta, así como el epitelio de la tráquea y de los grandes bronquios.

Los síntomas comienzan con rinorrea, dolor ardiente en la garganta y ronquera. Este dolor puede hacer que el paciente sea reacio a toser. Una tos seca da lugar a la expectoración abundante. Las secreciones y fragmentos de epitelio necrótico pueden obstruir las vías respiratorias; mediante auscultación pueden detectarse estertores o crepitaciones y entrada reducida de aire. Hay disnea manifiesta. Las vías respiratorias inferiores dañadas se infectan fácilmente, con predisposición a bronconeumonía transcurridas unas 48 horas.

d) Tracto gastrointestinal

La ingestión de agua o alimentos contaminados dará lugar a síntomas como náuseas, vómitos, dolor, diarrea y postración. Estos factores pueden hacer que las víctimas se muestren reacias a comer. Puede producirse shock hipovolémico por la pérdida de líquidos y electrolitos, si hay vómitos y diarrea prolongados.

e) Acción sistémica

Las mostazas que son sistémicamente absorbidas por cualquier vía, incluida la exposición grave de la piel, pueden provocar síntomas similares a los de la irradiación: cefalea, dolor gastrointestinal, náuseas, vómitos, leucopenia y anemia. El desarrollo de leucopenia grave o anemia aplásica compromete seriamente la supervivencia.

3.2.8. Tratamiento de las lesiones de mostazas

a) Profilaxis

No se dispone de tratamiento farmacológico alguno para la prevención de los efectos de la mostaza.

b) Terapia

No se dispone de terapia específica para el tratamiento de las lesiones de mostaza. El objetivo de la terapia es aliviar los síntomas, prevenir las infecciones y fomentar la curación.

c) Lesiones oculares

Los efectos oculares de la mostaza son muy dolorosos. El empleo de analgésicos locales puede aumentar el daño de la córnea y no se recomienda; deberían en consecuencia utilizarse analgésicos sistémicos (narcóticos) en los casos necesarios. La infección secundaria es una complicación grave y aumenta la cantidad de tejido cicatricial en la córnea.

Para prevenir la infección deberían utilizarse preparaciones antibacterianas apropiadas. Cuando la lesión es más grave (por ejemplo, ampollas en los párpados o blefaroespasma), la preparación antibacteriana debería aplicarse a intervalos más frecuentes. Los pacientes con lesiones corneales deben recibir midriáticos para evitar adherencias entre el iris y la córnea.

Las lesiones más graves causarán edema de los párpados, fotofobia y blefaroespasma como para obstruir la visión, lo que da lugar a gran alarma en los pacientes. Para disipar sus temores y mostrarles que no están ciegos puede forzarse ligeramente la apertura de los párpados.

d) Lesiones en el tracto respiratorio

Las lesiones leves de las vías respiratorias, con ronquera y dolor de garganta, generalmente no requieren tratamiento alguno. La tos puede aliviarse con codeína. La laringitis y la traqueítis pueden tratarse sintomáticamente con vapor o con inhalaciones de vapor frío estéril. Si se sospecha de lesiones más graves en las vías respiratorias, puede ser recomendable la hospitalización. Si se produce una neumonía bacteriana, debería aislarse el organismo específico y realizar un antibiograma, con el objetivo de realizar terapia antibiótica. En casos de gran exposición, puede ocurrir daño pulmonar difuso grave y los pacientes pueden necesitar ventilación asistida.

e) Lesiones en la piel

Antes de iniciar el tratamiento es importante asegurarse de que no quedan restos de contaminación. La piel se vuelve roja y pica intensamente. Este prurito puede disminuir mediante aplicación local de preparados que disminuyan esta sensación, como loción de calamina, preparaciones con corticoesteroides o crema de sulfadiazina de plata.

El eritema grave alrededor de los genitales puede ser bastante doloroso, y puede presentarse supuración y maceración. A menudo es conveniente dejar expuesta la zona, teniendo cuidado evitar que ocurra una infección secundaria del tejido. La infección es la complicación más importante en la curación de las quemaduras por mostazas.

No existe consenso sobre la necesidad de levantar las ampollas o sobre la forma óptima de tratamiento (abierta o cubierta, seca o húmeda). Una vez que las ampollas se han roto, lo mejor es eliminar sus cubiertas desiguales y cubrir con apósitos estériles, tan pronto como sea posible. La inspección rutinaria de las heridas ayuda en la detección temprana de cualquier infección bacteriana complicada y en el establecimiento de la terapia apropiada contra la misma. Deben administrarse analgésicos según sea preciso. Puede resultar necesario injerto de piel para conseguir un pronto cerramiento de la lesión de la quemadura, lo que ha demostrado un buen resultado cosmético.

En una revisión reciente sobre víctimas del conflicto entre Irán e Iraq, parecía que el proceso de cicatrización y el resultado final eran más dependientes de la severidad de la lesión inicial que del tratamiento aplicado.

f) Efectos sistémicos

Todos los esfuerzos deben ir encaminados a mantener el estado metabólico adecuado y reemplazar la pérdida de líquidos y electrolitos. La infección debe tratarse rápida y vigorosamente. Puede resultar recomendable el uso de factores estimulantes de colonias para acortar la duración de la leucopenia.

3.2.9. Triage

Los pacientes que llegan directamente del escenario de exposición potencial (entre 30 y 60 minutos) raramente mostrarán signos o síntomas. Como regla general básica, cuanto más pronto se produzcan los síntomas tras la exposición, más probable es que el paciente haya sido objeto de exposición grave y, en ausencia de descontaminación inmediata, más probable es que progresen las lesiones y se vuelvan graves.

A continuación se dan directrices para la priorización del tratamiento de las bajas, basándose en la presencia de signos y síntomas.

Inmediata

Las víctimas de la mostaza, especialmente en los casos que hay efectos sobre los ojos, se clasifican frecuentemente como inmediatas con fines de descontaminación. La descontaminación inmediata dentro de los 2 minutos que siguen a la exposición es una medida primaria de importancia que reducirá la severidad de los signos y síntomas que de aparición posterior y disminuirá el daño sobre los tejidos. Las víctimas con quemaduras por mostaza que superen el 50% de la superficie del cuerpo o quemaduras con menor grado de extensión pero que se presenten conjuntamente con mínima afectación pulmonar tienen pronóstico reservado y pueden requerir cuidados intensivos durante semanas o meses, potencialmente en un ambiente aséptico.

Diferida

La mayoría de las víctimas por mostaza se clasifican normalmente como diferidas para atención médica.

Mínima

Estas víctimas tienen una lesión muy pequeña (<5% de la superficie corporal en un área no crítica y/o síntomas menores en los ojos o en las vías respiratorias).

Expectante

Transcurridas menos de 4 horas después de la exposición, las víctimas con quemaduras en el 50% o más de la superficie corporal derivadas de la exposición a la mostaza y/o signos de deficiencia respiratoria (disnea) deberían clasificarse como expectantes, particularmente en ausencia de intervención médica de cuidados intensivos.

3.2.10. Curso y pronóstico

La gran mayoría de las bajas por mostaza sobreviven. La resolución de problemas específicos puede ser difícil de predecir, por lo que lo que se indica a continuación puede servir como guía

general:

- (1) *Lesiones oculares*: la mayoría se resuelven dentro de los 14 días después de la exposición.
- (2) *Lesiones de la piel*: las lesiones profundas de la piel pueden necesitar para su curación hasta 60 días. Las lesiones superficiales curan entre los 14 y 21 días.
- (3) *Lesiones del tracto respiratorio superior*: es muy difícil definir el tiempo necesario para una recuperación completa. En el conflicto entre Irán e Iraq fueron dados de alta pacientes cuando todavía tenían tos y se quejaban de sufrir expectoración. Las pruebas de función pulmonar en pacientes con lesiones que únicamente afectaban a vías respiratorias altas eran normales al ser dados de alta. Los pacientes con daño parenquimal mostraron a menudo un patrón anormal en la prueba de función pulmonar.

3.2.11. Efectos a largo plazo de la intoxicación por mostaza de azufre

Los efectos a largo plazo del envenenamiento por mostaza de azufre pueden dividirse en tres grupos:

- (1) El personal expuesto a las mostazas puede sufrir manifestaciones psicológicas prolongadas que incluyen trastorno por estrés postraumático (TEPT), depresión crónica, pérdida de la libido y ansiedad.
- (2) Los efectos locales de la exposición a la mostaza de azufre pueden consistir en:
 - Discapacidad visual aunque la ceguera permanente es extremadamente rara.
 - Cicatrices en la piel.
 - Enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, incluyendo bronquitis crónica, enfisema y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

- Estenosis bronquial.
- Estenosis gastrointestinal con dispepsia después de la ingestión del agente.
- Mayor sensibilidad a la mostaza.

(3) La mostaza de azufre es un conocido carcinógeno. Un estudio en soldados americanos expuestos durante la Primera Guerra Mundial a la mostaza de azufre reveló un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón (y bronquitis crónica) en comparación con soldados que habían sufrido otras lesiones. Un estudio en trabajadores británicos involucrados en la producción de mostaza de azufre durante la Segunda Guerra Mundial no reveló aumento alguno en las muertes por cáncer entre los fallecidos desde 1945, pero sí mostró un aumento en la prevalencia del carcinoma laríngeo entre los seguían vivos.

Aunque no existe tratamiento específico para las complicaciones a largo plazo debidas al envenenamiento por mostaza de azufre, sigue siendo esencial una adecuada gestión clínica de las complicaciones en el sistema respiratorio, piel y ojos.

Las complicaciones respiratorias suelen variar de un paciente a otro debido al efecto de confusión que aportan factores como el estado general de salud y enfermedades preexistentes, así como factores externos como la duración y frecuencia de la exposición inicial, emergente y seguimiento médico, co-exposiciones y el hecho de fumar. Por tanto, las decisiones relativas a la gestión médica de las complicaciones deben abordarse caso por caso.

En el tratamiento y control de las afecciones pulmonares crónicas debidas a la mostaza de azufre resulta efectiva la N-acetil cisteína (NAC), como agente mucolítico y antioxidante. La NAC ha demostrado que con ella se obtienen mejores resultados en las pruebas de función pulmonar (PFT), se reduce la incidencia de exacerbaciones e infecciones bronquiales, mejorando la calidad de vida general de estos pacientes. Los broncodilatadores inhalados como el salbutamol y los corticosteroides inhalados como la beclometasona y la fluticasona son necesarios para el tratamiento de los patrones obstructores y restrictivos de la enfermedad pulmonar crónica. Los antibióticos macrólidos como la claritromicina y la azitromicina son

eficaces en la reducción de la sobreproducción inducida por la mostaza de citokinas y mediadores pro-inflamatorios, así como en la mejora de las funciones quimiotácticas y fagocíticas degeneradas de los monocitos.

Los emolientes locales y los antihistamínicos sistémicos pueden mejorar la sequedad de la piel y reducir el prurito. Además, los corticosteroides tópicos son actualmente los medicamentos más administrados para las lesiones crónicas de la piel y el prurito originado por envenenamiento con mostaza.

En los casos de queratitis crónica, dependiendo de la gravedad, debería considerarse la aplicación de: lágrimas artificiales sin conservantes, lentes de contacto terapéuticas, fármacos inmunosupresores como la azatioprina, oclusión puntual temporal o permanente, así como blefarorrafia, tarsorrafia y otros tratamientos quirúrgicos especializados. Puede utilizarse un tratamiento limitado con esteroides tópicos para controlar episodios recurrentes de inflamación superficial, queratitis o inflamación limbal. En casos complicados de lesiones oculares crónicas es necesario acudir a consulta oftalmológica.

3.3. Vesicantes arsenicales (Lewisita)

Las arsinas que poseen el grupo AsCl_2 están dotadas de propiedades vesicantes. De ellas, la lewisita es la más característica y la mejor conocida. Inicialmente, las preparaciones contenían cantidades considerables de impurezas, pero al final de la Primera Guerra Mundial fueron purificadas en los Estados Unidos (pero no utilizadas en combate). La lewisita es la 2-clorovinil-dicloroarsina, ClCH=CHAsCl_2 .

3.3.1. Detección

La detección de la lewisita se ve facilitada por el hecho de que forma productos coloreados con muchos reactivos. Existen tubos colorimétricos de DrägerTM que reaccionan con los compuestos orgánicos de arsénico. Existen detectores disponibles para su utilización en campo.

3.3.2. Protección

La ropa normal ofrece poca o ninguna protección contra la lewisita. Se requiere, por tanto, máscara, traje de protección personal de nivel A, y guantes y botas de protección.

3.3.3. Descontaminación

El procedimiento de descontaminación es el mismo que para la mostaza.

3.3.4. Signos y síntomas

a) Ojos

Los vesicantes arsenicales líquidos causan daños graves en los ojos. Se siente dolor y blefaroespismo al contacto, de modo instantáneo. A continuación, con carácter rápido, se produce edema de la conjuntiva y de los párpados y el ojo se cierra en menos de una hora. En ese momento, generalmente, ya es evidente la inflamación del iris. Transcurridas unas horas, el edema de los párpados comienza a remitir, pero la córnea desarrolla opacidad difusa y aumenta la iritis.

Los vesicantes arsenicales líquidos producen instantáneamente, en el punto de contacto, una cicatrización gris de la córnea, como una quemadura de ácido. Como resultado de una exposición muy grande puede aparecer necrosis y separación de las conjuntivas bulbar y palpebral. Todos los ojos lesionados son susceptibles a la infección secundaria. La conjuntivitis leve debida a vesicantes arsenicales cura en pocos días, sin tratamiento específico. La exposición grave puede causar lesiones permanentes o ceguera.

b) Piel

Los vesicantes arsenicales líquidos producen en la piel lesiones más graves que la mostaza líquida. Se produce una lesión en todo el espesor de la piel y las quemaduras pueden penetrar en los tejidos conjuntivo y muscular, causando mayores daños al tejido vascular y una reacción inflamatoria más grave que en las quemaduras con mostaza. En las quemaduras grandes y profundas producidas por vesicantes arsenicales, puede haber considerable necrosis del tejido y gangrena.

c) Tracto respiratorio

Los vapores de los vesicantes arsenicales son tan irritantes para las vías respiratorias que las víctimas conscientes inmediatamente intentan escapar, o ponerse una máscara, para evitar los vapores. Las lesiones respiratorias son similares a las producidas por la mostaza, excepto que en los casos más graves, al edema pulmonar puede acompañarle un derrame pleural.

d) Efectos sistémicos

Los vesicantes arsenicales líquidos sobre la piel y los vapores inhalados se absorben sistémicamente y pueden causar un envenenamiento sistémico. Una manifestación de esto es un cambio en la permeabilidad capilar; puede haber pérdida suficiente de líquido desde el torrente sanguíneo que produzca hemoconcentración, shock y muerte.

3.4. Tratamiento de las lesiones por lewisita

Un antídoto para la lewisita es el dimercaprol (2,3-dimercapto-propanol, $\text{CH}_2\text{SH}-\text{CHSH}-\text{CH}_2\text{OH}$). Se conoce como British Anti-Lewisita (BAL). El BAL no es utilizado por todas las naciones de la OTAN. Un análogo del dimercaprol, soluble de agua, es el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS, Dimaval®), que está autorizado y se emplea en clínica como un agente quelante en el envenenamiento con metales pesados. El DMPS se recomienda como primera línea de terapia sistémica en el envenenamiento por lewisita.

a) Ojos

La pomada de dimercaprol para los ojos puede disminuir los efectos, si se aplica en el plazo de 2 a 5 minutos tras la exposición. En los casos graves, puede ser necesario el empleo sistémico de morfina para controlar el dolor.

b) Piel

La pomada de BAL puede aplicarse sobre la piel expuesta a la lewisita antes de que la propia vesicación haya comenzado, pero la aplicación después de la vesicación también tiene sus beneficios. La pomada de BAL se extiende sobre la piel en forma de fina película que se mantenga in situ durante al menos 5 minutos. En ocasiones, la pomada de BAL causa escozor, picazón o ronchas urticariales. Estos efectos duran más o menos una hora y no deben causar alarma. Puede presentarse una dermatitis leve si la pomada de BAL se aplica con frecuencia en la misma zona de la piel (este hecho impide su empleo como pomada protectora). El dimercaprol es químicamente incompatible con la sulfadiazina de plata y por tanto no deben utilizarse conjuntamente.

El tratamiento del eritema, de las ampollas y de las áreas denudadas es idéntico al de las lesiones similares producidas por mostaza. Una quemadura grave, de espesor total, que afecte una gran superficie, es similar a una lesión térmica y debe ser tratada con reposición intravenosa de líquidos para evitar choque hipovolémico.

c) Tratamiento de los efectos sistémicos

A continuación se dan algunas indicaciones para el tratamiento sistémico con BAL:

- (1) Tos con disnea y esputo espumoso, que puede ser sanguinolento, y otros signos de edema pulmonar.
- (2) Quemadura de la piel del tamaño de la palma de la mano o mayor, causada por un agente vesicante arsenical líquido cuya descontaminación no se llevó a cabo dentro de los primeros 15 minutos.

- (3) Piel contaminada por vesicante arsenical líquido que cubre un 5% o más de la superficie corporal, con daño inmediato y evidente en la piel (decoloración a gris o a blanco pálido), o con eritema que se desarrolla sobre la zona en menos de 30 minutos.

La dosificación sistémica de ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS) o de ácido meso-dimercaptosuccínico (DMSA) tiene que ajustarse cuidadosamente a la gravedad del envenenamiento. Para el envenenamiento grave en adultos el régimen sugerido es:

- (1) Día 1: 1 ampolla de DMPS i.v. cada 3 ó 4 horas (de 1,5 a 2,0 g de DMPS por día)
- (2) Día 2: 1 ampolla de DMPS i.v. cada 4 ó 6 horas (de 1,0 a 1,5 g de DMPS por día)
- (3) Día 3: 1 ampolla de DMPS i.v./i.m. cada 6 u 8 horas (de 0,75 a 1,0 g de DMPS por día)
- (4) Día 4: 1 ampolla de DMPS i.v./i.m. cada 8 ó 12 horas (de 0,5 a 0,75 g de DMPS por día)

En los días siguientes, de acuerdo a la condición clínica, se administran de 1 a 3 ampollas por día o se cambia a administración oral.

Es importante el mantenimiento del estado metabólico y la reposición de líquidos y electrolitos, particularmente en el caso de shock hipovolémico, complicación de la exposición grave. Los efectos específicos hematológicos, hepáticos y renales que surgen de la intoxicación sistémica por compuestos arsenicales como la lewisita pueden requerir un tratamiento médico especializado y posiblemente intensivo.

3.4.1. Curso y pronóstico

Se desconocen los efectos a largo plazo de la exposición a la lewisita. Las quemaduras graves son suficientes para causar shock y envenenamiento sistémico y amenazan la supervivencia. Incluso si el paciente sobrevive a los efectos agudos, su pronóstico será reservado durante varias semanas.

3.5 Lecturas complementarias

Willems JL. *Clinical management of mustard gas casualties*. Annales Medicinæ Militaris Belgicae 1989; 3:1–61.

Maynard RL. Mustard gas. In: Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agent: toxicology and treatment*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.

Rice P. *Sulphur mustard injuries of the skin pathophysiology and management*. Toxicological Reviews 2003; 22:111–118.

Mellor SG, Rice P, Cooper GJ. *Vesicant burns*. British Journal of Plastic Surgery 1991; 44:434–437. Available at: [http://www.jprasurg.com/article/0007-1226\(91\)90202-U/pdf](http://www.jprasurg.com/article/0007-1226(91)90202-U/pdf)

Balali-Mood M, Hefazi M. *The pharmacology, toxicology and medical treatment of sulphur mustard poisoning*. Fundamental and Clinical Pharmacology 2005; 19(3):297–315.

Capítulo 4:

Agentes nerviosos

"... Los ojos y la cabeza empezaban a doler,... al lado del charco se sentó un anciano inmóvil, se estaba muriendo,... en el andén, varias docenas de personas se habían desmayado o estaban de rodillas incapaces de sostenerse en pie,... un hombre se revolcaba sobre el piso como un pez fuera del agua,... otros iban tambaleándose por las escaleras..."

Varios minutos después había aparecido en el suelo un charco de agua aceitosa con un olor molesto, a los viajeros les entró el pánico y huyeron del metro de Tokio. Time, 3 de abril de 1995.

El término "agente nervioso" se utiliza para referirse a los compuestos organofosforados (OP) que son altamente tóxicos en pequeñas dosis. Es una alusión al modo de acción de estas sustancias, que consiste esencialmente de una interrupción de la transmisión del impulso nervioso.

4.1. Propiedades físicas y químicas

Actualmente, hay dos familias de agentes nerviosos de relevancia para fines militares: los agentes de la serie G, que son ésteres alquílicos del ácido metilfosfonofluorídico o del ácido dialquilfosforamidocianídico, y los agentes de la serie V, que son ésteres alquílicos del ácido S-dialquilaminoetil metilfosfonotiólico. En teoría, estas dos familias incluyen varios cientos de

diversas sustancias químicas. En la tabla 4.1 se indican los nombres químicos y los nombres comunes de algunos de los agentes de G y V que se utilizan como armas.

Tabla 4.1: Agentes de las series G y V

Sustancia química	Nombre común
N,N-dimetilfosforamidocianidato de O-etilo	Tabún, GA
Metilfosfonofluoridato de O-isopropilo	Sarín, GB
Metilfosfonofluoridato de O-(1,2,2-trimetilpropilo)	Somán, GD
Metilfosfonofluoridato de O-ciclohexilo	Ciclohexil sarín, GF
S-[2-(diisopropilamino)etil]metilfosfonotiolato de O-etilo	VX

A temperatura ambiente los agentes nerviosos son habitualmente líquidos inodoros, incoloros o de color amarillo-pardo. Son solubles en agua y se hidrolizan en disoluciones acuosas. Entre pH 4 y 7, la hidrólisis tiene lugar con una velocidad muy lenta mientras que, en soluciones fuertemente alcalinas, los agentes G se degradan muy rápidamente. La solubilidad en agua del VX es del 1 al 5%, a temperatura ambiente. El VX es más resistente a la hidrólisis que el sarín, particularmente en disolución alcalina.

Tabla 4.2: Propiedades físicas de los agentes de las series G y V.

Agente	Punto de fusión °C	Punto de ebullición °C	Densidad de los vapores (comparada con la del aire)	Presión de vapor, mm Hg a 20°C
Tabún	-49	246	5,6	0,036
Sarín	-56	147	4,86	2,10
Somán	-80	167	6,3	0,27
VX	-20	300	9,2	0,00044

El tabún, el sarín y el somán son sustancias lipófilas, bastante volátiles, mientras que somán espesado y el VX pueden ser relativamente persistentes en el medio ambiente, dependiendo de la temperatura. Debido a su persistencia, el VX representa un serio peligro.

Por sus características, los agentes G están diseñados principalmente para actuar por inhalación, mientras que los agentes V actúan fundamentalmente por contacto, penetrando a través de la piel. Sin embargo, los agentes V pueden ser absorbidos a través de cualquier capa de células epiteliales, el tracto respiratorio y el gastrointestinal, así como la conjuntiva. La ruta a través del cual la absorción es más rápida y completa es el tracto respiratorio. Los agentes de la serie V aerosolizados podrían atravesar los tejidos semipermeables utilizados en la protección personal.

Los trajes militares de protección, semipermeables, que contienen carbón activo, y una máscara de gas completa con un filtro apropiado protegen substancialmente contra los agentes nerviosos. La mayoría de los ejércitos han desarrollado procedimientos eficaces de descontaminación de la piel, del equipo y del material utilizando sustancias químicas activas neutralizantes como las soluciones de cloramina o adsorbentes neutros en polvo, como la tierra de Fuller.

4.2. Propiedades toxicológicas y mecanismo de toxicidad

Los agentes nerviosos son, desde el punto de vista químico y toxicológico, similares a muchos de los insecticidas organofosforados (OP) comerciales. La fosforilación de un grupo hidroxilo de la serina en el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa, supone la inactivación del enzima. Esto conduce a la acumulación de acetilcolina en los receptores muscarínicos y nicotínicos de los órganos efectores y provoca el incremento y prolongación de los efectos colinérgicos así como el bloqueo de la despolarización en los músculos.

La desfosforilación espontánea del enzima se produce lentamente y no influye en los síntomas clínicos. En algunos casos, sobre todo en la intoxicación con somán, debe tenerse en cuenta el envejecimiento de la acetilcolinesterasa que supone una desalquilación irreversible del complejo enzima-OP. La restauración de la actividad sin tratamiento terapéutico depende de la síntesis de nueva acetilcolinesterasa.

4.3. Manifestaciones clínicas de la exposición

Los signos y síntomas de la intoxicación por agentes nerviosos son el resultado de un aumento de la estimulación de los ganglios simpáticos y parasimpáticos y de los órganos efectores, mayor estimulación seguida de bloqueo en la despolarización de la placa neuromuscular y de estimulación del sistema colinérgico en el sistema nervioso central, seguido de depresión. En la fase temprana de la intoxicación, pueden presentarse síntomas simpáticos antes que los síntomas parasimpáticos dominen la crisis colinérgica.

Tabla 4.3: *Signos y síntomas de la intoxicación con agentes nerviosos **

Receptor	Objetivo	Signos y síntomas
Muscarínico	Glándulas:	
	Mucosa conjuntival	Hiperemia
	Mucosa nasal	Rinorrea, hiperemia
	Mucosa bronquial	Broncorrea, broncoconstricción, disnea
	Sudoríparas	Sudoración
	Lagrimales	Lagrimo
	Salivales	Salivación
	Musculatura lisa	
	Iris	Miosis, visión disminuida
	Músculo ciliar	Fallo de acomodación, visión borrosa, dolor de cabeza frontal
	Intestinos	Náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea
	Vejiga	Micción frecuente, involuntaria
	Corazón	Bradicardia, trastornos en el ritmo cardíaco
Nicotínico	Ganglios autónomos	Palidez, taquicardia, hipertensión
	Músculo esquelético	Espasmos musculares, fasciculaciones, debilidad, parálisis
Central	Sistema nervioso central	Vértigo, ansiedad, inquietud, dolor de cabeza, temblor, confusión, falta de concentración, sueño excesivo, convulsiones, inconsciencia, depresión respiratoria

* *Ligeramente modificado a partir de Grob, 1963 y Marrs et al., 1996.*

El tiempo que transcurre hasta la aparición de los signos y síntomas varía con el grado y la ruta de absorción, así como con el agente nervioso. Puede presentarse una superposición de signos y síntomas y es posible un agravamiento en el transcurso de la intoxicación.

La exposición leve o moderada al vapor del agente nervioso puede ocasionar efectos locales tales como miosis, visión borrosa e hipersecreciones. Pueden aparecer broncoconstricción y dificultad respiratoria antes del desarrollo de síntomas pronunciados que involucren al tracto gastrointestinal.

La exposición dérmica al agente neurotóxico líquido, en grado pequeño o moderado, produce un aumento de la sudoración y fasciculaciones musculares en el lugar de contacto; las náuseas, los vómitos, la diarrea y la debilidad generalizada pueden ser más acentuadas. Para los agentes de tipo V debe tenerse en cuenta un retardo de varias horas en lo que respecta a los síntomas.

Las exposiciones a grandes dosis rápidamente producen pérdida de consciencia, convulsiones, parálisis muscular flácida y fallo respiratorio y circulatorio. La exposición a varias veces la concentración letal en forma de vapor de un agente nervioso sería probablemente fatal en cuestión de minutos hasta la media hora. La muerte casi instantánea se ha observado en lo que fue probablemente un ataque con sarín contra la ciudad de Halabja, durante la guerra Irán-Iraq en 1988. Concentraciones letales de vapor habrían provocado la muerte al cabo de una o varias horas de la exposición. En un caso de asesinato donde se aplicó VX sobre la piel, la víctima no falleció hasta transcurridas varias horas.

Finalizada la exposición, los pacientes pueden no desarrollar el cuadro clínico completo y recuperarse poco a poco. Los efectos del sarín finalizan después de un periodo entre varias horas y varios días, en función de la severidad de la exposición.

La inhibición de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa en sangre proporciona un marcador biológico del envenenamiento. Existen en el mercado kits comerciales para los ensayos preclínicos de ambas enzimas y se recomienda que vayan incluidos dentro del equipamiento de los equipos médicos de defensa química. Por otra parte, parece razonable la

determinación individual de los valores normales de la acetilcolinesterasa eritrocitaria, antes de un despliegue, con vistas a facilitar la evaluación de la exposición a dosis bajas. Sin embargo, las pruebas no deben retrasar tratamiento antidótico.

4.4. Triage

La variedad de cuadros clínicos observados después de la exposición a sarín de Tokio (ver el inicio de este capítulo) indican que una clasificación de la gravedad desarrollada para el caso de intoxicación aguda con insecticidas organofosforados puede ser también aplicable para las víctimas de agentes nerviosos. Debido a diferencias en la eliminación del cuerpo, dependiente de la dosis, los síntomas y signos clínicos pueden evolucionar más rápidamente en el caso de los agentes nerviosos que en los de envenenamiento con insecticida.

El establecimiento de prioridades de tratamiento, basado en la clasificación de la gravedad, se convierte en un factor importante en situaciones con un gran número de víctimas y recursos limitados.

A continuación se indican directrices para la priorización de víctimas de agentes nerviosos basadas en los signos y síntomas que se presentan:

Inmediata

- Un paciente que presenta graves signos y síntomas multisistémicos, que se encuentra consciente pero es incapaz de caminar, o bien que está inconsciente pero que presenta una circulación adecuada se clasifica como baja *inmediata*.

Diferida

- Un paciente que se recupera de una exposición grave o terapia con antídoto que presenta una secreción disminuida y cuya respiración ha mejorado pero no es capaz de andar, se clasifica como baja *diferida*.

Mínima

- Un paciente que presenta signos y síntomas limitados, que está consciente y puede andar se clasifica como baja *mínima*.

Expectante

- Un paciente en estado inconsciente signos y síntomas graves y en diversos sistemas, convulsiones y falta de circulación y respiración se clasifica como baja *expectante*. Sólo si se dispone de recursos de tratamiento adecuado, tal paciente puede clasificarse como baja *inmediata*.

4.5. Gestión pre-hospitalaria

De la máxima importancia es que las fuerzas de rescate y el personal sanitario se protejan a sí mismos contra la contaminación y que las víctimas sean apartadas del foco de contaminación y sean sometidas a descontaminación (véase el capítulo 2).

La terapia, basada en la inyección de un fármaco anticolinérgico, un anticonvulsivante, y una oxima, debería comenzar lo antes posible. Un esquema de dosificación factible incluye un único autoinyector ComboPen® (que contiene atropina y una oxima) seguido, si los síntomas persisten a los 10 minutos, de un único autoinyector AtroPen® (que contiene atropina). Si los síntomas se mantienen durante otros 10 minutos adicionales, se puede administrar un segundo autoinyector AtroPen®.

Hasta que haya sido evacuado y descontaminado el paciente, el tratamiento puede requerir equipo especial, y sistemas de administración de fármacos por vía intramuscular. Si la respiración está gravemente deteriorada, la muerte puede ocurrir en cuestión de minutos, a menos que se inicie inmediatamente, y se mantenga hasta que se reanude la respiración espontánea, un método eficaz de respiración artificial (teniendo en cuenta una alta resistencia inicial en las vías respiratorias y un posible peligro de vapor procedente del entorno contaminado). Las contramedidas médicas como la intubación o los líquidos por vía

intravenosa en una zona caliente suponen un riesgo adicional de contaminación y deberían minimizarse en lo posible.

4.6. Descontaminación

La descontaminación debería realizarse lo más pronto posible. Para la descontaminación inmediata puntual debería utilizarse RSDL (loción reactiva para descontaminación de la piel) u otros descontaminantes. En cualquier caso, antes de la admisión en un hospital, debería retirarse y desecharse toda la ropa, descontaminarse la piel expuesta para evitar la contaminación cruzada del personal sanitario. Si no hay lociones o disoluciones para la descontaminación, se recomienda usar abundante agua y jabón. Los ojos se deben enjuagar con suero fisiológico si hay disponibilidad y, si no, con agua del grifo.

4.7. Gestión hospitalaria

4.7.1. Fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos constituyen una primera opción de tratamiento farmacológico sintomático. El sulfato de atropina, un agente antimuscarínico, bloquea los síntomas parasimpáticos muscarínicos (véase la tabla 4.3). Después de una dosis (inicial) de 2 mg, intramuscular o intravenosa, se han propuesto varias pautas de dosificación en adultos y especialmente en niños. En los niños, la dosificación no ha sido bien estudiada. La dosis de atropina requerida se basa en la gravedad de la intoxicación y en la respuesta del paciente. En la intoxicación leve por compuestos organofosforados se podría empezar con 2 mg de atropina, en intoxicación moderada con 5 mg y en la grave con 10 mg, para continuar hasta lograr sequedad de secreción (atropinización de leve a moderada), que es el objetivo del tratamiento con atropina. En la tabla 4.4 se muestra un ejemplo para una intoxicación, leve o moderada, por compuestos organofosforados.

Tabla 4.4: Pauta de dosificación propuesta para la terapia con sulfato de atropina en caso de intoxicación leve o moderada por compuestos organofosforados, en pacientes adultos y pediátricos

	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento hasta atropinización completa
Adultos	2 mg	0,5 – 2 mg/h
	2 mg	Doblando la dosis cada 5 minutos (2, 4, 8, 16, 32 mg)
Niños	0,01–0,03 mg/kg 0,1 mg/kg	
7-18 kg	0,5 mg	Doblando (o triplicando) la dosis cada 5 minutos
19-40 kg	1 mg	Doblando (o triplicando) la dosis cada 5 minutos

Debe llevarse a cabo en el paciente individual una valoración de atropina en base a efectos más relevantes para obtener un resultado favorable, esto es, la disminución de la constricción bronquial y de las secreciones valoradas por una menor disnea con ausencia de estertores en la auscultación, y una gasometría arterial. Los cambios del ritmo cardíaco son menos importantes pero más fáciles de seguir, y debería mantenerse una taquicardia suave de 80 pulsaciones o más por minuto.

En caso de sobredosis, la atropina puede causar retención urinaria, interrupción de la peristalsis, alucinaciones, ataxia, taquicardia, sequedad de boca y dilatación de las pupilas.

4.7.2. Oximas

Las oximas, que son reactivadores de la acetilcolinesterasa, constituyen una terapia causal. En la intoxicación con pesticidas organofosforados, la mayor parte de la experiencia clínica se ha obtenido con cloruro de pralidoxima (2-PAM Cl, Protopam chloride ®), metanosulfonato de pralidoxima (P2S) o metilsulfato de pralidoxima (Contrathion®), y cloruro de obidoxima (Toxogonin ®). Más recientemente, en algunos países se ha introducido el tratamiento clínico con HI-6 (cloruro de asoxima).

Estos agentes alivian el importante síntoma del bloqueo esquelético neuromuscular y los síntomas periféricos parasimpáticos, pero penetran poco en el sistema nervioso central.

Se dispone de muy poca experiencia clínica en el tratamiento de la intoxicación con agentes nerviosos en humanos. Para ser eficaz, especialmente en el caso del envenenamiento con somán, las oximas deberían administrarse muy poco después del momento de la exposición, ya que el envejecimiento del complejo enzima-organofosforado con el tiempo se bloquea de manera irreversible.

Las oximas deberían administrarse con una dosis inicial a la que sigue una dosis de mantenimiento. No obstante, debe tenerse en cuenta la situación de la autorización de las oximas en los diferentes países. En lo que respecta a la atropina, se han propuesto varias pautas de dosificación. Las diferencias entre ellas son debidas a la distinta opinión en cuanto a la concentración de oxima en plasma a conseguir, es decir, la concentración terapéutica. La tabla 4.4, establece un posible esquema de dosificación para una persona adulta, que puede utilizarse como guía.

Al igual que sucede con la atropina, la dosificación de oximas en niños no ha sido bien estudiada. Se han propuesto una dosis que va desde un tercio a dos tercios de la dosis empleada en adultos.

Tabla 4.5: *Dosis iniciales y velocidades de infusión en la administración de oxima para obtener las correspondientes concentraciones plasmáticas deseadas* * (Eyer, 2003)

Oxima	Concentraciones plasmáticas deseadas en mg/L**	Dosis inicial en mg para una persona adulta	Dosis diaria en mg para una persona adulta
Pralidoxima	14	1000	12 000
Obidoxima	4	250	750
HI-6	10	500	2000

* Eyer, 2003

*** En base a consideraciones teóricas para lograr una reactivación suficiente. Los datos de seguridad para una concentración alta de pralidoxima son escasos, mientras que el esquema de dosificación de la obidoxima está aprobado clínicamente y se encuentran disponibles sus datos de seguridad.*

La terapia debería controlarse mediante la determinación del estado de la colinesterasa: (1) actividad de la acetilcolinesterasa, (2) actividad de la butirilcolinesterasa, (3) capacidad de reactivación de la acetilcolinesterasa eritrocitaria con oxima y (4) actividad inhibitoria del plasma con respecto al ensayo de acetilcolinesterasa. En el mercado está disponible un kit para la determinación de estos parámetros. Esta herramienta evita errores terapéuticos tales como dar por terminada la terapia antes de tiempo, lo que podría provocar un reinicio de la crisis colinérgica, o prolongar la aplicación de oxima de manera innecesaria.

4.7.3. Anticonvulsivantes

Además de atropina, se debería administrar un anticonvulsivante de acción central. Las oximas atraviesan mal la barrera hematoencefálica. Para proteger el sistema nervioso central de la excitación colinérgica, se debería administrar diazepam por vía intravenosa, en dosis 10 mg, repetidas a intervalos de 15 minutos hasta la desaparición de las convulsiones, para minimizar así las secuelas neurológicas. Pueden ser necesarias dosis de más de 40 mg para detener la sobreexcitación. Las alternativas son pentobarbital, fenitoína y lorazepam o valproato de sodio. Está investigándose el posible empleo de levetiracetam y de otros antiepilépticos.

4.7.4. Gestión clínica global

En el hospital, en función de la sintomatología y condición clínica general del paciente, debería continuarse la ventilación artificial, el tratamiento antidótico y el tratamiento general de soporte.

4.7.5. Pretratamiento

Para proteger contra el envejecimiento rápido del complejo enzima-organofosforado, sobre todo en el caso de intoxicación por somán y tabún, se ha desarrollado una pauta para un pretratamiento experimental en base a carbamatos inhibidores reversibles de la colinesterasa, como por ejemplo, piridostigmina, tres veces al día. La piridostigmina no previene los signos y síntomas agudos, pero potencia la eficacia del tratamiento antidótico. En la actualidad solamente está disponible en algunas fuerzas militares altamente equipadas y entrenadas y no es relevante en un contexto civil.

4.8. Investigaciones clínicas y toxicológicas relevantes

Para una rápida confirmación del diagnóstico clínico los únicos métodos actualmente disponibles, además de la sintomatología, son la determinación en sangre de las disminuciones de las actividades de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa. Una disminución de más del 20% de la actividad de la acetilcolinesterasa en combinación con síntomas leves indica intoxicación por un inhibidor de la colinesterasa (agente nervioso o pesticida). La sensibilidad se puede aumentar mediante la comparación con valores de blancos previamente establecidos pero, generalmente, éstos solamente están disponibles para personal desplegado.

Las muestras de sangre, de orina y de tejidos de un paciente permiten ensayar directamente la presencia de agentes nerviosos y sus metabolitos o aductos. Sin embargo, los métodos analíticos para estos análisis son costosos, laboriosos y de poca utilidad para el diagnóstico clínico precoz. Sin embargo, para verificación forense, las muestras deben tomarse de manera adecuada, garantizando el muestreo y transporte de acuerdo con las normas de la "cadena de custodia".

Estos métodos, que en el estado actual de desarrollo sólo pueden realizarse en el laboratorio, incluyen (1) análisis, en sangre o en orina, del agente nervioso intacto o hidrolizado, (2) regeneración de agente nervioso enlazado a proteínas mediante iones fluoruro y posterior análisis del fosfluoridato, (3) detección del aducto peptídico (productos de una reacción

química entre una proteína endógena y el agente nervioso) tras escisión proteolítica de una proteína, por ejemplo, de la butirilcolinesterasa o de la albúmina sérica, y (4) hidrólisis de la proteína fosforilada y posterior análisis del agente nervioso hidrolizado y de sus metabolitos formados enzimáticamente.

4.9. Efectos a largo plazo sobre la salud

La neuropatía retardada inducida por organofosforados (OPIDN) es una axonopatía sensitivo-motora simétrica, caracterizada por la degeneración distal de algunos axones de los sistemas nerviosos periférico y central, que ocurre entre 1 y 4 semanas después de una exposición única o durante un corto plazo a ciertos agentes organofosforados. Aparecen calambres musculares dolorosos en las extremidades inferiores, entumecimiento distal y parestesia, seguidos de debilidad progresiva y depresión de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades inferiores y, en casos graves, en los miembros superiores. Los signos incluyen caminar con paso alto, asociado con caída del pie bilateral y, en casos graves, tetraplejía con caída del pie y de la muñeca así como signos piramidales. No existe ningún tratamiento específico. Deberían realizarse ejercicios tonificadores isométricos, estiramientos, prevención de contracturas y del tendón de Aquiles y marcha y entrenamiento del equilibrio. Puede estar indicada la órtesis de tobillo y pie, para superar la caída de pie periférica o central. Se pueden usar férulas durante la noche para evitar contracturas de flexión. Con el tiempo puede haber una recuperación significativa de la función nerviosa periférica pero, dependiendo del grado de involucreción piramidal, la ataxia espástica puede resultar permanente.

La neuropatía retardada inducida por organofosforados (OPIDN) es debida a la inhibición de una esterasa diana de neuropatía. Los agentes nerviosos inhiben la esterasa diana de neuropatía, pero en concentraciones mucho más altas que las necesarias para la inhibición de la acetilcolinesterasa. Incluso con tratamiento óptimo, la probabilidad de supervivencia de una intoxicación aguda por agente nervioso, lo suficientemente grave como para producir una neuropatía retardada inducida por organofosforados, es muy baja. Después del ataque en el metro de Tokio, se describió un caso de similar de axonopatía sensorial por neuropatía

retardada inducida por organofosforados. El paciente permaneció bajo tratamiento intensivo y falleció 15 meses después de la admisión. Hasta el momento no se han descrito efectos retardados entre los supervivientes intoxicados por tabún o sarín en Irán.

Se ha descrito, en la intoxicación por insecticidas de organofosforados en seres humanos, un "síndrome intermedio", entre el episodio agudo y la neuropatía retardada inducida por organofosforados. Consiste en una marcada debilidad de la musculatura proximal esquelética y parálisis del nervio craneal, que se presenta de 1 a 4 días después de la intoxicación aguda, y requiere asistencia respiratoria. Puede que desempeñen un cierto papel la prolongada persistencia en el cuerpo de algunos insecticidas organofosforados, la inhibición prolongada de la colinesterasa, la acumulación de acetilcolina en las sinapsis nicotínicas y la desensibilización de los receptores colinérgicos. El tratamiento antidótico debe continuar tal y como se ha descrito anteriormente. Puede ser necesaria asistencia respiratoria, pero todavía no se ha descrito en la intoxicación por agentes nerviosos, como un cuadro clínico distinto.

No hay muchas dudas al respecto de que la intoxicación grave por insecticidas organofosforados puede causar efectos conductuales y mentales y secuelas neuropsicológicas a largo plazo. En intoxicaciones menos graves los datos son contradictorios. Observaciones realizadas en Japón e Irán demostraron que pueden producirse efectos similares tras intoxicación por agentes nerviosos organofosforados, incluyendo un mayor riesgo de trastorno por estrés postraumático (TEPT), incremento de ansiedad, aumento de los síntomas depresivos, fatiga, dolor de cabeza y anormalidades electroencefalográficas (EEG). La conclusión terapéutica más lógica sería evitar, al máximo posible, la anoxia durante la fase aguda. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes requiere el esfuerzo conjunto de neurólogos, neuropsicólogos y psiquiatras.

4.10. Pronóstico y resultados

La supervivencia de víctimas expuestas sin protección a grandes dosis del agente nervioso y que desarrollan síntomas graves es poco probable. Sometidas a una exposición de leve a moderada,

puede ser posible la recuperación completa con un tratamiento adecuado. Sin embargo, el tratamiento antidótico, *per se*, no es suficiente para sobrevivir. Serán necesarias la ventilación asistida y las medidas generales de soporte, a veces durante varios días.

Las exposiciones diarias repetidas son acumulativas y pueden conducir al final a una intoxicación grave.

4.11. Lecturas complementarias

Balali-Mood M, Abdollahi M, editors. *Basic and clinical toxicology of organophosphorus compounds*. London: Springer; 2014.

Eyer P. *The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning*. Toxicol Rev 2003; 22(3):165–190.

Grob D. *Anticholinesterase intoxication in man and its treatment*. In: *Cholinesterases and anticholinesterase agents*. Koelle GB, editor. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin: Springer Verlag; 1963.

Gupta RC. Editor. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Elsevier, Amsterdam. 2015.

Lotti M, Moretto A. *Organophosphate-induced delayed polyneuropathy*. Toxicol Rev 2006; 24:37–49.

Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR, editors. *Chemical warfare agents: toxicology and treatment*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons; 1996.

Marrs TC, Rice P, Vale JA. *The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties*. Toxicol Rev 2006; 25:297–323.

NATO handbook on the medical aspects of NBC defensive operations AmedP-6(B). NATO; 1996.

Romano JA, McDonough JH, Sheridan R, Sidell FR. *Health effects of low-level exposure to nerve agents*. In: *Chemical warfare agents: toxicity at low levels*. SM Somani, JA Romano, editors. CRC; 2001.

Sidell FR. Nerve agents. Chapter 5 in: *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. Washington: Office of the Surgeon General at TMM Publications; 1997.

Thiermann H, Worek F, Kehe K. *Limitations and challenges in treatment of acute chemical warfare agent poisoning*. *Chemico-Biological Interactions* 2013; 206:435–443.

Willems JL, Belpaire FM. *Anticholinesterase poisoning: an overview of pharmacotherapy*. Chapter 50 in "Clinical and Experimental Toxicology of Anticholinesterases". Edit: B Ballantyne and T Marrs. Butterworths, Guildford, UK, 1992.

Capítulo 5:

Agentes que causan daño pulmonar (sofocantes)

5.1. Introducción

Los agentes que causan daño pulmonar son agentes químicos que producen una lesión por inhalación tóxica, dado que atacan el tejido pulmonar y causan principalmente edema pulmonar. Tanto si se producen para uso militar o industrial, estos agentes químicos de guerra representan una auténtica amenaza tanto para el personal militar como para el civil (Figura 5.1).

El término agentes sofocantes se ha aplicado tradicionalmente ciertos agentes que causan daño pulmonar y que han sido utilizados como armas químicas; entre ellos se encuentran el fosgeno (CG), el difosgeno (DP), el cloro (CL) y la cloropicrina (PS). Actualmente varios agentes químicos como el cloro y el fosgeno se producen en grandes cantidades para fines industriales. Otros productos químicos industriales tóxicos que pueden causar lesión por inhalación tóxica son el amoníaco, los isocianatos y los ácidos minerales.

Los humos contienen compuestos tóxicos que causan los mismos efectos que el fosgeno. Sustancias similares encontradas en incendios, por ejemplo, perfluoroisobutileno (PFIB), isocianatos, fosgeno y cloruro de hidrógeno (HCl), pueden también producir daño pulmonar.

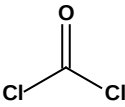
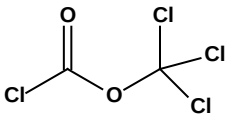
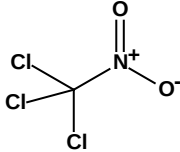


Figura 5.1: El empleo de cloro durante la Primera Guerra Mundial.

5.2. Propiedades físicas y químicas

En la Tabla 5.1 se resumen las propiedades físicas y químicas de los agentes más comunes que causan daño pulmonar.

Tabla 5.1: Propiedades físicas y químicas de los agentes más comunes que causan daño pulmonar

Propiedad	Fosgeno (CG)	Difosgeno (DP)	Cloro	Cloropicrina (PS)
Aspecto	Gas incoloro	Líquido incoloro	Gas amarillo verdoso, líquido transparente de color ámbar	Líquido incoloro
Fórmula química	CCl_2O	$\text{C}_2\text{Cl}_4\text{O}_2$	Cl_2	CCl_3NO_2
Estructura				
Peso molecular	98,92	197,83	70,9	164,39

Densidad (g/cm ³)	1,37 (20°C)	1,653 (20°C)		1,657 (20°C)
Punto de fusión (°C)	-127,8	-57	-100,98	-69,2
Punto de ebullición (°C)	8,2	128	-34,05	112,2
Densidad de los vapores (0°C)	3,5	6,9	2,4	5,7
Presión de vapor (mm Hg) @ 20°C	1,173	4,2	5,031	18,3
Volatilidad (mg·m ⁻³)	3 260 000 (0°C) 4 290 000 (7,6°C) 4 110 000 (20°C)	12 000 (0°C) 45 000 (20°C)		165 000 (20°C)

5.3. Detección

Aunque en la actualidad haya algunas naciones que emplean equipos de campo para la detección de los agentes sofocantes clásicos, y estén comercialmente disponibles varios detectores industriales para una diversa gama de productos químicos industriales tóxicos, no hay detectores automáticos en servicio. El olor característico de algunos agentes que causan daño pulmonar no es un medio fiable y seguro de detección. Por ejemplo, en bajas concentraciones, el fosgeno tiene un olor a heno recién cortado, pero el olor puede ser débil o no percibirse tras un periodo acomodaticio. También existe entre los individuos una variación considerable del sentido del olfato.

5.4. Protección

El carbón activo del filtro de las máscaras de protección química adsorbe el fosgeno, y las máscaras militares en servicio ofrecen una protección completa frente a esta sustancia y otros agentes sofocantes.

5.5. Descontaminación

Debería quitarse la ropa para evitar la contaminación secundaria y una mayor absorción. No se requiere más descontaminación tras la exposición en forma de gas o vapor a los agentes sofocantes clásicos o a otros agentes que causen daño pulmonar.

5.6. Mecanismo de acción

Los productos químicos que son muy reactivos y/o altamente solubles en soluciones acuosas tienden a actuar en los compartimentos central y periférico de las vías respiratorias. Los irritantes de acción central, como la mostaza de azufre, el amoníaco y ácido clorhídrico causan una irritación pronunciada en las células epiteliales que recubren las vías respiratorias superiores. Además, en bajas concentraciones, las sustancias de acción central se depositan y reaccionan en los conductos de las vías respiratorias antes de llegar a la zona periférica de las mismas.

Por contra, la mayoría de los agentes pulmonares, como el fosgeno, los óxidos de nitrógeno y el PFIB, son relativamente insolubles y no-reactivos, de modo que penetran fácilmente hasta el nivel de los bronquiolos respiratorios y los alvéolos. Allí sufren reacciones de acilación y provocan el daño que puede finalmente resultar en edema pulmonar.

Después de un período latente o asintomático que dura de 20 minutos a 24 horas (dependiendo de la dosis de exposición y las propiedades fisicoquímicas del agente), el paso de fluido al intersticio pulmonar disminuye la distensibilidad pulmonar "compliancia", produciendo rigidez pulmonar y un incremento de las molestias por opresión del pecho, dificultad respiratoria y disnea. Finalmente, el líquido invade los alvéolos y produce edema pulmonar clínicamente evidente.

5.7. Toxicidad

El umbral de olor para el fosgeno se sitúa en torno a los $1,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, causando irritación de las membranas mucosas a un valor de $4 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. La LCt_{50} del fosgeno es aproximadamente $3200 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-3}$, que es la mitad de la LCt_{50} del cloro ($6000 \text{ mg}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-3}$), el primer gas utilizado a gran escala en la Primera Guerra Mundial. El fosgeno es dos veces más tóxico que el cloro. Aunque es menos potente que casi todos los agentes químicos de guerra desarrollados posteriormente, no por ello debe subestimarse su peligro, pues con concentraciones altas de fosgeno bastan tan sólo unas cuantas inspiraciones para producir la muerte.

5.8. Signos y síntomas

5.8.1. Patología

La característica destacada de la lesión pulmonar aguda causada por agentes que causan daño pulmonar es el edema pulmonar masivo (Figura 5.2). Viene precedido por daños al epitelio bronquiolar, desarrollo de enfisema de zonas irregulares, atelectasia parcial y edema del tejido conjuntivo perivascular. El líquido del edema, generalmente espumoso, procede de los bronquios y puede verse la expectoración a través de la boca y de las fosas nasales. Con la exposición a concentraciones muy altas, la muerte puede ocurrir en tan solo algunas horas; en la mayoría de los casos fatales, el edema pulmonar alcanza un máximo a las 12 horas, con resultado de muerte en un plazo de 24 a 48 horas. Si la víctima sobrevive, la resolución comienza al cabo de 48 horas y, salvo complicaciones a causa de una infección, puede quedar poco o ningún daño residual.

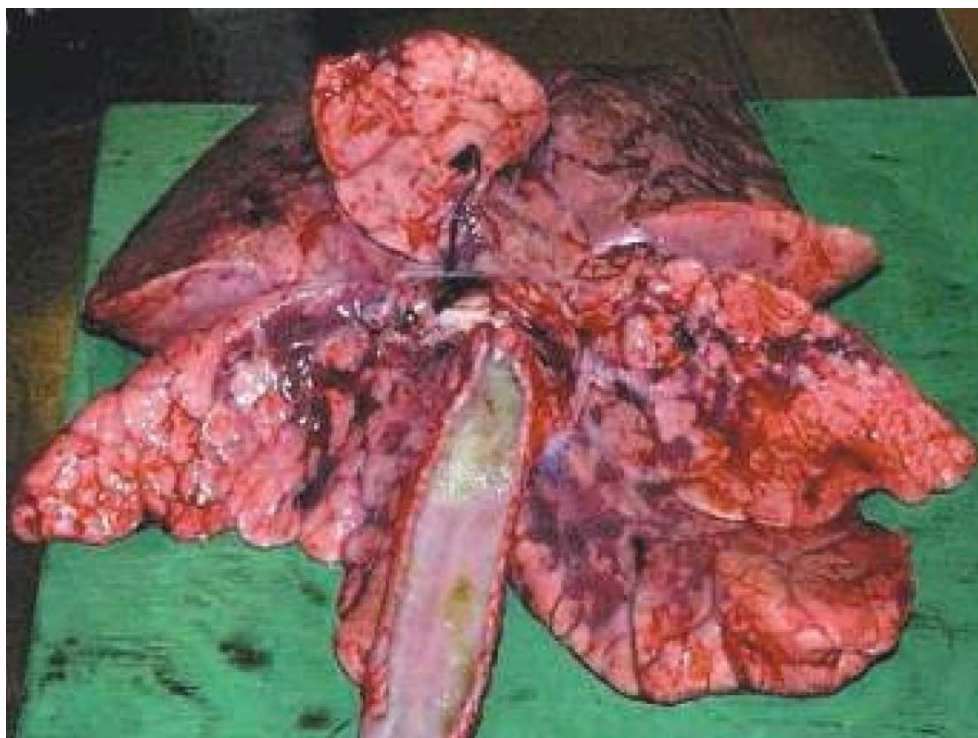


Figura 5.2: *Aspecto post-mortem de los pulmones después de una exposición letal a fosgeno. Los pulmones están hiperinflados debido a la presencia de edema pulmonar y muestran hemorragia parenquimatosa focal.*

5.8.2. Efectos clínicos

La exposición a altas concentraciones de agentes que causan daño pulmonar puede irritar las membranas mucosas húmedas, dependiendo de la reactividad y solubilidad en agua del agente. Puede coexistir una sensación pasajera de ardor en los ojos y lagrimeo con tos de inicio temprano y un dolor subesternal con sensación de presión. La irritación de la laringe por concentraciones muy grandes del agente puede llevar a un repentino espasmo laríngeo y a la muerte.

Aparece edema pulmonar tras un período clínicamente latente de longitud variable, que depende principalmente de la intensidad de la exposición, pero también, en parte, de la actividad física del individuo expuesto. Esto es particularmente cierto para el fosgeno. Después del período de latencia, el paciente experimenta un agravamiento de la dificultad respiratoria

que viene acompañado, primero de signos objetivamente verificables de daño pulmonar, que puede luego progresar inexorablemente a edema pulmonar y finalmente llevar a la muerte.

El síntoma más notorio después del período clínico de latencia es la disnea, percibida como dificultad para respirar, con o sin opresión en el pecho; en las etapas iniciales pudieran no ser objetivamente verificables signos de daño pulmonar. La acumulación de líquido en los pulmones presenta dos efectos clínicamente pertinentes:

- (1) Desarrollo de edema pulmonar que interfiere con el suministro de oxígeno a los capilares alveolares y puede conducir a hipoxemia. Si no es oxigenado un porcentaje suficiente de hemoglobina, la cianosis será evidente.
- (2) El secuestro de fluidos derivados de plasma en los pulmones (hasta un litro por hora) puede conducir a hipovolemia e hipotensión. La muerte ocurre por insuficiencia respiratoria, hipoxemia, hipovolemia o una combinación de estos factores. La hipoxia y la hipotensión pueden avanzar de modo particularmente rápido y son indicativas de un mal pronóstico.

El desarrollo de síntomas y signos del edema pulmonar en las cuatro horas siguientes a la exposición es un indicador especialmente certero de mal pronóstico; en ausencia de soporte médico intensivo inmediato, estos pacientes presentan un elevado riesgo de muerte. Las complicaciones incluyen infección de los pulmones dañados y muertes posteriores como consecuencia de estas infecciones respiratorias.

5.8.3. Diagnóstico diferencial

El *fosgeno* se distingue por su olor, la irritación generalizada de las membranas mucosas en altas concentraciones, disnea y edema pulmonar de aparición retardada.

Los *agentes de represión de disturbios* producen lagrimeo, junto con dolor y sensación de ardor, principalmente en los ojos, en las vías respiratorias superiores, en las membranas mucosas y en

la piel. Esta irritación es típicamente más intensa que la provocada por fosgeno y no va acompañada del característico olor del fosgeno.

Los *agentes nerviosos* inducen la producción de secreciones acuosas así como la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, sus otros efectos característicos (por ejemplo, fasciculaciones musculares y miosis) permiten distinguir la toxicidad producida por los agentes nerviosos de las lesiones producidas por la inhalación de compuestos organohalogenados.

Los *vesicantes* suelen producir una toxicidad respiratoria retardada, asociada predominante a las vías respiratorias centrales, en lugar de a las periféricas. La inhalación de agentes vesicantes es lo suficientemente grave como para causar disnea con signos típicos de necrosis en las vías aéreas, a menudo con formación de pseudomembranas y obstrucción parcial o completa de las vías aéreas superiores. Por último, el daño del parénquima pulmonar después de la exposición a agentes vesicantes se manifiesta generalmente en forma de hemorragia en vez de en edema pulmonar.

5.8.4. Investigaciones clínicas

Los sofisticados estudios de laboratorio tienen un valor limitado para la atención inmediata de los individuos expuestos lesionados. Sin embargo, los siguientes estudios poseen cierto valor predictivo para determinar la severidad de la exposición y el resultado probable:

a) Radiografía de tórax

La presencia de hiperinflación sugiere lesión tóxica de las vías respiratorias más pequeñas, que da como resultado que el aire quede atrapado por difusión en los alvéolos. La presencia de infiltrados de "alas de murciélago", ("bat's wings"), sugiere edema pulmonar secundario al daño tóxico de la membrana alveolo-capilar. La atelectasia se ve a menudo con más exposiciones tóxicas de inhalantes centrales. Como los cambios radiológicos pueden retardarse frente a los clínicos en un margen que va de horas a días, la radiografía de tórax puede tener valor limitado, particularmente si es normal.

b) Gasometría arterial

A menudo la exposición a sustancias químicas que causan daño pulmonar, como el cloro, desemboca en hipoxia. La medida de la presión parcial de oxígeno (pO_2) es una herramienta sensible pero no específica de este marco; los efectos centrales y periféricos de los agentes tóxicos pulmonares pueden producir hipoxia. La gasometría arterial puede mostrar una baja paO_2 o $paCO_2$, que son advertencias inespecíficas tempranas de aumento de líquido intersticial en el pulmón. Valores normales de los gases arteriales, a las 4 ó 6 horas, constituyen un indicativo fuerte de que es improbable que esa exposición particular vaya a tener efecto letal.

c) Pruebas de función pulmonar

El flujo espiratorio máximo puede disminuir poco después de una exposición masiva. Esta prueba no-específica ayuda a evaluar el grado de daño de las vías respiratorias y el efecto de la terapia broncodilatadora. La disminución de la distensibilidad pulmonar "compliancia" y de la capacidad de difusión del dióxido de carbono son indicadores particularmente sensibles del volumen de líquido intersticial en el pulmón, pero son pruebas complejas sólo de uso hospitalario. La curva de la relación ventilación/perfusión (V/Q) es muy sensible pero es inespecífica y solamente se utiliza en el hospital.

5.9. Tratamiento de la lesión por inhalación tóxica

5.9.1. Gestión médica

a) Finalización de la exposición

La primera medida vital es finalizar la exposición, lo que se consigue apartando a la víctima del entorno peligroso o mediante protección respiratoria con una máscara bien ajustada. La descontaminación del agente líquido de la ropa o de la piel elimina la fuente de exposición.

b) Resucitación

En caso necesario, proceder a llevar a cabo el ABC (Airways, Breathing, Circulation) de la resucitación (vías respiratorias, respiración, circulación). Es especialmente importante establecer una vía aérea en un paciente que presenta ronquera o estridor; estos individuos pueden sufrir un espasmo laríngeo inminente y requerir intubación. Establecer una vía aérea despejada también ayuda a la interpretación de los resultados de la auscultación. Deben tomarse medidas para minimizar el trabajo respiratorio. Debido al peligro de hipotensión inducida por el edema pulmonar o por la presión positiva en la vía aérea, es vital la determinación exacta del estado circulatorio del paciente, no solo inicialmente, sino también posteriormente, con su medición intervalos regulares y siempre que lo indique la situación clínica. Restablecer cuidadosamente el volumen intravascular en la medida que sea necesario para mantener la estabilidad hemodinámica.

c) Descanso obligado

Incluso el más mínimo esfuerzo físico puede acortar el período clínico latente y aumentar la severidad de los signos y síntomas de una víctima por exposición a compuestos organohalogenados. La actividad física en un paciente sintomático puede precipitar un deterioro clínico agudo e incluso la muerte. La limitación estricta de la actividad (es decir, el reposo obligado) y la evacuación en camilla son medidas obligatorias para los pacientes sospechosos de haber inhalado cualquier agente que pudiera causar edema pulmonar. Y esto, tanto si el paciente tiene o no síntomas respiratorios, como si no hay evidencia objetiva de edema pulmonar.

d) Prevención del edema pulmonar

Existe alguna evidencia clínica de que la administración temprana de esteroides puede prevenir el desarrollo de edema pulmonar tóxico cuando la administración se inicia muy tempranamente tras la exposición, a concentraciones de sustancias tóxicas que son capaces de llegar a los tejidos pulmonares profundos, por ejemplo, en caso de exposición al fosgeno. Los

médicos deben considerar la administración temprana de tales fármacos y sopesar los efectos secundarios conocidos de los esteroides inhalados.

e) Secreciones de las vías aéreas y broncoespasmo

Gestionar las secreciones de las vías aéreas y prevenir o tratar el broncoespasmo. A menos que haya una gran infección, las secreciones presentes en las vías respiratorias de las víctimas por fosgeno son generalmente abundantes y acuosas. Estas secreciones pueden servir como índice del grado de edema pulmonar y no requieren terapia específica aparte de succión y drenaje. Los antibióticos deben reservarse para aquellos pacientes con un proceso infeccioso documentado de cultivo y tinción de Gram del esputo.

Una elevación de la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) por encima de 45 mmHg sugiere que el broncoespasmo es la causa más probable de la hipercapnia y que, por tanto, deben emplearse broncodilatadores de modo agresivo. En individuos con vías aéreas reactivas puede aparecer broncoespasmo y, a estos pacientes deberían administrárseles broncodilatadores beta-adrenérgicos.

La terapia con esteroides también está indicada para el broncoespasmo. La administración parenteral es la vía preferente para la administración de esteroides ya que su dosificación por inhalación puede dar lugar a una distribución inadecuada nociva para las vías respiratorias. Pueden administrarse por vía intravenosa, de 700 a 1000 mg de metilprednisolona, o su equivalente, en dosis divididas durante el primer día y luego en dosis ajustadas durante la duración clínica de la enfermedad. La mayor susceptibilidad a la infección bacteriana durante una terapia esteroide hace necesaria una cuidadosa vigilancia del paciente.

f) Tratamiento del edema pulmonar

La presión positiva en la vía aérea (PAP) proporciona cierto control sobre las complicaciones clínicas del edema pulmonar. El empleo temprano de una máscara de presión positiva puede ser beneficioso, pero la PAP puede exacerbar la hipotensión por disminución del retorno venoso torácico, haciendo necesaria la administración intravenosa de líquidos. El edema pulmonar observado después de una exposición tóxica por inhalación debería ser tratado de

modo similar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos (ARDS) o al edema pulmonar "no-cardiogénico". Es deseable la aplicación temprana de presión positiva al final de la espiración (PEEP), lo que hace posible retrasar o reducir la gravedad del edema pulmonar. Los diuréticos tienen una utilidad limitada, pero si se emplean, resulta útil controlar su efecto mediante la medida de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, ya que un exceso de diuréticos puede predisponer al paciente a hipotensión si se aplica PEEP o ventilación de presión positiva.

g) Tratamiento de la hipoxia

La oxigenoterapia está claramente indicada y puede requerir el suplemento de PAP administrada mediante uno de los diversos dispositivos disponibles para generar presión positiva intermitente o continua. Puede requerirse intubación, con o sin asistencia respiratoria, y es posible que sea necesaria la aplicación de presión positiva durante al menos la fase de final de espiración del ciclo del ventilador.

h) Tratamiento de la hipotensión

El transvase de líquido procedente del plasma en los pulmones puede causar hipotensión que puede verse exacerbada por la presión positiva en las vías respiratorias. Debería procederse a la administración intravenosa urgente de cualquier cristalóide o coloide (que parecen ser igualmente eficaces en estas situaciones). El empleo de vasopresores es una medida temporal hasta que puedan reemplazarse los fluidos.

5.9.2. Triage

a) En un intervalo de 12 horas a partir de la exposición

Un paciente con edema pulmonar se clasifica como *inmediato* solamente si hay disponibilidad inmediata de cuidado pulmonar intensivo. Por regla general, un período de latencia más corto hace presagiar una enfermedad más grave. Un paciente disneico sin signos objetivos se clasifica como *diferido* y debería ser observado y clasificado nuevamente cada hora. Un paciente

asintomático con exposición conocida debería clasificarse como *mínimo* y debería ser observado y clasificado nuevamente cada 2 horas. Si el paciente permanece asintomático 24 horas después de la exposición, es apto para ser dado de alta. Si la exposición es dudosa y el paciente permanece asintomático 12 horas después de la supuesta exposición, se somete a consideración su posible alta. Un paciente que presenta hipotensión, cianosis y edema pulmonar se clasifica como *expectante*. Una baja que presenta estos signos dentro de las 4 horas posteriores a la exposición, difícilmente podrá sobrevivir sin atención médica intensiva inmediata, incluida ventilación artificial.

b) Trascurridas más 12 horas desde la exposición

Un paciente con edema pulmonar es clasificado como *inmediato* para recibir cuidados intensivos dentro de varias horas. Si también presenta cianosis e hipotensión, el triaje será de *expectante*. Un paciente disneico se clasifica como *diferido*, y debería ser observado detenidamente y clasificado nuevamente cada 2 horas. Si el paciente se recupera, recibe el alta 24 horas después de la exposición. Un paciente sintomático, o un paciente con disnea en vías de solución, se clasifica dentro del tipo *mínimo*. Si el paciente está asintomático 24 horas después de la exposición, es apto para ser dado de alta. Un paciente con hipotensión persistente a pesar de la atención médica intensiva se clasifica como *expectante*.

5.10. Lecturas complementarias

Da R, Blanc PD. *Chlorine gas exposure and the lung: a review*. Toxicol Ind Health 1993; 9:439–455. Available at: <http://tih.sagepub.com/content/9/3/439.abstract>

Diller WF. *Medical phosgene problems and their possible solution*. J Occupational Medicine 1978; 20:189–193.

Russell D, Blain PG, Rice P. *Clinical management of casualties exposed to lung damaging agents: a critical review*. Emerg Med J 2006; 23:421–424. Available at: http://www.researchgate.net/profile/Peter_Blain2/publication/7066261_Clinical_management_of_casualties_exposed_to_lung_damaging_agents_a_critical_review/links/546cb2470cf284dbf190e932.pdf

Capítulo 6:

Agentes hemotóxicos (compuestos cianurados)

6.1. Propiedades físicas y químicas

El cianuro se presenta en varias formas, entre las que se encuentran los gases cianuro de hidrógeno (HCN) y cloruro de cianógeno (ClCN), que son clasificados como agentes hemotóxicos debido a que dañan la capacidad de transporte de oxígeno de los glóbulos rojos de la sangre. En la tabla 6.1 da una descripción de sus propiedades más importantes.

Tabla 6.1: *Propiedades del cianuro de hidrógeno y del cloruro de cianógeno*

Propiedades	Cianuro de hidrógeno	Cloruro de cianógeno
Código militar	AC	CK
Punto de fusión	-13,2°C	-6,9°C
Punto de ebullición	27,7°C	13,0°C
Volatilidad (20°C)	837 mg·l ⁻¹	3 300 mg·l ⁻¹
Densidad	0,688 g·cm ⁻³	1,186 g·cm ⁻³
LCt ₅₀ (humanos) ^(a)	600 mg·min·m ⁻³	11 000 mg·min·m ⁻³
Solubilidad (H ₂ O)	Libremente soluble	Soluble
Olor	Almendras amargas ^(b)	Intenso olor ^(c)

^(a) LCt₅₀ es la exposición al vapor que resulta letal para el 50% de la población expuesta.

^(b) Aproximadamente entre el 20% y el 50% de la población no detecta el olor con facilidad.

(c) Enmascarando el olor a almendras amargas.

Es de resaltar que la exposición al HCN también puede ocurrir como resultado de las reacciones con sales de cianuro. La mayoría de las sales inorgánicas del cianuro cuando entran en el contacto con los ácidos minerales (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico), generan grandes cantidades de HCN, como sucede en el caso del cianuro de potasio (KCN):



Debido a la acidez del medio gástrico ($\text{pH} \sim 1$), también se podrían liberar concentraciones significativas de HCN cuando se ingieren sales de cianuro (por ejemplo, KCN).

6.2. Propiedades toxicológicas y mecanismo de toxicidad

6.2.1. Toxicocinética

El HCN se absorbe extremadamente bien por inhalación. Puesto que el HCN no está ionizado y tiene un bajo peso molecular, en altas concentraciones puede ser absorbido de manera significativa, incluso a través de la piel. La velocidad de absorción dérmica depende del pH de la solución de cianuro. Valores bajos de pH aumentan la velocidad de absorción dérmica porque existe una mayor fracción de HCN.

La mayoría de las sales de cianuro son absorbidas por las membranas mucosas en menos de 1 minuto tras su ingestión. Cuando se colocan en cápsulas sales de cianuro, la absorción puede retrasarse de 20 a 40 minutos. Si la superficie de la piel está intacta, no se espera que produzca efectos tóxicos un breve contacto entre zonas pequeñas de la piel y sales secas de cianuro. La piel dañada (por ejemplo, la piel erosionada o quemada) permite una absorción acelerada de las sales de cianuro.

A pH fisiológico ($\text{pH}=7,4$), prácticamente todo el cianuro está presente como HCN y después de su absorción se distribuye ampliamente en el organismo a través de la circulación sanguínea. Puesto que el cianuro reacciona con gran afinidad con metales tales como el cobalto

y el hierro ($\text{Fe}^{3+} > \text{Fe}^{2+}$), se une reversiblemente a la hemoglobina, y especialmente a la metahemoglobina. Por lo tanto, los cianuros se concentran en los glóbulos rojos de la sangre y con ello se favorece la distribución del cianuro a todo el organismo.

Bajo condiciones fisiológicas, catalizada por el sistema enzimático de la rodanasa, se produce la detoxificación del HCN por transulfuración, a tiocianato (SCN^-), que se excreta con la orina. Esta ruta metabólica es particularmente importante en los fumadores porque el humo de los cigarrillos contiene habitualmente HCN (aproximadamente de 100 a 500 μg por cigarrillo).

6.2.2. Toxicodinámica

En concentraciones tóxicas, el cianuro inhibe muchos sistemas enzimáticos críticos. Esta inhibición es muy marcada para la citocromo c oxidasa, localizada en la membrana mitocondrial interna. La citocromo c oxidasa es la enzima terminal en la cadena de transporte de electrones y es la responsable del consumo de oxígeno y de la generación de energía. El HCN se une principalmente a los iones centrales Fe^{3+} e inhibe el transporte de electrones a través de este complejo, produciendo con ello una disminución de la fosforilación oxidativa y del consumo de oxígeno. La hipoxia celular resultante provoca la disfunción del sistema cardiovascular y del sistema nervioso central. Además, la hipoxia celular conduce a una glucólisis acelerada de la glucosa en lactato y a un aumento en la producción de protones, provocado por un desequilibrio entre las velocidades de síntesis y de hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). Por eso, la intoxicación grave por cianuro va con frecuencia acompañada de una acidosis metabólica significativa.

La dosis letal de HCN para una persona adulta se estima en 50 mg. La dosis letal de KCN o NaCN (sal sódica del HCN) se estima entre 200 y 300 mg. Se ha observado en accidentes que la inhalación continuada por más de una hora de 100 ppm de HCN es incompatible con la vida.

6.3. Manifestaciones clínicas de la exposición

Los síntomas de la intoxicación aguda por cianuro son inespecíficos. Sin embargo, se puede detectar un olor característico a almendras amargas tanto en el aire exhalado como en el ambiente. Es posible la determinación rápida y sensible de concentraciones gaseosas de cianuro ($2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en menos de 2,5 segundos) mediante el empleo de dispositivos analíticos especiales (por ejemplo, Dräger-Röhrchen®).

Las principales características son la disfunción del sistema nervioso central, la toxicidad cardiovascular y la acidosis metabólica. El desarrollo de la toxicidad es generalmente rápido. Una exposición a altas concentraciones de cianuro de hidrógeno puede inducir signos y síntomas inmediatos y causar la muerte en cuestión de minutos.

En la tabla 6.2 se indican los síntomas más importantes en función del tiempo, en las intoxicaciones por cianuro.

Tabla 6.2: *Síntomas en las intoxicaciones por cianuro en función del tiempo*

Sistema	Signos tempranos	Signos tardíos
Sistema nervioso central	Dolor de cabeza, náuseas y vómitos, ansiedad, confusión, somnolencia.	Conciencia alterada, convulsiones, delirio, letargo, convulsiones, muerte cerebral.
Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipertensión.	Bradicardia, bloqueo del corazón, arritmias ventriculares, bradicardia, paro cardíaco.
Sistema respiratorio	Disnea, taquipnea.	Depresión respiratoria, edema pulmonar no-cardiogénico, paro respiratorio.
Sangre	Sangre venosa de color rojo brillante, $\text{pH} < 7,35$ (acidosis metabólica).	
Piel y ojos	Transpiración, piel de color rojo brillante, cianosis, midriasis, irritación de los ojos (después de la exposición al cloruro de cianógeno).	

El abanico de síntomas es muy variable ya que la manifestación depende del tiempo de exposición y de la concentración de cianuro.

El diagnóstico toxicológico diferencial de la intoxicación por cianuro es difícil pues la asfixia (por ejemplo, gases inertes, metano, nitrógeno, dióxido de carbono) y las intoxicaciones por otras sustancias químicas (por ejemplo, alcoholes, sulfuros, azidas, arsina, haluros metálicos) muestran síntomas similares. Una caída repentina e inesperada, con pérdida de consciencia o convulsiones, acompañada de acidosis metabólica y una disminución del consumo de oxígeno a pesar de un suministro adecuado del mismo, puede ser indicativo de intoxicación por cianuro.

La ausencia de una demora significativa entre la exposición al cianuro y la aparición de los síntomas aumenta la probabilidad de reconocer la intoxicación por cianuro. La observación de un olor anormal a almendras amargas también puede ser indicativa de intoxicación por cianuro. Como ya se mencionó, no todas las personas son capaces de detectar el olor debido a variaciones genéticas.

6.4. Triage (según la gravedad)

En situaciones de bajas masivas en las que se sospecha fuertemente de una intoxicación por cianuro, deberían aplicarse los siguientes criterios de triaje:

Grado 1: No hay intoxicación por cianuro (el paciente está sin síntomas)

Grado 2: Intoxicación leve por cianuro (el paciente está consciente)

Grado 3: Intoxicación grave por cianuro (el paciente está inconsciente)

Grado 4: Intoxicación mortal por cianuro (el paciente está muerto)

6.5. Gestión prehospitalaria

6.5.1. Aspectos generales

El cianuro está entre los tóxicos más letales y de más rápida actuación, de modo que se requiere un tratamiento agresivo e inmediato. El diagnóstico de emergencia es incierto debido a la ausencia de síntomas y signos característicos, y la confirmación por el laboratorio de una intoxicación de cianuro tarda de horas a días. Aún así, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente sin diagnóstico confirmado.

Cuando se liberan cianuros gaseosos, el personal sanitario debería emplear el equipo de protección adecuado que incluye el uso de guantes de caucho butílico. Téngase en cuenta que se requiere el empleo de una máscara con un filtro con una impregnación especial. La gestión general de las intoxicaciones agudas por cianuro comporta los elementos descritos en la Tabla 6.3.

Tabla 6.3: *Gestión general de las intoxicaciones agudas por cianuro*

Fin de la exposición	– Exposición por inhalación: retirada de zona de exposición (empleando un equipo de protección personal adecuado) – Exposición por ingestión: lavado gástrico, carbón activado en un plazo de 30 minutos – Exposición dérmica: descontaminación de la piel con agua y jabón
Soporte vital básico	– Oxígeno al 100% (hiperbárico si es posible) – Soporte cardiopulmonar o reanimación
Apoyo vital avanzado	– Bicarbonato de sodio contra la acidosis metabólica – Anticonvulsivantes para combatir las convulsiones – Epinefrina contra el colapso cardiovascular
Tratamiento con antidotos	– Agentes formadores de metahemoglobina (4-DMAP, nitrito de amilo o nitrito de sodio), no recomendados en caso de víctimas por humo – Tiosulfato de sodio – Hidroxocobalamina (víctimas por inhalación de humo)

Incluso si una persona ha ingerido cantidades letales de sales de cianuro, la concentración de HCN exhalada en el aire no es generalmente lo suficientemente alta como para causar importantes problemas de salud al personal que presta atención a la situación de emergencia. No obstante, no se recomienda aplicar respiración boca a boca.

La exposición a concentraciones de cianuro de moderadas a altas puede rápidamente conducir a un estado de inconsciencia y dar lugar a complicaciones mortales (paro respiratorio, paro cardíaco) en cuestión de minutos. Por tanto, en los casos de exposición a cianuro, los antídotos deben administrarse tan pronto como sea posible.

6.5.2. Tratamiento médico

La tabla 6.4 proporciona una visión general sobre las dosis y los efectos adversos de los antídotos actualmente disponibles:

Tabla 6.4: Dosis y efectos adversos de los antídotos actualmente disponibles

Antídoto	Dosis	Mecanismo	Efectos adversos
4-DMAP	3 – 4 mg·kg ⁻¹ 5 ml (50 mg·ml ⁻¹) por vía intravenosa (sólo una ampolla)	Formación de metahemoglobina	Reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, sobredosis, hemólisis
Perlas de nitrito de amilo	1 perla por minuto, por vía inhalatoria	Formación de metahemoglobina	Reducción de la capacidad de transporte de oxígeno
Nitrito de sodio	4 mg·kg ⁻¹ , 10 ml (30 mg·ml ⁻¹) por vía intravenosa	Formación de metahemoglobina	Reducción de la capacidad de transporte de oxígeno
Tiosulfato de sodio	Alrededor de 100 mg·kg ⁻¹ , 30 ml (250 mg·ml ⁻¹) por vía intravenosa	Mejora del metabolismo	Una concentración >10 mg·dl ⁻¹ : vómitos, psicosis, artralgia, mialgia
Hidroxocobalamina	Inicial: 5 g Adicional: 10 g por vía intravenosa	Formación de complejos de cianuro	Decoloración transitoria (piel, mucosas, orina), reacciones alérgicas
Edeteato de dicobalto	4 mg·kg ⁻¹ , 20 ml (15 mg·ml ⁻¹) por vía intravenosa	Formación de complejos de cianuro	Hipotensión grave, arritmias cardíacas, convulsiones

a) Agentes formadores de metahemoglobina

El mecanismo antidótico de los formadores de metahemoglobina, como el 4-DMAP (4-dimetilaminofenol) y los nitritos (nitrito de amilo o nitrito de sodio), se basa en la mayor

afinidad de cianuro por el Fe^{3+} . Así, el 4-DMAP y los nitritos oxidan la hemoglobina (Fe^{2+}) a metahemoglobina (Fe^{3+}), que tiene mayor afinidad por el cianuro que la hemoglobina. La unión preferente del cianuro con la metahemoglobina, formando cianometahemoglobina, causa una disociación rápida del cianuro de la citocromo-oxidasa en el tejido, de modo que revierte la inhibición de este enzima. Además, el 4-DMAP induce metahemoglobinemia más rápidamente que el nitrito (30% metahemoglobina en el plazo de 15 minutos, vida media inferior a 1 minuto). El nitrito de amilo se absorbe rápidamente por inhalación, y debe ser inhalado cada minuto durante 30 segundos. Las perlas de nitrito de amilo deberían sustituirse por otras nuevas, cada 2 o 4 minutos y fragmentarse en una gasa o un trapo para evitar lesiones por laceración.

La coadministración de tiosulfato de sodio con antidotos formadores de metahemoglobina mejora la eliminación del cianuro del organismo. La combinación del tiosulfato de sodio y los antidotos formadores de metahemoglobina es muy eficaz. En algunos estudios con animales se observó un aumento de diez veces la dosis letal. En el caso de administración de 4-DMAP, puede utilizarse la misma línea intravenosa para la administración del tiosulfato de sodio (Figura 6.1).

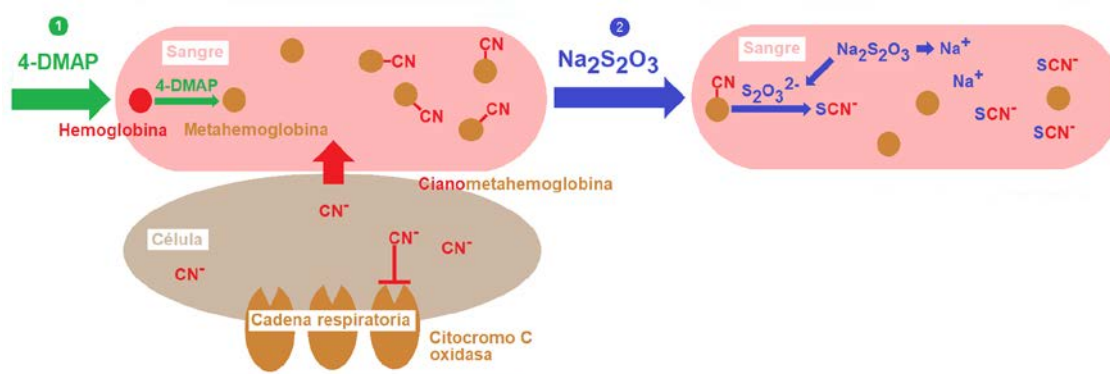


Figura 6.1: La coadministración del antidoto 4-DMAP, formador de metahemoglobina, y del antidoto tiosulfato de sodio, que favorece el metabolismo, acelera la remoción del cianuro

Cabe señalar que la metahemoglobina no es capaz de transportar oxígeno. No obstante, en personas sanas, se toleran fracciones de metahemoglobina del 20 al 30% sin síntomas potencialmente mortales. Se recomienda la administración de una ampolla, como máximo

(equivalente a $3,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de 4-DMAP en una persona de 75 kg). En caso de sobredosis, ha de corregirse el exceso de metahemoglobinemia con $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de toluidina o con $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de azul de metileno, para evitar la hemólisis.

La metahemoglobinemia es especialmente peligrosa para las víctimas por inhalación de humo, que con frecuencia tienen carboxihemoglobinemia concurrente, debida a la exposición al monóxido de carbono. La metahemoglobinemia y la carboxihemoglobinemia afectan a la capacidad de transporte de oxígeno y, por ello, no está indicada la administración de nitritos o de 4-DMAP.

b) Agentes que aumentan el metabolismo

La administración intravenosa del tiosulfato de sodio acelera el metabolismo a tiocianato, catalizado por el complejo enzimático de la rodanasa. Para mejorar la actividad enzimática de la rodanasa, el tiosulfato aumenta la reserva de equivalentes de azufre por donación de su grupo azufre. El tiocianato resultante es virtualmente inocuo y se elimina en la orina. El tiosulfato sódico tiene la desventaja de que presenta una limitada distribución al cerebro y una penetración en las mitocondrias en las que se localiza la rodanasa enzimática, también limitada. La lenta difusión es responsable de una eficacia retardada frente a la intoxicación por cianuro. El tiosulfato se tolera generalmente bien, pero determinados estudios en animales han demostrado que, en casos de sobredosis significativa, la administración del tiosulfato de sodio provoca hipotensión. Como medida de precaución, el tiosulfato de sodio debe administrarse lentamente, a lo largo de un periodo de varios minutos.

En casos leves de intoxicación con cianuro, basta generalmente con la administración de tiosulfato de sodio.

c) Agentes formadores de complejos

Los agentes que forman complejos con el cianuro (hidroxocobalamina o edeteato de dicobalto) son la primera opción en el tratamiento de pacientes intoxicados por inhalación de vapores de cianuro. La hidroxocobalamina o el edeteato de dicobalto forman un complejo equimolar con el cianuro de la hemoglobina. En caso de la hidroxocobalamina, el producto de reacción

formado, la cianocobalamina se excreta con la orina. Los riesgos de seguridad son insignificantes y permiten su aplicación en casos en los que no se ha confirmado la intoxicación por cianuro. Sin embargo, su administración lleva más tiempo que la de los agentes formadores de metahemoglobina. En primer lugar, antes de su administración, hay que reconstituir la hidroxocobalamina sólida, con una solución salina. En segundo lugar, hay que administrar un gran volumen (100 ml). Otra desventaja es que la hidroxocobalamina produce manchas en la piel de color castaño rojizo, y color en membranas mucosas, orina y plasma, que pueden interferir con algunas pruebas de laboratorio. Además, la relación de protección es sólo de 3 a 4. En la práctica, cuando se administra una combinación de hidroxocobalamina y tiosulfato hay que tener especial precaución, puesto que su combinación puede dar lugar a la formación de un complejo inactivo. El tiosulfato de sodio intravenoso debe administrarse por una vía independiente, después de administrar la hidroxocobalamina.

El siguiente diagrama de flujo (Figura 6.2) proporciona una visión general sobre la mejor manera de usar los antídotos disponibles del cianuro:

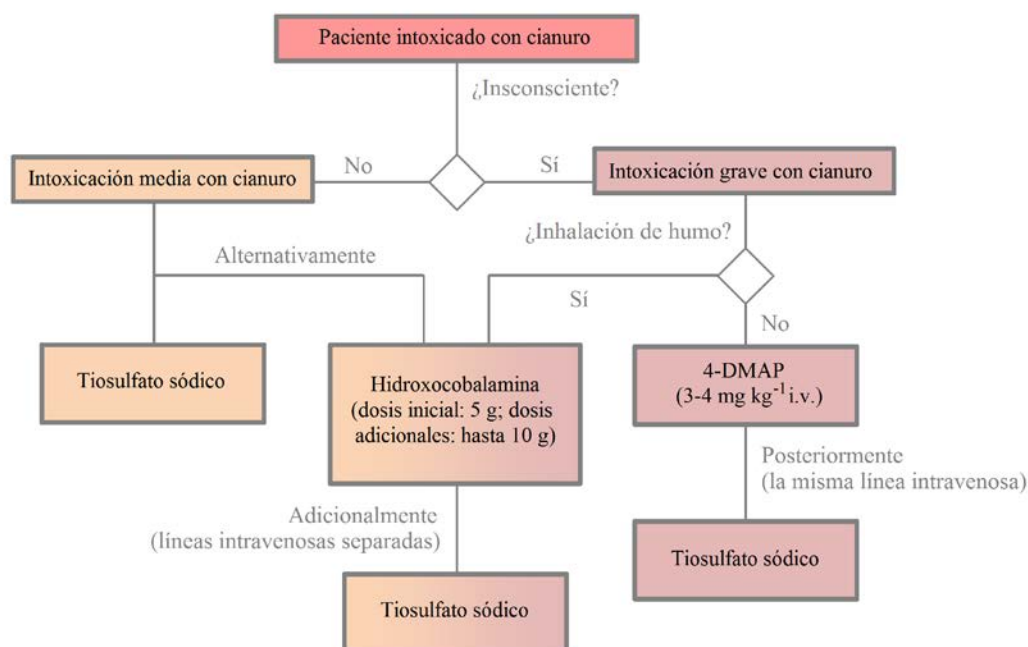


Figura 6.2: El empleo de los antídotos disponibles depende del tipo y de la gravedad de la intoxicación por cianuro.

6.6. Gestión hospitalaria

Algunos aspectos sobre los cuidados iniciales en el servicio de urgencias son los mismos que en el ambiente prehospitalario. Estos aspectos se describen en la tabla 6.5

Tabla 6.5: Aspectos importantes para la atención inicial en el servicio de urgencias

Cuidados iniciales	– Descontaminación (si no se ha realizado previamente). – Mantenimiento de la respiración y de la circulación. – Tratamiento con antídoto (si no se ha administrado anteriormente) – Oxígeno al 100% (si no se ha administrado anteriormente) – Bicarbonato de sodio (si no se ha administrado anteriormente) – Ingreso en la unidad de cuidados intensivos
Unidad de cuidados intensivos	– Prosecución de oxígeno, antídotos y administración de bicarbonato de sodio – Terapia con oxígeno hiperbárico (HBO) en las víctimas por inhalación de humo, si es aplicable – Monitorización cardíaca – Monitorización neurológica – Tratamiento del coma, hipotensión, convulsiones y disritmias cardíacas, según los protocolos ACLS (algoritmos de apoyo vital cardíaco avanzado) – Monitorización de la toxicidad sistémica de los pacientes con quemaduras química asociadas a cianuros
Parámetros de laboratorio	– Pruebas rutinarias de laboratorio – Pruebas adicionales de laboratorio (lactato en plasma, gasometría arterial) – Concentración de metahemoglobina en sangre (debe ser < 20%) – Concentraciones de carboxihemoglobina en sangre (adicional en las víctimas por inhalación de humo) – Concentraciones de cianuro de sangre (AEDT-sangre): - Valor estándar: 15 – 40 $\mu\text{g l}^{-1}$ - Concentración tóxica: > 200 $\mu\text{g l}^{-1}$ - Concentración letal: > 3 mg l^{-1}

Los pacientes que han sufrido una contaminación grave de la piel con sales de cianuro deberían ser sometidos a descontaminación antes de su transporte al hospital puesto que el HCN que se libere puede constituir una amenaza para el paciente, los primeros intervinientes y el personal sanitario.

En el hospital, deberían ser sometidos a observación minuciosa durante 24 horas y evaluados con regularidad en cuanto a evidencia de haber sufrido intoxicación por cianuro.

Si es posible, deberían medirse las concentraciones de hemoglobina total y de metahemoglobina, de forma rápida, y antes de repetir la dosificación de antidotos formadores de metahemoglobina. Por regla general, las concentraciones sanguíneas de cianuro deben ser interpretadas con precaución, debido a que la corta vida media del cianuro puede conducir a la subestimación de sus valores.

6.7. Efectos a largo plazo sobre la salud

Después de una intoxicación grave por cianuro, en la cual se han mantenido condiciones de hipoxia durante un periodo prolongado, es posible que aparezcan daños a largo plazo del sistema nervioso central. Los pacientes que sobreviven a la intoxicación grave por cianuro pueden desarrollar síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson, con deterioro de la función motora desde días hasta un mes después de la exposición. Estos pacientes muestran anomalías en el sistema dopaminérgico nigroestriatal.

6.8. Tratamiento en una fase a largo plazo

Para el tratamiento de las anomalías dopaminérgicas de naturaleza similar a las de la enfermedad de Parkinson, se pueden aplicar agonistas dopaminérgicos, pero su eficacia y tolerancia a largo plazo no han sido estudiadas de modo sistemático.

6.9. Resultado y pronóstico

El pronóstico de los pacientes intoxicados por cianuro depende de la forma de exposición y de la dosis de cianuro, del estado de salud premórbido del paciente, de la presencia de otras

intoxicaciones (por ejemplo, inhalación de humo), del patrón de lesiones, y de si se han administrado antidotos o no.

6.10. Lecturas complementarias

Borron SW. *Recognition and treatment of acute cyanide-poisoning*. J Emerg Nurs 2006; 32:S12–S26.

Curry SC. *Cyanide: hydrogen cyanide, inorganic cyanide salts and nitriles*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier- Mosby; 2005.

Eckstein M. *Enhancing public health preparedness for a terrorist attack involving cyanide*. J Emerg Med 2006; 35:59–65.

Hall AH, Dart R, Bogdan G. *Sodium thiosulphate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning?* Ann Emerg Med 2007; 49:806–813.

Koschel MJ. *Management of the cyanide-poisoned patient*. J Emerg Nurs 2006; 32:S19– S26.

Stork CM. *Thiosulphate*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005.

Zilker T, Eyer P. *4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) as an antidote for poisoning by cyanide*. In: *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005.

Capítulo 7:

Agentes de represión de disturbios

7.1. Introducción

Los irritantes sensoriales, tales como los agentes de represión de disturbios, son sustancias químicas caracterizadas por una toxicidad muy baja, un rápido efecto y una breve duración de su acción. En general, estos agentes tienen un margen de seguridad muy amplio. El 2-clorobenzalmalononitrilo (CS) es el irritante sensorial más comúnmente empleado para el control de disturbios (Figura 7.1). La 2-cloroacetofenona (CN) también se utiliza en algunos países para este propósito, a pesar de tener una toxicidad más alta. La dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina (CR) es un irritante más moderno, pero hay poca experiencia en su empleo. La oleorresina de capsicum (espray de pimienta) es una sustancia natural, una mezcla que contiene capsaicina como principal componente picante, que se emplea cada vez más para la represión de disturbios y el mantenimiento del orden público. El aerosol de pimienta está disponible actualmente para protección personal y, en los Estados Unidos, lo emplean los servicios de reparto postal para repeler animales y los aficionados al camping para ahuyentar a los osos.



Figura 7.1: *El empleo de CS como agente de represión en disturbios civiles*

7.2. 2-clorobenzalmalononitrilo (CS)

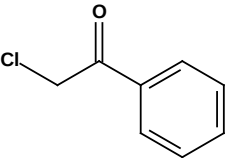
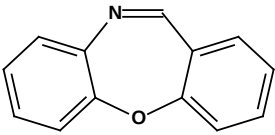
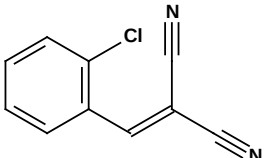
El 2-clorobenzalmalononitrilo (CS) se utiliza como un agente de represión de disturbios en muchos países. También se emplea como agente de entrenamiento para simular la exposición a agentes químicos de guerra y en las pruebas de funcionamiento de las máscaras. El límite umbral de detección en humanos (leve irritación de las vías nasales) para el CS es aproximadamente $0,004 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. El rango mínimo de concentración irritante va de $0,1$ a $1,0 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, y se producen signos y síntomas intolerables de exposición a concentraciones de $4,0$ a $10,0 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. La dosis letal estimada, en humanos, está entre $25\,000$ y $150\,000 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, con un ratio de seguridad del orden de $25\,000$ a $1\,500\,000$.

7.2.1 Propiedades

En la tabla 7.1 se resumen las propiedades físico-químicas de los agentes de represión de disturbios.

Tabla 7.1: *Propiedades físico-químicas de los agentes de represión de disturbios*

Propiedad	CN	CR	CS
Aspecto	Sólido cristalino incoloro	Agujas amarillas	Sólido blanco cristalino
Nombre químico	2-cloroacetofenona	Dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina	2-clorobenzalmalononitrilo
Fórmula química	$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}$	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2$

Estructura			
Peso molecular	154,59	195,29	188,6
Punto de congelación (°C)	57 – 58	71 – 72,5	95 – 96
Punto de ebullición (°C)	244 – 245	335	310 – 315
Solubilidad en agua	Prácticamente insoluble	Ligeramente soluble	Prácticamente insoluble
Solubilidad en disolventes orgánicos	Libremente soluble	Libremente soluble	Libremente soluble
Presión de vapor (mm Hg) @20°C	0,013	0,000059	0,000034
Volatilidad (mg·m ⁻³)	110 (20°C)	0,63 (25°C)	0,35 (20°C)

Generalmente el CS se dispersa como un aerosol generado pirotécnicamente, pero también puede ser diseminado por rociado de una solución de CS en un disolvente apropiado y en forma de polvo muy fino (CS micronizado).

Aunque el humo no es persistente, el CS puede permanecer en superficies rugosas (por ejemplo, ropa) de la cual se libera muy lentamente. Para limpiar este tipo de materiales se requiere una 1 hora de aireación como mínimo después de producirse la exposición.

7.2.2. Detección

No existen detectores de campo para el CS.

7.2.3. Protección

Los equipos de protección individual completos proporcionan una total protección. Frente al CS, en las concentraciones de campo, la protección se consigue con la máscara y el uniforme normal de campaña, con cuello, muñecas y tobillos abrochados.

7.2.4. Descontaminación

Las personas expuestas deberían moverse a una zona con aire limpio, separados de otros individuos contaminados, de cara al viento, con los ojos abiertos y respirando profundamente. La piel y los ojos contaminados deben aclararse con abundante agua. Después de la exposición, las prendas de vestir y el equipo individual deben ser sometidos a inspección en busca de residuos. Si se encuentran, el individuo debe cambiarse y lavar sus ropas para su propia protección y la de otras personas próximas que no vayan provistas de máscara.

7.2.5. Mecanismo de acción

Los lacrimógenos actúan sobre las terminaciones nerviosas, la córnea, las membranas mucosas y la piel. La reacción es muy rápida.

7.2.6. Signos y síntomas

La exposición al CS causa los siguientes síntomas:

- (1) *Ojos*. Los síntomas incluyen una intensa sensación de ardor, conjuntivitis (de hasta 30 minutos de duración), eritema de los párpados (alrededor de una hora de duración), blefaroespasmos, violento lagrimeo (alrededor de 10 a 15 minutos), y fotofobia.
- (2) *Tracto respiratorio*. El primer síntoma es una sensación de ardor en la garganta, que se transforma en dolor y se extiende hasta la tráquea y los bronquios. En una etapa posterior, puede presentarse una sensación de asfixia, a menudo acompañada de temor. Además, se presenta una sensación de ardor en la nariz, rinorrea, eritema de la mucosa nasal y a veces epistaxis leve. Con frecuencia, el sentido del gusto se distorsiona algunas horas después de la exposición. Se han observado náuseas, diarrea y dolor de cabeza. Se producen estornudos tras una exposición leve, que pueden ser persistentes. Muchas personas se han quejado de sufrir fatiga durante varias horas con posterioridad a la

exposición. Después, también aparece tos, asfixia, arcadas y vómitos (raramente). La exposición a altas concentraciones de CS puede provocar edema pulmonar.

- (3) *Piel*. Se produce una sensación de ardor, especialmente en áreas húmedas, aunque desaparece con rapidez. Esta sensación de ardor puede reaparecer unas horas más tarde, con frecuencia mientras se lava la zona. La exposición prolongada a grandes cantidades (por ejemplo, al manipular el CS a granel) puede causar formación de eritema y de vesículas. La exposición prolongada (continua o intermitente) a altas concentraciones puede dar lugar a un efecto acumulativo, especialmente cuando se combina con humedad y altas temperaturas. La sensibilidad al CS puede ser provocada.

7.2.7. Primeros auxilios

En prácticamente todos los casos es suficiente apartar al afectado a una zona de aire limpio para que los síntomas desaparezcan pronto. Debería cambiarse la ropa y, si los síntomas persisten, pueden lavarse con agua los ojos, la boca y la piel (y con jabón en el caso de la piel). No deberían utilizarse lociones a base de aceite, ni descontaminantes cutáneos que contengan lejía, que deben reservarse para contaminaciones más peligrosas (por ejemplo, con agentes vesicantes o con agentes nerviosos); la lejía reacciona con el CS para formar una combinación que resulta más irritante para la piel que el CS solo.

7.2.8. Tratamiento

Los puntos a destacar en la gestión de los expuestos a CS son los siguientes:

- (1) *Ojos*. Normalmente los efectos oculares remiten espontáneamente y no requieren tratamiento. Si han penetrado en el ojo partículas grandes o gotas del agente, puede ser necesario un tratamiento contra materiales corrosivos. La pronta irrigación del ojo con abundantes cantidades de agua es el mejor tratamiento contra el CS sólido. Después de

una completa descontaminación, pueden utilizarse preparaciones oculares con corticosteroides previa consulta a un oftalmólogo.

- (2) *Piel*. El eritema temprano y la sensación de picor (hasta de 1 hora), especialmente en zonas húmedas y templadas de la piel, son generalmente transitorios y no requieren tratamiento alguno. Después de una exposición intensa o prolongada puede presentarse inflamación y formación de ampollas similares a las quemaduras solares, especialmente en las pieles claras. Para tratar la dermatitis existente o para limitar eritema retardado se pueden aplicar corticoides en forma de pomada o loción de calamina. Si se desarrollan ampollas, éstas deberían tratarse como cualquier otra quemadura de segundo grado. La infección secundaria se trata con antibióticos apropiados.
- (3) *Tracto respiratorio*. En el caso raro de efectos pulmonares por una exposición masiva sería necesaria la evacuación. La gestión es la misma que para agentes que causan daño pulmonar.

7.2.9. Curso y pronóstico

La mayor parte del personal afectado por los agentes de represión de disturbios no requiere atención médica y es raro que se produzcan bajas.

7.3. Dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina (CR)

La dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina (CR) es similar en sus efectos al CS, pero la concentración eficaz mínima es más baja y la LC₅₀ es mayor. La sintomatología y el tratamiento son similares a los del CS.

El CR difiere del CS en que es menos tóxico por inhalación, pero sus efectos sobre la piel son más pronunciados. Sin embargo, es más persistente en el ambiente y en la ropa.

7.4. 2-Cloracetofenona (CN)

La 2-cloroacetofenona (CN) es un agente de represión de disturbios. Como agente de entrenamiento la CN está ahora siendo sustituida por el CS, ya que este último es mucho menos tóxico. Sin embargo, en algunos países sigue siendo utilizado por la policía.

7.4.1. Propiedades

La CN es un sólido transparente, de color marrón amarillento, que funde en torno a los 54 °C. Aunque su solubilidad en agua es baja, es muy soluble en una amplia gama de disolventes orgánicos. Cuando se dispersa mediante pirotecnia, se dice que tiene un olor débil que recuerda al de la flor de manzana.

7.4.2. Modo de acción y efectos tóxicos

El modo de acción es similar al del CS; la CN provoca estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales.

7.4.3. Signos y síntomas

La exposición a la CN afecta principalmente los ojos, produciendo sensación de ardor, lagrimeo, inflamación y edema de los párpados, blefaroespasma y fotofobia. Transcurridas de 1 a 2 horas, todos los síntomas desaparecen.

Las altas concentraciones pueden causar irritación del tracto respiratorio superior, inflamación de la piel con formación de ampollas, debilitación visual y edema pulmonar. Las gotas o salpicaduras en los ojos pueden dar lugar a quemaduras corrosivas, opacidad de la córnea e incluso a un deterioro visual permanente.

7.4.3. Primeros auxilios

Después de la exposición, los efectos adversos son adecuadamente neutralizados simplemente permitiendo la aireación de los ojos abiertos en una zona de aire limpio. Si es necesario, se pueden lavar los ojos con abundante cantidad de agua. Los ojos nunca deben frotarse, ya que la lesión mecánica puede complicar el efecto químico. Los pacientes que sufren de ceguera temporal deben ser tranquilizados; nunca se ha observado ceguera permanente por exposición a un aerosol, incluso a concentraciones muy elevadas.

7.5. Capsaicina

La capsaicina es el componente de mayor poder irritante, estando presente en mayor cantidad entre los diferentes capsaicinoides de la oleorresina de capsicum (OC), un extracto aceitoso de las plantas del género *Capsicum* (pimientos) (Figura 7.2). El OC contiene del 0,01 al 1,0% de capsaicinoides, en materia seca. Los aerosoles de pimienta disponibles en el mercado contienen del 1 al 15% de capsaicinoides.

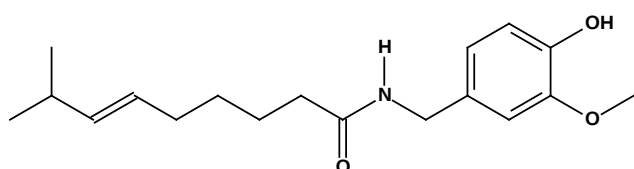


Figura 7.2: La estructura química de la capsaicina y la naturaleza oleosa del aceite de capsicum

Los capsaicinoides activan los receptores vaniloides de las neuronas sensoriales. La liberación del neuropéptido sustancia P, del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y de la neuroquinina A, produce alteraciones en la mucosa de las vías respiratorias y la inflamación neurógena del epitelio respiratorio, de los vasos sanguíneos de las vías respiratorias, de las glándulas y del músculo liso.

La nonivamida (vanililamida de ácido pelargónico o PAVA) es otro capsaicinoide. Está presente en bajas cantidades en algunas especies del género *Capsicum*, pero se sintetiza para fines de represión de disturbios.

7.6. Lecturas complementarias

Olajos EJ, Salem H. *Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry*. J Appl Toxicol 2001; 21:355–391. Available at:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.767/pdf>

LJ Schep, RJ Slaughter, DI McBride. *Riot control agents: the tear gases CN, CS and OC – a medical review*. J Royal Army Medical Corps 2015; 161:94–99. Available at:
<http://jramc.bmj.com/content/161/2/94.full.pdf+html?sid=2bf6683f-0949-4e0c-8226-4469c6b05e1a>

Y Dimitroglou, G Rachiotis, C Hadjichristodoulou. *Exposure to the riot control agent CS and potential health effects: a systematic review of the evidence*. Int J Environ Res Public Health 2015; 12:1397–1411. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344673/pdf/ijerph-12-01397.pdf>

Capítulo 8:

Sustancias químicas tóxicas de origen biológico

8.1. Introducción

Las toxinas son sustancias tóxicas que producen diversos organismos biológicos, entre los que se encuentran plantas, animales, microorganismos, virus, hongos u otras sustancias infecciosas.

El término 'toxina' cubre una amplia gama de sustancias. En un extremo del rango se encuentran las toxinas bacterianas, como la toxina botulínica y la enterotoxina estafilocócica, que son proteínas de alto peso molecular que en el pasado han sido almacenadas para convertirlas en armas. En la parte central del rango están los venenos de serpientes, los de insectos, determinados alcaloides de origen vegetal, así como una gran cantidad de sustancias similares, algunas de las cuales, como la ricina, han sido utilizadas como armas. En el otro extremo están las moléculas relativamente pequeñas, como las toxinas marinas, algunas de las cuales, como la saxitoxina, también han tenido este uso. El cianuro de hidrógeno, que se ha tratado en el capítulo 6 de esta guía, se produce en cantidades industriales por síntesis química, pero es también una toxina producida por unas 400 variedades de plantas, por ciertos animales y también sintetizada por al menos una bacteria (*Bacillus pyocyaneus* o *Pseudomonas aeruginosa*).

Este capítulo examina los efectos médicos y el tratamiento de las toxinas vegetales y de las toxinas marinas, con particular énfasis en la ricina y la saxitoxina, ya que ambas figuran en el Anexo 1 de la Convención. La Lista 1 contiene las sustancias tóxicas que han sido desarrolladas, producidas, almacenadas o utilizadas como armas químicas y que son consideradas de alto riesgo para el objeto y fines de la Convención. Otros productos químicos enumerados en el Anexo 1 incluyen los agentes vesicantes y los agentes nerviosos que se tratan en los capítulos 3 y 4 de esta guía. Los perfiles toxicológicos de la ricina y de la saxitoxina se resumen en la tabla 8.1.

Tabla 8.1: Resumen del perfil toxicológico de las armas químicas con origen toxinológico

Agente químico	Origen biológico	Tipo de sustancia química	Dosis letal en humanos (µg/kg)	Rutas de entrada	Inicio de los síntomas después de la exposición	Sistema afectado	Muerte después de la exposición
Ricina	Semillas de ricino	Glicoproteína	3	Inhalación, ingestión, inyección	2 – 24 horas	GI* CV** NS*** RS****	36 – 72 horas
Saxitoxina	Moluscos con concha	Sustancia no-proteica de tipo imidazolina guanidina	5,7	Inhalación, ingestión, inyección	0,5 – 2 horas	NS GI RS	2 – 12 horas

* GI = Gastrointestinal

** CV = Cardiovascular

***NS = Sistema nervioso

**** RS = Sistema respiratorio

8.2. Ricina

La ricina es una glicoproteína tóxica de las semillas del ricino (*Ricinus communis L.*) que es extremadamente tóxica para las células de los mamíferos. La planta del aceite de ricino la constituyen varias especies de plantas con flores del género *Euphorbia*, familia *Euphorbiaceae*. En la figura 8.1 se muestran imágenes de la planta y de las semillas de ricino.



Figura 8.1: *Ricinus communis*, la planta del aceite de ricino, durante la floración (izquierda); formación de las semillas del ricino (derecha); semillas del ricino (abajo).

La toxina de ricina es tóxica por ingestión, por inyección o incluso por inhalación. La ricina es 1000 veces menos tóxica que la toxina botulínica.

8.2.1. Uso histórico

En 1918, el Departamento de Guerra de Estados Unidos consideró la ricina como un arma potencial. Fue denominada por el Ejército con el código "compuesto W". La colaboración de americanos y británicos durante la Segunda Guerra Mundial desarrolló la bomba W, que fue ensayada pero nunca utilizada. El primer caso documentado de intoxicación por ricina como arma fue el asesinato, en 1978, del desertor búlgaro Georgi Markov. Le dispararon en Londres una pequeña esfera hueca de platino cargada con ricina mediante un dispositivo oculto en un paraguas. La ricina liberada de esta esfera intoxicó y causó la muerte a Markov al cabo de tres

días. Otros seis atentados han sido atribuidos a la misma técnica. La primera acusación al amparo de la Ley antiterrorista de armas biológicas de los Estados Unidos de 1989 (U.S. 1989 Biological Weapons Anti-Terrorism Act) fue contra dos manifestantes en contra del pago de impuestos detenidos en 1995, en Brooten, Minnesota, acusados de poseer ricina, como arma biológica. En el año 2003 en los Estados Unidos, una carta dirigida a la Casa Blanca, contaminada con ricina, fue encontrada en una habitación para el correo del senador Bill Frist, en el edificio Dirksen de las Oficinas del Senado. Más recientemente, el presidente Barack Obama y el alcalde de Nueva York Michael Bloomberg recibieron cartas contaminadas con ricina, por las que fue condenada una actriz de Texas. También se ha informado de intentos de suicidio con extractos de semillas de ricino. Según informaciones aparecidas en Polonia, Bélgica y Estados Unidos, se dieron cinco casos (cuatro hombres y una mujer) de intento de suicidio mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea de extractos de semilla preparados por ellos mismos. También se han divulgado muchos otros casos de intoxicación aguda por ingestión de ricino, así como intentos de suicidio en adultos y accidentes en los niños, todos los casos con baja letalidad.

8.2.2. Propiedades físicas, químicas y toxicológicas

La ricina (64 kDa) es soluble en agua y por ello no se encuentra en los aceites de ricino. Consta de dos cadenas peptídicas, A y B, unidas por un puente disulfuro. La subunidad B se une a las glicoproteínas en las células epiteliales, permitiendo a la subunidad A entrar en la célula mediante endocitosis mediada por un receptor. La subunidad A tiene la capacidad de provocar la inhibición catalítica de los ribosomas eucarióticos, bloqueando con ello la síntesis de proteínas. Una molécula de ricina es capaz de desactivar 2.000 ribosomas por minuto, lo que conduce finalmente a la muerte de la célula. La ricina también puede mediar la apoptosis por mecanismos aún no plenamente entendidos. Entre otros efectos tóxicos pueden citarse el desequilibrio del calcio y del magnesio, la liberación de citoquinas, las reacciones de fase aguda y el estrés oxidativo en el hígado.

La ricina es más potente por inhalación y menos tóxica por ingestión. La dosis media letal por ingestión (DL_{50}) en roedores es más de 1000 veces mayor que por inhalación. La baja toxicidad por ingestión de la ricina puede ser debida a su gran tamaño, que conduce a la degradación gástrica y mala absorción en el tracto gastrointestinal.

La ricina ingerida se absorbe en menos de 2 horas a través de vasos sanguíneos y linfáticos, acumulándose en el hígado y en el bazo. En los experimentos con ratones, la ricina es detectable en las heces después de 2 horas de su introducción con sonda nasogástrica (gavaga), pero transcurridas 72 horas, aproximadamente, del 20 al 45% de la ricina ingerida se excreta inalterada, a través de las heces. Los efectos tóxicos de la ricina se manifiestan generalmente en un periodo de 4 a 6 horas después de la ingestión, pero pueden durar hasta 10 horas.

Los efectos citotóxicos pueden presentarse hasta 5 días después de la exposición, incluso en individuos asintomáticos. La mayoría de los estudios sobre la toxicidad por ingestión de ricina utilizan roedores, que tienen la capa del epitelio estratificado muy queratinizada en las superficies lumenales de su aparato gastrointestinal, mientras que la superficie del aparato gastrointestinal humano está muy poco queratinizada.

Los macrófagos del sistema retículoendotelial, como las células de Kupffer, tienen receptores de manosa en la superficie de la membrana, lo que los predispone a los efectos tóxicos de la ricina. El daño resultante puede persistir durante mucho tiempo y progresar hasta producir fallo hepático, si la ingesta de ricina es suficientemente alta.

En seres humanos, altas dosis de ricina mediante inyección intramuscular o subcutánea originan necrosis local en el punto de la inyección, necrosis linfóide local grave, necrosis del hígado, hemorragia gastrointestinal, nefritis difusa, y esplenitis difusa. La mayor parte de la ricina inyectada se excreta a través de la orina después de 24 horas y menos del 2% puede encontrarse en las heces.

8.2.3. Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de ingestión de ricina hacen referencia a la ingesta de semillas de ricino, habiéndose reportado de más de 1.000 casos de toxicidad por consumo de semillas, con una tasa de mortalidad entre el 1,9% y el 6%. La liberación de la ricina de las semillas de ricino requiere la digestión y deslipidación de la matriz de las semillas. Las semillas de ricino, si se ingieren, pueden pasar intactas a través del tracto gastrointestinal gracias a su cáscara.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por ricina aparecen en un intervalo de 2 a 24 horas, dependiendo de la dosis y la ruta de entrada, pudiendo sobrevenir la muerte entre las 36 y 72 horas posteriores a la exposición. Los pacientes que la han ingerido presentan muy pronto náuseas, vómitos y dolores abdominales, seguidos por diarrea, hemorragia anal, anuria, calambres, midriasis, fiebre, sed, dolor de garganta, dolor de cabeza, colapso vascular y shock. La ingestión de ricina puede inducir necrosis de hígado, de bazo y de riñón.

La inyección intramuscular induce dolor local grave, y necrosis regional de los ganglios linfáticos y de los músculos, con moderados signos sistémicos como fiebre, midriasis, anuria, colapso vascular y shock. Después de su inhalación, se produce dificultad respiratoria con edema pulmonar, que puede llevar a insuficiencia respiratoria y a la muerte. Puede observarse leucocitosis transitoria de 2 a 5 veces por encima de lo normal.

Las principales presentaciones clínicas de los pacientes intoxicados con semillas de ricino son dolor abdominal, irritación orofaríngea, vómitos y diarrea. Debido a la necrosis local del tracto gastrointestinal pueden aparecer diferentes tipos de hemorragias digestivas como hematemesis, melena o hematoquecia. La pérdida de volumen provoca deshidratación, taquicardia, hipotensión y cianosis. La pérdida de un volumen excesivo induce choque hipovolémico e insuficiencia renal. Otras manifestaciones comunes son la hipoglucemia y la hemólisis.

Un síndrome de sepsis, con náuseas, anorexia, dolor de cabeza, fiebre, hipotensión y mareos es una presentación clínica inicial de inyección intramuscular de ricina y puede aparecer de 10 a 12 horas después de la inyección. El punto de inyección muestra generalmente daño tisular local. También aparece un aumento en las transaminasas hepáticas, en la creatina quinasa, en la

amilasa y en la bilirrubina, así como insuficiencia renal acompañada por mioglobinuria, hipoglucemia letal y anomalía metabólica.

En urgencias se presentó un hombre de 20 años, al cabo de 36 horas de intentar suicidarse mediante una inyección de un extracto de semillas de ricino. Presentaba dolor de cabeza, dolores abdominales, de pecho y de espalda, náuseas, debilidad grave y mareos. También manifestaba hematoquecia, anuria y acidosis metabólica. Sus manifestaciones progresaron con presión arterial baja, insuficiencia renal y hepática con diátesis, no respondiendo a los vasopresores ni a los cuidados intensivos. El sangrado condujo a un paro cardíaco, a pesar de aplicar esfuerzos de resucitación completos. En la autopsia se encontraron focos hemorrágicos en la pleura, encéfalo y miocardio. El desertor búlgaro que fue asesinado por inyección sufrió inmediatamente dolor local que le produjo debilidad general durante 5 horas. En la admisión, presentaba fiebre, náuseas, vómitos y taquicardia pero con presión arterial normal. En su muslo había un endurecimiento de 6 cm en donde probablemente había ocurrido la inyección. Los ganglios linfáticos regionales de la extremidad afectada estaban hinchados. Al segundo día, desarrolló taquicardia e hipotensión, y aparición de leucocitosis ($26\,300/\text{mm}^3$). Al día siguiente, desarrolló anuria y hematemesis y el bloqueo completo de la conducción auriculoventricular le llevó a la muerte.

No existen datos sobre de intoxicaciones mortales en humanos debidas a la inhalación de un aerosol de ricina, pero sí informes de síndrome alérgico típico con congestión de nariz y garganta, picor de ojos, urticaria y opresión en el pecho en los trabajadores expuestos al polvo de ricino. Sin embargo, monos intoxicados con aerosoles de ricina no mostraron signo alguno de intoxicación sistémica, aunque sí presentaron neumonía necrotizante difusa, inflamación intersticial y alveolar, edema e inundación alveolar.

La causa de la muerte en las intoxicaciones por ricina depende de la vía de entrada. Sin embargo, como la ricina es una toxina celular relativamente indiscriminada, la intoxicación sistémica afecta a todos los órganos y sistemas. La ingestión oral de ricina induce lesiones necróticas y hemorrágicas en el aparato gastrointestinal, asociadas a fallo hepático y renal que conduce a hipotensión y a colapso vascular, que no responden al tratamiento. La ricina

inyectada también causa hemorragia gastrointestinal e insuficiencia hepática y renal. En el caso de inhalación de ricina, la hipoxia secundaria al daño pulmonar podría ser la principal causa de muerte.

Las principales manifestaciones clínicas de la ricina y de la saxitoxina, en diferentes órganos, y según la vía de entrada, se resumen en la tabla 8.2.

Tabla 8.2: *Principales manifestaciones clínicas de la ricina y de la saxitoxina*

Toxina	Ingestión			Inhalación		Inyección	
	Sistema gastrointestinal	Sistema cardiovascular	Sistema nervioso	Sistema respiratorio	Sistema nervioso	Sistema nervioso	Sistema cardiovascular
Ricina	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, disfunción hepática, fallo renal	Taquicardia, hipotensión, shock, colapso	Fatiga, fiebre, dolor muscular, debilidad, mareo	Tos, dolor de pecho, disnea, hipoxemia, edema pulmonar no-cardiogénico	Fatiga, debilidad, dolor muscular, mareo	Dolor local, fatiga, mareo	Taquicardia, hipotensión, bloqueo auriculoventricular
Saxitoxina	Náuseas, vómitos	Taquicardia, hipotensión, shock	Dolor muscular, entumecimiento y parálisis, mareos, dolor de cabeza	Tos, dolor de pecho, disnea, insuficiencia respiratoria	Parálisis muscular	Sin datos en seres humanos	

8.2.4. Diagnóstico

La intoxicación por ricina puede explicar la dificultad respiratoria en un gran número de soldados sanos o incluso de civiles, así como la hemorragia gastrointestinal en los que ingieren la misma comida en un acto de guerra o de terrorismo. Debería tomarse en consideración también la inyección de ricina cuando una persona amenazada de muerte o que constituye un posible objetivo terrorista, presenta un rápido desarrollo de uno de los síndromes de extravasación capilar como edema e hipotensión.

La ricina puede detectarse en secciones de tejido, fluidos corporales y frotis nasales mediante métodos de ensayo inmunológicos tales como los de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Su límite inferior de detección es de aproximadamente de 0,1 ng/mL (1,54 pmol/L), y puede ser detectada hasta 24 horas después de

la exposición. También se recomienda la detección de ricina en muestras ambientales mediante ensayos de inmunofluorescencia resuelta en el tiempo y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En un nuevo método llamado Inmuno-PCR (IPCR), la ricina es adsorbida directamente en los pocillos de una placa de microvaloración o inmovilizada indirectamente mediante captura por anticuerpos. Este método puede detectar cantidades de ricina tan bajas como 1 pg/mL, con límites de detección de 10 pg/mL en muestras de huevo y leche y de 100 pg/mL en muestras de carne de vacuno.

8.2.5. Triage

El triaje y la valoración de la gravedad resultan difíciles en fases tempranas debido a que las vías de exposición (intravenosa, intramuscular, inhalatoria y digestiva) pueden ser diferentes y las manifestaciones clínicas de la intoxicación por ricina pueden manifestarse mucho después de la exposición. Sin embargo, en determinados momentos, el triaje debe hacerse tomando como base los resultados disponibles conforme al historial y a los hallazgos clínicos, toxicológicos y bioquímicos.

Todos los pacientes expuestos deberían ser transferidos al hospital y examinados por un médico de urgencias/emergencias o, a ser posible, por un toxicólogo clínico. Los pacientes asintomáticos deben permanecer bajo observación durante al menos 12 horas después de la exposición a la ricina. Lo adecuado sería que los pacientes con manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas fuesen sometidos a tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

8.2.6. Tratamiento

No hay antídoto para las intoxicaciones por ricina; por tanto, se recomienda una terapia de cuidados de soporte. La ricina actúa rápida e irreversiblemente, por lo que medidas preventivas

como la vacunación de grupos de alto riesgo, por ejemplo, personal militar o diplomático en situación de riesgo, constituye una importante consideración estratégica.

8.2.7. Descontaminación

En caso de exposición cutánea, se retira toda la ropa y apósitos. Se coloca la ropa en una bolsa de polietileno resistente, de 0,15 mm de espesor (6 mil), y se etiqueta para su disposición final como si contuviese agentes químicos de guerra. Se lava la piel de la víctima con suficiente agua y jabón; los pacientes puestos sobre alerta deberían ducharse. Después de la ingestión de ricina o de semillas de ricino y, en ausencia de contraindicaciones, debería realizarse un lavado gástrico y administrar carbón activado. Aún no ha sido cuantificada la velocidad de adsorción de ricina por el carbón activado y, por tanto, su eficacia no está confirmada. En la exposición por inhalación, se debe retirar inmediatamente al paciente de la zona contaminada. Se recomienda lavar, durante al menos 30 minutos, las superficies y la ropa con una solución de hipoclorito de sodio al 0,1%.

El personal que trabaja en zonas contaminadas debería utilizar equipos de protección personal (EPP) con sistema de respiración autónomo (véase el Capítulo 2). Sin embargo, como en el primer contacto pueden no conocerse exactamente cuáles son los agentes contaminantes, sería prudente equipar al personal con el nivel más alto de protección. Los pacientes deben ser retirados de la zona de exposición y descontaminados en las áreas de descontaminación de materiales peligrosos designadas (HAZMAT) antes de ser trasladados a un hospital.

8.2.8. Terapia de cuidados de soporte

Los cuidados de soporte son el principal tratamiento para la intoxicación por ricina y varían según cuál sea la vía de exposición. Como los efectos citotóxicos de la ricina pueden presentarse hasta cinco días después de la intoxicación, se recomienda establecer, incluso en pacientes asintomáticos, vigilancia clínica y bioquímica durante este periodo.

La intoxicación intramuscular o intravenosa por ricina requiere una supervisión más cuidadosa de las funciones cardiovasculares y pulmonares. Es de vital importancia el tratamiento temprano del edema pulmonar y de la hipotensión. La terapia de soporte está indicada en casos de edema pulmonar agudo y de insuficiencia respiratoria, así como la administración de oxígeno, agentes antiinflamatorios, analgésicos, respiración mediante ventilación artificial con presión positiva, y corrección de fluidos y electrolitos. También son importantes la corrección de coagulopatías y la monitorización de las funciones renal y hepática.

Los pacientes que permanecen asintomáticos hasta 12 horas después de la exposición (por ingestión o por inhalación) tienen un riesgo bajo de desarrollar toxicidad y pueden ser dados de alta, si bien tomando algunas precauciones. Es conveniente recordar que los efectos citotóxicos de la ricina pueden no presentarse hasta transcurridos cinco días. Por ello, se recomienda vigilancia bioquímica durante todo este período de 5 días, incluso en pacientes asintomáticos. Generalmente, los pacientes intoxicados con ricina se recuperan, si no fallecen en un intervalo de 5 días después de la exposición.

Para el tratamiento de la intoxicación por ricina se han recomendado varios medicamentos, como la difluorometilornitina y la dexametasona, que han inducido tiempos de supervivencia más de largos en ratones intoxicados. Durante las últimas décadas, los investigadores han intentado desarrollar inhibidores de ricina que reduzcan su actividad N-glucosidasa, pero el interés actual se centra en las moléculas que alteran el tráfico intracelular. Los resultados, aunque prometedores, no están aún listos para la aplicación al tratamiento humano.

Se ensayaron anticuerpos anti-ricina (anti-RTA, anti-RTB y anti-ricina) para impedir la unión, internalización o direccionamiento del RTA al compartimento endosomal, el cambiando el tráfico intracelular y neutralizando la ricina dentro de la célula. Los resultados, según estudios *in vitro*, revelaron que los anticuerpos anti-RTA son más protectores que los anticuerpos anti-RTB. Se ha reportado que algunos anticuerpos protegen las células incluso 8 horas después de la exposición celular. Otros estudios han demostrado que los animales pueden ser protegidos contra la ricina mediante inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (MAb). Sin embargo,

la mayoría de los anticuerpos monoclonales desarrollados contra la ricina han mostrado propiedades indiferentes.

8.2.9. Vacunación y protección pasiva

Varios grupos de alto riesgo necesitan protección contra la ricina. Se recomienda la vacunación activa para el personal militar, personalidades o diplomáticos con un riesgo muy alto de asesinato, primeros intervinientes en emergencias y el personal de laboratorio que realiza la investigación de ricina. Para los civiles con un riesgo bajo de exposición, es mejor estrategia aplicar la vacunación tras la exposición o la terapia con anticuerpos. La vacunación de la ciudadanía debería realizarse si hay un riesgo real de ataque terrorista. La vacunación tras la exposición necesita un diagnóstico rápido y disponer de fácil acceso a la vacuna adecuada.

La vacuna de ricina ideal debería proteger a las víctimas, cualquiera que sea la ruta de intoxicación y, para inmunización ante una gran emergencia, debería tener una vida media adecuada y ofrecer una inmunización duradera con sólo 1 ó 2 dosis. Se han evaluado, en modelos de roedores con administración por vía subcutánea o como aerosol, diferentes tipos de toxoide de ricina, obtenidos por calentamiento o por adición de sustancias químicas. Aunque reducen la mortalidad inducida por la ricina, no protegen contra el daño pulmonar. La administración oral de toxoides de ricina no proporciona protección frente a la exposición a la ricina en forma de aerosol. Otro problema del toxoide es su riesgo residual de toxicidad debido a una ineficiente inactivación. La protección por inmunización activa da mejores resultados en los casos de exposición por inhalación.

Otra forma de vacuna es el toxoide inactivado con formol, a pesar de que el formol no puede inactivar totalmente la ricina. Este tipo de vacuna es eficaz contra la ricina en forma de aerosol. También se han aplicado vacunas recombinantes de la cadena A de la ricina para reducir los efectos adversos de la vacuna y aumentar su estabilidad. El ejército de los Estados Unidos ha desarrollado la RTA 1-33/44-198, una proteína inactivadora de ribosomas, modificada

estructuralmente, que ofrece en animales una protección del 100% frente a dosis supraletales de ricina aerosolizada.

Un grupo de investigación en Texas ha desarrollado una vacuna recombinante de la cadena A de ricina, que incluye puntos que inducen el síndrome enzimático y el síndrome de extravasación capilar. Se comercializa con el nombre de RiVax™ y es altamente soluble y estable en diversas formulaciones. La administración intramuscular de RiVax™ en ratones ofreció protección en su funcionalidad pulmonar y en la integridad del tejido frente a la ricina en forma de aerosol, dependiente de la dosis. RiVax™ ya ha pasado algunos ensayos clínicos de seguridad y se obtuvieron anticuerpos neutralizantes de la ricina en todos los voluntarios a la dosis alta.

La inhalación de inmunoglobulina anti-ricina (IgG) dentro de la primera hora de exposición podría proteger a los animales contra las lesiones pulmonares y reducir la tasa de mortalidad. Según las tasas de limpieza de IgG observadas en las vías respiratorias de los conejos, la inmunoglobulina anti-ricina también podría ofrecer protección hasta 2 ó 3 días después de su administración. Es probable que la aplicación de inmunoglobulina anti-ricina (IgG) con un nebulizador portátil inmediatamente antes de una exposición proporcione cierta protección a los individuos no inmunes o reduzca sus manifestaciones de toxicidad.

8.3. Saxitoxina

La saxitoxina (STX) es una de las toxinas naturales más potentes y es la toxina paralizante de moluscos bivalvos (PST, Paralytic Shellfish Toxin) mejor conocida. La saxitoxina tiene un gran impacto ambiental y económico, ya que su detección en moluscos bivalvos como mejillones, almejas y vieiras, y en el pez globo, conduce con frecuencia a la prohibición de captura de tales especies. En las Figuras 8.2 y 8.3 se muestran diferentes especies marinas que pueden contener saxitoxina.



Figura 8.2: *Diferentes tipos de moluscos bivalvos y crustáceos que pueden contener saxitoxina.*



Figura 8.3: *Un pez globo, que podría contener saxitoxina.*

La saxitoxina fue el primer componente tóxico conocido y el más estudiado, de la intoxicación paralizante por moluscos bivalvos (PSP, Paralytic Shellfish Poisoning). El término saxitoxina deriva del nombre de la almeja de la mantequilla, *Saxidomus giganteus*, en la cual se encontró

por primera vez. El término saxitoxina también hace referencia a un conjunto de neurotoxinas de estructura similar que se conocen colectivamente como saxitoxinas. Dichas toxinas comprenden la saxitoxina (STX), la neosaxitoxina (NSTX), la gonyautoxina (GTX) y decarbamoylsaxitoxina (dcSTX). La causa de la PSP es la ingestión de saxitoxina a través de moluscos contaminados por algas tóxicas.

La saxitoxina produce parálisis muscular que puede inducir la muerte o inhabilitar a la persona de realizar cualquier función o acción. La saxitoxina puede llegar al organismo a través de los alimentos, del agua o del aire y puede también penetrar a través de las heridas abiertas. También puede utilizarse un dispositivo de penetración como una jeringa o un dardo para atravesar la piel y permitir la llegada de la toxina al torrente sanguíneo, aunque no hay reportes confirmados de asesinatos perpetrados empleando de este modo la saxitoxina. Sólo se ha conocido un suicidio por intoxicación con saxitoxina en Brasil, diagnosticado durante un estudio epidemiológico para investigar una muerte causada por saxitoxina en Timor Oriental. La intoxicación fue causada por la ingestión de un cierto número de cangrejos que contenían esta toxina.

8.3.1. Toxicidad

La DL_{50} de la saxitoxina en humanos por vía oral es de 5,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y por tanto la ingestión de alrededor de 0,57 mg de saxitoxina resulta letal. La dosis letal por inyección es aproximadamente diez veces más baja. La toxicidad en humanos por inhalación de saxitoxina aerosolizada se estima en 5 $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$. La saxitoxina induce alta toxicidad con una dosis letal de 50 μg por persona.

La saxitoxina actúa bloqueando selectivamente los canales de sodio, impidiendo así una función celular normal, lo que conduce a la parálisis.

8.3.2. Manifestaciones clínicas

La exposición a la saxitoxina se produce comúnmente tras la ingestión de ciertos pescados que la contienen en sus tejidos, pero también puede darse en casos de guerra química o biológica, o en un acto terrorista. La ingestión de saxitoxina puede causar entumecimiento de la mucosa oral entre los 30 minutos y 2 horas después de la exposición. El entumecimiento se extiende a la cara y al cuello en intoxicaciones moderadas, y a las extremidades en las graves, provocando pérdida de coordinación y dificultad respiratoria. Otros síntomas que pueden presentarse son náuseas, vértigo, dolor de cabeza, anuria y rápido inicio del dolor. Con independencia de la gravedad, transcurridas 12 horas, las víctimas comienzan a recuperarse gradualmente y se recuperan sin síntomas residuales en pocos días.

En intoxicaciones graves por saxitoxina, la enfermedad progresa generalmente de manera rápida y puede hacer que se presente disfunción gastrointestinal (náuseas, vómitos) y manifestaciones neurológicas, principalmente disfunción del nervio craneal, sensación de flotación, dolor de cabeza, debilidad muscular, parestesia y vértigo. En los casos graves puede presentarse también dificultad al tragar, incoherencia o pérdida del habla. Puede producirse un fallo respiratorio y la muerte, en un periodo de 12 horas, por parálisis muscular.

Tras la inhalación, las manifestaciones clínicas pueden presentarse transcurridos entre 5 y 30 minutos, conduciendo a la parálisis e incluso a la muerte en un intervalo entre 2 y 12 horas. Los casos de exposición en humanos a la saxitoxina por inyección son muy raros y no hay informes sobre ello.

La intoxicación por saxitoxina puede ser confirmada incluso aunque no se hayan realizado ensayos toxicológicos, bien porque haya una cantidad predominante de pruebas clínicas y de laboratorio no específicas de la presencia de una determinada sustancia química, o bien porque se conoce la etiología del agente con una certeza del 100%.

Los casos que implican parestesia circumoral, entumecimiento u hormigueo de la cara, brazos y piernas, ataxia, dificultad respiratoria, dolor de cabeza, mareos, debilidad, náuseas o vómitos,

entre los 15 minutos y las 10 horas tras el consumo de pez globo son altamente indicativos de intoxicación por saxitoxina.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en la Tabla 8.2 se resumen las principales manifestaciones clínicas asociadas a la ricina y a la saxitoxina, según las vías de penetración, en diferentes órganos.

8.3.4. Detección y diagnóstico

La detección de saxitoxina es una práctica normalizada en la industria pesquera. Para ello se emplea una amplia variedad de métodos que van desde los bioensayos a los sofisticados análisis químicos. Sin embargo, el diagnóstico de intoxicación por saxitoxina se basa en el historial y en las manifestaciones clínicas. La ingestión de saxitoxina puede comenzar a causar los efectos en las víctimas en un intervalo comprendido entre 5 y 30 minutos. La disfunción gastrointestinal y la neurotoxicidad clínica que conducen a parálisis muscular entre 2 y 12 horas, es altamente indicativo de intoxicación por saxitoxina.

8.3.5. Triage

Puesto que las vías de exposición (intravenosa, intramuscular, inhalatoria y digestiva) son diferentes y las manifestaciones clínicas de la intoxicación por saxitoxina pueden presentarse muy pronto, el triaje y la estimación de la gravedad son difíciles en las primeras etapas. Sin embargo, en determinados momentos deben hacerse según el historial y los hallazgos clínicos, toxicológicos y bioquímicos.

Todos los pacientes expuestos a la saxitoxina deberían ser transferidos inmediatamente al hospital para su examen por un médico de urgencias o, a ser posible, por un toxicólogo clínico. Si hubiese un elevado número de pacientes expuestos a la saxitoxina, el triaje debería realizarse

sobre la base de los hallazgos clínicos y la detección de la saxitoxina debería efectuarse por un médico militar o de emergencias o por un toxicólogo clínico.

8.3.6. Tratamiento

La toxina actúa tan rápidamente sobre el sistema nervioso que, en la práctica, no resulta eficaz una antitoxina de saxitoxina. Por tanto, una terapia de cuidados de soporte puede permitir al paciente sobrevivir en la ventana crítica de 12 horas tras la exposición. Después de la ingestión oral de saxitoxina, debe realizarse tan pronto como sea posible un lavado gástrico con aspiración, para evitar la absorción de la toxina. Se sabe que el carbón activado es capaz de retener la saxitoxina, así que debería ser administrado tras el lavado gástrico. Las víctimas con intoxicación grave por saxitoxina necesitarán asistencia respiratoria artificial, particularmente las que sufrieron intoxicación por inhalación o por inyección.

Varios anticuerpos anti-saxitoxina han mostrado protección en animales de experimentación expuestos a la toxina. Sin embargo, estos anticuerpos son muy específicos y no se unen a los otros análogos de la saxitoxina. La antitoxina debe administrarse tan pronto como sea posible y, comprobada su efectividad, en cantidad suficiente para neutralizar la toxina. Este método ofrecerá mejores expectativas de éxito en aquellos casos en los que la aparición y la progresión de la toxicidad son lentas.

Las saxifilinas y una familia de proteínas de fijación de saxitoxina en el pez globo son proteínas de fijación de anticuerpos alternativas que tienen potencial como antitoxinas. Estos grupos de proteínas de fijación de toxina suelen permanecer estables en el torrente sanguíneo y podrían fijar la saxitoxina a nivel nanomolar e incluso subnanomolar. De este modo, pueden resultar tan eficaces como la antitoxina que actúa como un agente quelante.

Puede crearse un antídoto de la saxitoxina a partir de una sustancia química que sea capaz de desplazar a la saxitoxina desde su punto de enlace en su canal de sodio dependiente del voltaje. En experimentos con animales, se ha encontrado que el fármaco 4-aminopiridina protege frente a la saxitoxina, si no la contrarresta, mejora la transmisión neuromuscular para permitir

que el diafragma funcione. Se requieren grandes dosis de este fármaco, que pueden dar lugar a efectos secundarios graves en humanos y, por tanto, sólo debe utilizarse en un hospital, de modo que sea posible vigilar y controlar dichos efectos secundarios. Sin embargo, puesto que la toxicidad de la saxitoxina se manifiesta de manera muy rápida, la antitoxina o el medicamento sólo serán eficaces si se administran inmediatamente después de la exposición.

Las medidas de soporte, en particular la respiración artificial, pueden permitir al paciente sobrevivir a la ventana crítica de mortalidad de 12 horas.

8.4. Lecturas complementarias

Balali-Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors. *Biological toxins and bioterrorism*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

Moshiri M, Etemad L, Balali-Mood M. *The biowarfare agent ricin*. In: *Biological toxins and bioterrorism*. Balali-Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

OPCW Ricin Fact Sheet, SAB-21/WP.5, 28 February 2014. Available at: www.opcw.org.

OPCW Saxitoxin Fact Sheet, SAB21/WP4, 28 February 2014. Available at: www.opcw.org

Llewellyn LE. *Marine biotoxins in history*. In: *Biological toxins and bioterrorism*. Balali-Mood M, Llewellyn LE, Singh BR, editors. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Reference Book; 2015.

Balali-Mood M, Moshiri M and Etemad L. *Medical aspects of bio-terrorism*. Toxicon 2013; 69:131–142.

Balali-Mood M, Moshiri M, Etemad L. *Bio warfare and terrorism: toxins and other mid-spectrum agents*. In: *Encyclopedia of toxicology*, 3rd ed. Wexler P, Greim H, Moser V, Wiegand TJ, Lafarga JVT, Peyster A, et al., editors. Elsevier 2014. Available at: http://www.osha.gov/dts/osta/bestpractices/html/hospital_firstreceivers.htm or <http://cdc.gov/niosh/unp-intrecppe.htm>

Capítulo 9:

Resumen y conclusiones

9.1. Introducción e historia sobre el uso de armas químicas

La OPAQ, la organización intergubernamental creada para aplicar y vigilar las disposiciones de la Convención sobre las Armas Químicas, ha obtenido satisfactorios resultados en su labor de supervisión de la destrucción de los arsenales de armas químicas existentes y ha liderado los esfuerzos para prevenir su reaparición, dando un paso histórico en la lucha contra de la utilización de armas químicas. La excelencia del trabajo desarrollado por la OPAQ la hizo merecedora del Premio Nobel de la Paz en 2013 (Figura 9.1). Uno de los resultados ha sido la motivación por parte la OPAQ para aumentar sus esfuerzos de asistencia a los Estados Parte, de modo que éstos puedan estar mejor preparados para el tratamiento médico de las víctimas de la exposición a armas químicas y para hacer que estas armas pasen a ser mínimamente efectivas o completamente inefectivas como instrumentos de terror.



Figura 9.1: Certificado en inglés y medalla del Premio Nobel de la Paz de 2013

Para lograr este objetivo, la Secretaría Técnica de la OPAQ ha desarrollado esta guía que contiene un conjunto de pautas de tratamiento destinadas a aumentar la experiencia clínica y la capacitación de médicos y del personal sanitario, en general. Es de esperar que la experiencia clínica y la formación del personal sanitario, junto con las directrices prácticas que esta guía aporta, proporcionen al médico interviniente una mejor comprensión de los efectos de la exposición a los agentes químicos de guerra y le den seguridad para afrontar los casos de afluencias de víctimas por agentes químicos de guerra. Esta comprensión y confianza se traducirá en un tratamiento más eficaz, en un mayor nivel de confianza por parte del personal médico de apoyo y de los pacientes y, en última instancia, resultará en un menor impacto a la hora de enfrentarse a situaciones en las que se hayan empleado de agentes químicos de guerra.

El capítulo 1 de esta guía ofrece a los profesionales de la medicina una apreciación histórica del desarrollo y uso de las armas químicas, los tipos de sustancias utilizadas como armas químicas y aporta un breve resumen de los esfuerzos realizados por la comunidad internacional para la prohibición del uso de dichas armas.

9.2. Gestión de la situación en casos de bajas químicas

El capítulo 2 ofrece información sobre la detección e identificación de agentes químicos de guerra y sobre cómo reducir el peligro, incluyendo la definición y la colocación de "zonas calientes" y control de entrada, los aspectos relativos a la descontaminación de las víctimas y a los principios generales de triaje. En este capítulo se hace un recordatorio a que la gestión de un incidente químico tiene como objetivo reducir o evitar la exposición secundaria, asegurar una asistencia inmediata a las víctimas y conseguir una recuperación rápida y eficaz de las mismas. Este capítulo 2 presenta el proceso de gestión de bajas por agentes químicos de guerra como un elemento básico del ciclo de gestión de catástrofes, lo que asegura una máxima flexibilidad en términos de prevención de la "sorpresa toxicológica" por diversos agentes.

9.3. Agentes vesicantes

El capítulo 3 contiene directrices generales para la gestión de las bajas por exposición aguda y a largo plazo a agentes vesicantes. Escrito y revisado por médicos que han tratado y supervisado gran cantidad de bajas por mostazas, la mayoría de ellas en el curso de conflictos armados, pero algunas también por exposición ocupacional, este capítulo proporciona valiosa información relativa a la fisiopatología de lesión aguda por mostaza y su gestión. Los órganos afectados por la mostaza de azufre son fundamentalmente, aunque no exclusivamente, los ojos, las vías respiratorias y la piel. Los ojos son más sensibles a la mostaza que las vías respiratorias o la piel. Una exposición grave irrita los ojos transcurrido un plazo que va de 1 a 3 horas y produce lesiones graves. Los síntomas sobre las vías respiratorias son opresión en el pecho, tos y disnea, seguidas, en ocasiones, por laringitis, traqueítis y bronquitis. Las lesiones de la piel siguen una progresión característica de eritema, edema y formación de ampollas.

No se dispone de tratamiento farmacológico alguno específico para la prevención de los efectos de la mostaza. El tratamiento es sintomático y de apoyo, y tiene como objetivo aliviar los síntomas, prevenir la infección y promover la curación. El citado capítulo también describe los

efectos crónicos sobre la salud de la exposición a mostaza y los cuidados crónicos y de rehabilitación de las bajas por esta sustancia. Los efectos a largo plazo sobre la salud de la exposición a la mostaza pueden incluir manifestaciones psicológicas prolongadas, incluyendo trastorno de estrés postraumático (TEPT), depresión crónica, pérdida de la libido y ansiedad. Además, los efectos locales a largo plazo de la exposición pueden comportar discapacidad visual, cicatrización de la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estenosis bronquial, estenosis gastrointestinal con dispepsia y aumento de la sensibilidad a la mostaza.

Finalmente, hay que reseñar que la mostaza de azufre es un conocido carcinógeno. A título de ejemplo, soldados estadounidenses expuestos a la mostaza de azufre durante la Primera Guerra Mundial experimentaron una mayor incidencia de cáncer de pulmón (y de bronquitis crónica) en comparación con soldados que habían sufrido otras lesiones. Se observó entre los trabajadores británicos involucrados en la producción de mostaza de azufre durante la Segunda Guerra Mundial un aumento en la prevalencia del carcinoma laríngeo (entre los que aún viven).

La inclusión del agente lewisita en el capítulo 3 es muy relevante ya que fue producida en grandes cantidades para su utilización como arma, y mezclada con mostaza de azufre, porque, además de sus propiedades tóxicas, hace disminuir el punto de congelación de la mostaza de azufre, lo cual cobra gran importancia los climas fríos. Según los inspectores de la ONU, en el Oriente Medio, la lewisita también fue convertida en arma y formaba parte de los arsenales, si bien cantidades pequeñas en comparación con otras municiones.

9.4. Agentes nerviosos

En el capítulo 4 puede encontrarse una exhaustiva descripción de la química, farmacología y toxicología de los agentes nerviosos de guerra, así como de sus contramedidas. El capítulo advierte que los agentes nerviosos de guerra clásicos — tabún, sarín, somán y VX— son ejemplos de un grupo muy numeroso de sustancias que actúan fosforilando el enzima acetilcolinesterasa (AChE), creando en última instancia, una profunda depresión del sistema

nervioso central (SNC). Esto se manifiesta como una crisis simpática temprana (los llamados "signos húmedos": salivación, lagrimeo, micción y defecación), seguida por un predominio de síntomas parasimpáticos: bradicardia, hipertensión, espasmos musculares, fasciculaciones, debilidad y parálisis. En el capítulo 4 se describen también los procedimientos de gestión prehospitalaria y hospitalaria, incluyendo la descontaminación del paciente y métodos relativos a la gestión clínica general. La OPAQ ha desarrollado e implementado procedimientos de control para determinar la presencia de agentes nerviosos en el medio ambiente, que pueden ayudar al personal sanitario en las evaluaciones de diagnóstico (Figura 9.2).



Figura 9.2: *Bajo la dirección de la OPAQ, en Oriente Medio, los inspectores realizan controles medioambientales, en busca de pruebas de contaminación por agentes químicos de guerra.*

El capítulo 4 también ofrece una importante discusión relativa a los efectos a largo plazo sobre la salud a consecuencia de la exposición a los agentes nerviosos. Así, trata la posible axonopatía sensitivo-motora, la neuropatía retardada inducida por organofosforados (OPIDN), la cuestión no resuelta de un "síndrome intermedio" que es parte de la fase aguda de la intoxicación y, finalmente, los efectos mentales y sobre la conducta, así como las secuelas neuropsicológicas a largo plazo.

9.5. Agentes que causan daño pulmonar

En el capítulo 5 se da una visión general de las lesiones pulmonares producidas por el cloro, el fosgeno y otros haluros orgánicos, los óxidos de nitrógeno y el perfluoroisobutileno (PFIB), con énfasis en el cloro, el primer agente químico de guerra que se usó en la guerra moderna. Se sospecha que el cloro se ha utilizado recientemente en Siria, habiéndose recogido pruebas de su deposición en el medio ambiente. El tratamiento del diagnóstico diferencial frente a otros tipos de agentes químicos de guerra (vesicantes, nerviosos y hemotóxicos) resulta particularmente útil. El tema principal abordado en el capítulo es la presentación de una hoja de ruta para el tratamiento de la lesión por inhalación tóxica:

- Triage,
- Tratamiento de la exposición,
- ABC de la resucitación,
- Descanso obligado,
- Prevención del edema pulmonar,
- Gestión de las secreciones de las vías respiratorias y broncoespasmo,
- Tratamiento del edema pulmonar, si éste se presenta, y
- Tratamiento de la hipoxia y de la hipotensión.

El fundamento de estas metodologías que ofrece el capítulo, proporcionan al lector una clara idea para el enfoque general del tratamiento de la toxicidad y su base racional.

9.6. Agentes hemotóxicos

El capítulo 6 trata los agentes hemotóxicos, llamados así porque deterioran la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. En concentraciones tóxicas las características

distintivas de la intoxicación por cianuro son la disfunción del sistema nervioso central, la toxicidad cardiovascular y la acidosis metabólica. El desarrollo de la toxicidad es rápido; los signos y síntomas aparecen rápidamente y se puede producir la muerte en cuestión de minutos. El capítulo proporciona una tabla muy útil con las manifestaciones tempranas y tardías de la intoxicación por cianuro.

El diagnóstico diferencial de la intoxicación por cianuro es difícil, pues la asfixia y las intoxicaciones debidas a otros productos químicos producen síntomas similares. Una vez más, el capítulo proporciona directrices que pueden resultar de utilidad para el diagnóstico diferencial.

En la tabla 6.4 de este capítulo se enumeran los antidotos actualmente disponibles, el mecanismo de acción para ellos propuesto, las dosis terapéuticas y los potenciales efectos adversos.

9.7. Agentes de represión de disturbios

El capítulo 7 describe las consecuencias para la salud de la exposición a los agentes de represión de disturbios. Diseñados como no letales, las disposiciones de la CAQ permiten el empleo de agentes de represión de disturbios (irritantes químicos sensoriales) con fines de mantenimiento legal (incluyendo la represión de disturbios internos), pero prohíbe el uso de estas sustancias químicas como método de guerra. Estos agentes se presentan en esta guía debido a su uso y posibles consecuencias para la salud en poblaciones vulnerables, tales como personas con problemas respiratorios. Comenzando con el agente de represión de disturbios CS (2-clorobenzalmalononitrilo), el capítulo analiza los signos y síntomas de la exposición a él, tratando posteriormente los primeros auxilios necesarios para otros agentes de represión de disturbios como, CR (dibenzo([b,f]-[1,4]-oxazepina) y CN (2-cloroacetofenona) y los agentes a base de capsaicina (aerosoles de pimienta).

9.8. Sustancias químicas tóxicas de origen biológico

El capítulo 8 incluye las descripciones de las toxinas ricina y saxitoxina, ejemplos típicos de toxinas proteicas y marinas, respectivamente, y que tienen diversos mecanismos de acción y órganos diana. Por su carácter extremadamente tóxico, estas sustancias requieren una intensiva terapia de soporte, estando en curso a escala internacional diversas investigaciones destinadas a desarrollar una vacuna post-exposición o terapias específicas para estas exposiciones. El personal médico, especialmente el dedicado a cuestiones de seguridad, así como los médicos militares, deben estar al tanto de ello y procurar actualizar su conocimiento en lo referente al diagnóstico y manejo clínico de estas armas químicas y biológicas altamente tóxicas.

Los esfuerzos para desarrollar la ricina como arma tóxica para la guerra moderna crecieron debido en parte a su disponibilidad en grandes cantidades como subproducto de la industria del aceite de ricino. En la segunda mitad del siglo XX la emergencia de estos procesos a escala industrial hizo más fácil la producción. Sin embargo, la utilidad militar de la ricina sobre otras armas químicas o incluso sobre las armas convencionales sigue siendo cuestionable. A pesar de ello, esta toxina ha conservado su mística como potencial agente bioterrorista o como instrumento para la comisión de asesinatos. Actualmente es una sustancia controlada por la CAQ, e incluida como sustancia química tóxica de Lista 1. Este capítulo aporta comentarios de utilidad en lo que respecta a los requerimientos de cuidados de soporte en casos de intoxicación por ricina.

La saxitoxina, por su parte, se dirige a puntos específicos del sistema nervioso, provocando el corte de la transmisión nerviosa. El término saxitoxina hace referencia a un conjunto de neurotoxinas relacionadas que se conocen colectivamente como saxitoxinas. Entre ellas se encuentran: la saxitoxina (STX), la neosaxitoxina (NSTX), la gonyautoxina (GTX) y otras. La ingestión de saxitoxina por comer moluscos bivalvos contaminados por algas tóxicas es la responsable de la enfermedad conocida como intoxicación paralizante por moluscos bivalvos (PSP, Paralytic Shellfish Poisoning). La exposición a la saxitoxina también se presenta después de la ingestión de ciertos peces que la contienen en sus tejidos, pero también puede darse en caso de guerra química o biológica o en un acto de terrorismo. La exposición induce

inicialmente un entumecimiento alrededor de la boca que, en los casos moderados, se refleja también en la cara y el cuello y, en pacientes con intoxicación grave, se extiende a las extremidades, provocando falta de coordinación y dificultad respiratoria.

Como en el caso de la ricina, se requieren cuidados de soporte que permitan la supervivencia del paciente en una ventana crítica de 12 horas tras la exposición. Después de la ingestión oral de saxitoxina, debe realizarse tan pronto como sea posible el lavado y aspiración gástrica para evitar la absorción de la toxina. Las víctimas de intoxicación grave por saxitoxina necesitarán respiración artificial, particularmente aquellas en las que la vía de intoxicación es la inhalación o a través de una inyección. La guía proporciona valiosas advertencias y recomendaciones para el tratamiento y gestión de los pacientes expuestos a la toxina.

9.9. Consideraciones finales

La publicación de esta guía apoya y promueve las disposiciones del Protocolo de Ginebra de 1925 y de la Convención sobre Armas Químicas, mediante la asistencia en el desarrollo de una respuesta médica debidamente preparada para el apoyo a las víctimas de la exposición a las armas químicas, en caso de que esto pudiera ocurrir.

Anexo 1:

La Convención sobre las Armas Químicas

La negociación de la Convención sobre las Armas Químicas (CAQ), que comenzó en 1972, en Ginebra, concluyó en 1992. La CAQ ha sido reconocida como toda una revolución en el ámbito del control de armamentístico y en los procesos de desarme. Fue el primer tratado multilateral, completamente verificable, para la prohibición de todo un tipo de armas en su conjunto y para limitar y supervisar, de un modo estricto, las actividades que puedan contribuir a la producción de dichas armas.

La CAQ va más allá que cualquier otro tratado existente, en términos de campo de aplicación de la prohibición, y en cuanto a la profundidad, extensión e intrusión de las disposiciones de verificación. La verificación en la CAQ incluye declaraciones nacionales obligatorias sobre actividades industriales y militares y un régimen de inspecciones rutinarias de las instalaciones industriales y militares declaradas, incluyendo la verificación rigurosa de que todas las existencias de armas químicas declaradas han sido destruidas.

Entre las características adicionales cabe citar las disposiciones referidas a ‘Inspecciones por denuncia’, en las que un Estado Parte puede solicitar, con una breve antelación, la realización de una inspección en cualquier punto en otro Estado Parte, así como las disposiciones destinadas a la investigación de una presunta utilización de armas químicas. Estas investigaciones de presunta utilización de armas químicas fueron desarrolladas, en gran medida, a partir de la experiencia y de las lecciones aprendidas en la aplicación Mecanismo del Secretario-General de Naciones Unidas, que fue varias veces utilizado durante la guerra entre Irán e Iraq en la década de 1980.

El Tratado también prevé la asistencia de la CAQ a los Estados Parte (ante la amenaza de un ataque con armas químicas) y la cooperación internacional para facilitar el desarrollo de la

química con fines pacíficos. Además, el Tratado requiere el establecimiento de una nueva organización internacional para su administración, la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ), que incluye una División de Verificación para acometer las distintas tareas de esta naturaleza.

La definición 'de uso general' de las armas químicas establecida en la CAQ, establece que cualquier sustancia química tóxica que este siendo usada con fines de guerra química es un arma química. Era necesaria una definición así de amplia, debido a que hay muchos productos químicos que tienen un doble uso y se utilizan con fines pacíficos legítimos, pero que también pueden emplearse para el desarrollo de armas químicas (por ejemplo, el cloro). También, era importante asegurar que todas las nuevas sustancias tóxicas descubiertas o desarrolladas en el futuro (por ejemplo, las sustancias químicas que actúan sobre el sistema nervioso central y los agentes de 'espectro medio') iban a quedar incluidas dentro de las sustancias prohibidas por la CAQ.

Además de esa amplia definición de armas químicas, el anexo de verificación de la CAQ enumera tres listas de sustancias, que se consideran que plantean un determinado nivel de riesgo para el objeto y propósito de Convención. Por ejemplo, la Lista 1 incluye los agentes vesicantes (blister agents), los agentes nerviosos (y sus precursores binarios) y dos toxinas (la ricina y la saxitoxina). La Lista 2 contiene otras sustancias químicas tóxicas (como el agente nervioso amitón y el agente incapacitante, BZ) y los principales precursores de diversos agentes químicos de guerra. La Lista 3 contiene algunos agentes químicos de guerra empleados en la Primera Guerra Mundial (entre los que se encuentran el fosgeno y el cianuro de hidrógeno) así como otros precursores (incluyendo los precursores primarios de los agentes nerviosos). Las sustancias químicas recogidas en las listas de la CAQ son objeto de declaración obligatoria y de inspección rutinaria en la industria química.

El Mecanismo del Secretario-General de Naciones Unidas fue utilizado en 2013 para investigar los informes sobre el empleo a gran escala de armas químicas en Siria. Se utilizó este mecanismo en lugar de una investigación de la OPAQ por presunto empleo de armas químicas, porque Siria no era un Estado Parte de la Convención en el momento del ataque. Varios

inspectores de la OPAQ fueron miembros del equipo de inspección solicitado por el Secretario-General de Naciones Unidas para investigar el presunto empleo de armas químicas.

En mayo de 2014, la OPAQ realizó una investigación por presunta utilización de armas químicas en Siria, confirmando que se había empleado cloro (un agente sofocante). La OPAQ ha proporcionado a los Estados Parte unas directrices generales de seguridad química para reducir la posibilidad de que se puedan obtener y utilizar con fines hostiles productos químicos de doble uso, como el cloro (comercialmente empleado para el tratamiento de desinfección del agua).

Además de la CAQ, los esfuerzos de la comunidad internacional para reforzar las prohibiciones de las armas químicas han traído como resultado numerosas actividades y acuerdos internacionales, que van desde medidas adoptadas por las Naciones Unidas (incluyendo Resoluciones de la Asamblea General y del Consejo de Seguridad, como la Resolución 1540), al desarrollo de medidas a escala nacional para la autorización de exportaciones, así como la adopción de medidas de seguridad química para sustancias químicas industriales tóxicas que puedan potencialmente usarse con fines de guerra química (incluidos los productos farmacéuticos).

El éxito del trabajo desarrollado por la Convención sobre Armas Químicas, apoyado por diversas medidas nacionales e internacionales complementarias, ha sido ampliamente reconocido, como factor fundamental en la reducción de la posibilidad de utilización a gran escala de sustancias químicas como método de guerra.

ANX1.1. Lecturas complementarias

Official website of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: www.opcw.org

Anexo 2:

Tipos de agentes químicos de guerra

ANX2.1. Agentes vesicantes

Los agentes vesicantes, están entre los agentes químicos de guerra más comunes. Estas sustancias oleosas actúan por inhalación y por contacto con la piel. Afectan los ojos, las vías respiratorias y la piel, primero como irritantes y, posteriormente, como tóxicos celulares. Como su propio nombre indica, los agentes vesicantes originan grandes ampollas en la piel, que con frecuencia suponen un riesgo vital y que se asemejan a las producidas por quemaduras graves. Entre los agentes vesicantes están la mostaza de azufre (H, HD), las mostazas de nitrógeno (HN1, HN2 y HN3), la lewisita (L) y la oxima de fosgeno (CX).

La mostaza de azufre y la lewisita son los agentes vesicantes que más se han producido como armas y utilizado en operaciones bélicas. Estos agentes producen bajas en el campo de batalla y obligan a las fuerzas enemigas a utilizar equipo de protección, ralentizando con ello el desarrollo temporal de las operaciones militares.

La mostaza de azufre fue empleada por vez primera por Alemania, en 1917, habiéndose utilizado después en varios conflictos como en la guerra de Irán e Iraq (de 1980 a 1988). La mostaza de azufre se utilizó extensivamente en la guerra de Irán e Iraq, provocando más de 100 000 víctimas, de las cuales más de 30 000 acabaron muriendo por sus efectos a largo plazo. Al parecer, más de 70 000 iraníes supervivientes de la exposición a la mostaza de azufre están todavía bajo tratamiento médico continuado.

Grandes cantidades de lewisita fueron convertidas en arma (a veces mezclada con mostaza de azufre), habiéndose utilizado por parte de Japón en la Segunda Guerra Mundial. Los dos agentes citados se dispersan principalmente en forma de líquido o de vapor (aerosoles). Están considerados como agentes persistentes, de modo que el peligro tóxico puede persistir en la zona durante muchos días.

La mostaza nitrogenada (HN-3) fue convertida en arma durante la Segunda Guerra Mundial, pero se cree que no fue nunca utilizada en operaciones de combate. No parece que la oxima de fosgeno no ha sido convertida en arma a gran escala, ni tampoco que hay sido utilizada.

ANX2.2. Agentes nerviosos

En la década de 1930, las empresas alemanas en el proceso de investigación para encontrar mejores agentes insecticidas descubrieron unos compuestos organofosforados muy tóxicos. Informaron a las autoridades militares y todo ello condujo al desarrollo de los agentes nerviosos tabún y sarín. El tabún fue obtenido por primera vez en diciembre de 1936 y posteriormente, en 1939, paso a ser un arma química. Durante la Segunda Guerra Mundial, Alemania produjo varios miles de toneladas de tabún y cantidades inferiores de sarín.

Al inicio de la década de 1950, la investigación industrial en el Reino Unido dedicada a desarrollar plaguicidas más eficaces condujo al descubrimiento del agente nervioso amitón, que fue utilizado durante un breve periodo con fines agrícolas, y posteriormente retirado por su elevada toxicidad para los mamíferos. Tras su investigación en establecimientos militares, se descubrió que al reemplazar uno de los enlaces fósforo-alcoxi del amitón (posteriormente denominado VG) por un enlace fósforo-metilo, la toxicidad se incrementaba en al menos un factor de 10. Esto condujo al desarrollo y conversión en arma de los agentes nerviosos de la serie V, con el desarrollo del VX, por parte de Estados Unidos, y la conversión en arma de otros homólogos del VX (incluyendo Vx, en este caso por la ex Unión Soviética). En la década de 1980, Iraq estaba considerando la producción y la militarización de amitón. No en vano, las propiedades físicas y toxicológicas de VX y Vx son similares y los métodos de tratamiento médico de los agentes de la serie V son también muy parecidos.

Los agentes nerviosos deben su nombre a que afectan la transmisión de los impulsos en el sistema nervioso. Son estables y se dispersan fácilmente, tienen carácter extremadamente tóxico y efectos rápidos, tanto cuando se absorben a través de la piel como cuando lo hacen por vía inhalatoria. La intoxicación también puede producirse por ingestión de líquidos o

alimentos contaminados con agentes nerviosos. Cabe resaltar que los insecticidas organofosforados que se utilizan actualmente tienen una estructura similar a la de los agentes nerviosos organofosforados y, aunque tienen un efecto similar en el cuerpo humano, son menos tóxicos.

La volatilidad de los distintos agentes nerviosos es muy diferente. Por ejemplo, la consistencia del VX es parecida a la de un aceite no volátil y, por lo tanto, es un agente químico de guerra persistente. Ejerce su efecto principalmente por contacto directo con la piel, aunque resulta muy peligroso por inhalación como aerosol y, en climas más cálidos, por inhalación de los vapores. El sarín, por contra, es un líquido con una volatilidad comparable a la del agua y actúa principalmente por vía respiratoria. Las volatilidades de somán, tabún, y GF (ciclohexil-sarín) son intermedias entre la del sarín y la del VX. A los agentes químicos de guerra volátiles, somán incluido, se les pueden añadir espesantes con el fin de aumentar su persistencia.

ANX2.3. Agentes sofocantes

Los agentes sofocantes estuvieron entre los primeros agentes químicos de guerra producidos en cantidades considerables y fueron empleados, por primera vez, por Alemania, el 22 de abril de 1915, cerca de Ieper. Durante la Primera Guerra Mundial, ambos bandos de la contienda utilizaron con profusión agentes sofocantes. Inicialmente los agentes químicos de guerra eran dispersados desde bombonas de gas, pero posteriormente la dispersión se realizaba mediante proyectiles de mortero y de artillería. Son ejemplos de agentes sofocantes el difosgeno (DP), el cloro (CL), el fosgeno (CG) y la cloropicrina (PS). Durante la Primera Guerra Mundial, estos agentes sofocantes resultaban bastante útiles, sobre todo en la guerra de trincheras, porque sus vapores son más pesados que el aire y, por tanto, se concentraban en las zonas de trinchera.

ANX2.4. Agentes hemotóxicos

El nombre de agentes hemotóxicos proviene, como el de los otros tipos de agentes, de los efectos que producen sobre las víctimas. Los agentes hemotóxicos se distribuyen a través de la sangre y la ruta más común de penetración en el organismo es la inhalación. Inhiben la capacidad de las células sanguíneas de utilizar y transferir el oxígeno. Así, los agentes hemotóxicos son venenos que tienen mucha efectividad para provocar el proceso de asfixia en el organismo. Los principales agentes hemotóxicos empleados en la guerra química son el cianuro de hidrógeno (AC) y el cloruro de cianógeno (CK).

El cianuro de hidrógeno (a veces mezclado con cloruros metálicos) fue utilizado en la Primera Guerra Mundial, aunque tan solo en contadas ocasiones, debido a sus inconvenientes desde el punto de vista militar (en comparación, por ejemplo, con el fosgeno). Al ser sus vapores son más ligeros que el aire, resulta difícil generar concentraciones significativas en el campo de batalla. El cloruro de cianógeno también fue utilizado en la Primera Guerra Mundial, aunque ocasionalmente, al no ser considerado tan eficaz como el fosgeno.

Sin embargo, la concentración de cianuro de hidrógeno puede alcanzar rápidamente niveles letales que llevan inmediatamente a la muerte cuando se libera en espacios confinados. Por ejemplo, durante la Segunda Guerra Mundial, una preparación con ácido cianhídrico (el zyklon B) fue utilizada en las cámaras de gas nazis. El cianuro de hidrógeno fue convertido en arma por Japón durante la Segunda Guerra Mundial (introducido en recipientes de cristal a modo de granadas de mano) pero, al parecer, no fue utilizado extensivamente.

ANX2.5. Irritantes sensoriales (agentes de represión de disturbios)

Los irritantes sensoriales son sustancias químicas capaces de causar rápidamente la incapacidad temporal por un corto periodo de tiempo tras la exposición, cuando se utilizan en concentraciones de campo. Entre las molestias que causan, y que surgen como respuestas reflejas del organismo a la irritación sensorial, se encuentran el lagrimeo, los estornudos, los

vómitos y el dolor. Han sido ampliamente utilizados como agentes de represión de disturbios, así como en conflictos armados.

Los irritantes sensoriales fueron los primeros agentes químicos de guerra empleados en la Primera Guerra Mundial. En este conflicto se consideraron, para su posible utilización, una amplia gama de irritantes sensoriales, entre ellos el bromuro de xililo, el bromoacetato de etilo, diversas sustancias químicas halogenadas y la oleorresina de capsicum (OC), el aceite natural de los pimientos picantes. Durante la Segunda Guerra Mundial se almacenaron varios miles de toneladas de irritantes sensoriales, principalmente de 2-cloroacetofenona (CN), un lacrimógeno, y de adamsita (DM), un estornutatorio. Con algunos de estos irritantes sensoriales, la relación de seguridad era lo suficientemente baja como para que pudieran ocasionar bajas con lesiones graves o incluso producir la muerte.

En 1959, se desarrolló como agente de represión de disturbios el 2-clorobenzalmalononitrilo (CS). Esta sustancia química, en concentraciones muy bajas, afecta las membranas mucosas y causa escozor, lagrimeo y malestar general. Sin embargo, tiene una relación de seguridad extremadamente alta, por lo que resulta prácticamente imposible crear al aire libre una dosis peligrosa. Por esta razón, el CS se convirtió rápidamente en el irritante sensorial preferido, tanto para el mantenimiento del orden mediante la represión de disturbios domésticos, como para las operaciones militares.

El tema de los irritantes sensoriales fue objeto de prolongados y encendidos debates durante las negociaciones sobre la CAQ, donde generalmente se les llamaba agentes de represión de disturbios (RCA). El asunto en cuestión era su posible inclusión en el tratado y las restricciones que, en tal caso, deberían imponerse a su empleo. Al final, se alcanzó un compromiso en virtud del cual los Estados Partes están obligados a declarar a la OPAQ los agentes de represión de disturbios (RCA) que poseen para el mantenimiento de la ley. Aunque su empleo está permitido para estos propósitos, está prohibida su utilización en conflictos bélicos.

ANX2.6. Toxinas marinas

Hay muchas toxinas que son producidas por organismos marinos. Un ejemplo de ello es la saxitoxina (STX), que es sintetizada por un tipo de alga azul-verdosa (cianobacterias). Estas algas sirven de alimento a diferentes moluscos bivalvos, por ejemplo, a los mejillones. Los mejillones, en sí, no resultan afectados por la toxina, pero los seres humanos pueden enfermar gravemente tras la ingestión de mejillones que contienen saxitoxina.

La saxitoxina ataca el sistema nervioso y tiene un efecto paralizante, pero no provoca síntomas en el tracto gastrointestinal. El desarrollo de la enfermedad es extremadamente rápido y, a dosis elevadas, se puede producir la muerte en menos de 15 minutos. El valor LD₅₀ para los seres humanos es de alrededor de 1mg. La saxitoxina es una molécula relativamente pequeña con un peso molecular de 370 Da. No es sensible al calor pero se destruye por acción del oxígeno. Está incluida en la Lista 1 de la CAQ.

ANX2.7. Toxinas vegetales

Las semillas de la planta del aceite de ricino se pueden utilizar para extraer la ricina, una mezcla de proteínas tóxicas. La ricina ha sido también producida a través de bacterias de *Escherichia coli*, a las cuales se transfirió el gen de la ricina.

La ricina fue objeto de interés como agente químico de guerra en una etapa temprana pues es relativamente fácil producir en grandes cantidades. En 1978, fue utilizada en el "paraguas asesino", en Londres. En este caso se utilizó una bolita hueca cargada con ricina para disparar a un desertor búlgaro, que murió en el plazo de tres días. La ricina está incluida en la Lista 1 de la CAQ.

Anexo 3:

Otras sustancias químicas tóxicas que podrían ser utilizadas como agentes químicos de guerra

Los agentes químicos de guerra considerados en los capítulos del 3 a 8 de esta guía no son las únicas sustancias químicas tóxicas que pueden matar o causar daños a gran escala.

En el siglo pasado, se investigaron miles de sustancias químicas tóxicas con vistas a su posible empleo militar, pero relativamente pocas han cumplido con los requisitos militares para ser armas químicas eficaces (entre ellos, la efectividad en operaciones militares, una fácil capacidad de producción en cantidades militarmente significativas, así como su estabilidad en el almacenamiento), y menos todavía se han convertido en armas que se hayan llegado a utilizar. No obstante, ante la posibilidad de emisión deliberada de sustancias químicas tóxicas por distintas organizaciones o entidades, de carácter no estatal, cuyos criterios de selección de las sustancias a utilizar podrían diferir de los que tienen las fuerzas armadas, requiere que las autoridades sanitarias estén preparadas para esta eventualidad. Así, por ejemplo, la facilidad de acceso a una determinada sustancia química podría ser el criterio más importante que condicionara su elección, antes que su potencial de agresividad o su estabilidad en el almacenamiento.

Actualmente, ante el éxito conseguido por la CAQ en la destrucción de los arsenales existentes de armas químicas y en la prevención de la reaparición de nuevos arsenales, podría pensarse hoy en día en utilizar productos químicos menos tóxicos. Esto sería especialmente factible en los casos en los que en la elección primen factores como el fácil acceso o el potencial terrorista sobre la relación coste-efectividad.

Hay muchas sustancias químicas comercialmente disponibles que pueden causar grandes daños, sirva de ejemplo ilustrativo el gran número de víctimas provocadas por la liberación accidental de isocianato de metilo, en Bhopal, India, en 1984. Las sustancias químicas

industriales tóxicas son habitualmente conocidas con el acrónimo TICs (Toxic Industrial Chemicals).

Por lo tanto, los profesionales sanitarios a los que pueda recurrirse para el tratamiento de pacientes sospechosos de exposición a agentes químicos de guerra deberían saber que hay otras sustancias químicas tóxicas que podrían utilizarse con tales fines, y por ello estos profesionales deberían tener acceso inmediato a la información sobre sus propiedades tóxicas y tratamiento. Algunas de estas sustancias químicas se discuten brevemente a continuación.

ANX3.1. Sustancias químicas industriales tóxicas

En la tabla A4.1 se muestran algunos TICs identificados como muy peligrosos por un grupo de trabajo internacional de la OTAN, en el año 2001. En esta lista están incluidos el cloro, el cianuro de hidrógeno y el fosgeno, previamente tratados en esta guía y que ya fueron empleados como agentes químicos de guerra. El cianuro de hidrógeno y el fosgeno están incluidos en la Lista 3 de la CAQ.

Tabla A4.1: *Ejemplos de sustancias químicas industriales tóxicas muy peligrosas*

Amoníaco	Arsina	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
Ácido nítrico fumante	Fosgeno	Tricloruro de fósforo
Dióxido de azufre	Ácido sulfúrico	Hexafluoruro de wolframio

Cuando los médicos están evaluando a qué sustancia química tóxica han podido estar expuestos sus pacientes, deberían tener en cuenta no sólo los agentes químicos de guerra descritos en los capítulos del 3 a 8 de esta guía, sino también otras sustancias químicas

industriales tóxicas, que pueden ser desviadas de su uso pacífico para ser empleadas como agentes químicos de guerra en cualquier conflicto armado o con fines de terrorismo químico.

ANX3.2. Otras sustancias químicas tóxicas, incluidas sustancias químicas de uso farmacéutico

Además de las sustancias químicas industriales tóxicas, existen otras muchas sustancias químicas tóxicas no recogidas en los capítulos del 3 a 8 de esta guía, que también podrían ser utilizadas como agentes químicos de guerra en los conflictos armados, o para propósitos de terrorismo químico. Entre estas sustancias químicas tóxicas se incluyen el perfluoroisobuteno (PFIB), los agentes que actúan sobre el sistema nervioso central, por ejemplo, el BZ y los opiáceos, así como los biorreguladores.

ANX3.2.1. Perfluoroisobutileno

El 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(trifluorometil)-1-propeno, más conocido como perfluoroisobutileno, o perfluoroisobuteno, es un irritante pulmonar de acción rápida que daña la barrera alvéolo capilar de los pulmones y provoca edema. Es un gas incoloro e inodoro a la mayoría de las temperaturas ambientales, que fácilmente se licua. El PFIB es un subproducto de la fabricación de politetrafluoroetileno (teflón), y también se forma cuando este polímero o los perfluoroetilpropilenos relacionados se calientan a temperaturas que provocan su descomposición térmica. La vía inhalatoria es la principal fuente de exposición. Altas concentraciones pueden producir irritación de los ojos, nariz y garganta. Se ha descrito un síndrome conocido como «fiebre de los humos de polímero» después de la inhalación de PFIB.

El PFIB está incluido en la Lista 2A de la agenda de la CAQ. En el documento *Respuesta de la salud pública a las armas biológicas y químicas: guía de la OMS (2003)*, en sus páginas 122-125 (versión en inglés, *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*

(2004), páginas 156-160) puede obtenerse más información sobre el PFIB, por ejemplo, período de latencia y tiempo de recuperación, síntomas clínicos principales, principios para la gestión médica y terapia/profilaxis.

ANX3.2.2. Sustancias químicas tóxicas que actúan sobre el sistema nervioso central

Después de la Segunda Guerra Mundial, los Estados Unidos y la ex Unión Soviética buscaron desarrollar agentes químicos de guerra que actuaran sobre el sistema nervioso central (SNC). Entre los productos químicos considerados se incluían sustancias que, administradas en dosis bajas, causaban condiciones similares a los trastornos psicóticos u otros síntomas del sistema nervioso central (como pérdida de sensibilidad, parálisis o rigidez). Durante la década de 1950, se estudiaron diversas sustancias, entre ellas los ésteres de ácido glicólico (glicolatos), la fenciclidina y el LSD. Particular interés se prestó al éster glicólico bencilato de 3-quinuclidinilo (BZ) que, en bajas concentraciones, provoca síntomas periféricos como dilatación de las pupilas, deterioro de la visión a corta distancia, sequedad de boca y palpitaciones y, en concentraciones elevadas, causa aumento de la temperatura corporal, deterioro del nivel de consciencia, alucinaciones y coma. Se ha observado que las secuelas incapacitantes pueden persistir hasta 1 ó 3 semanas después de la exposición.

Durante la década de 1960, los agentes psicoquímicos de guerra, como el BZ y sus homólogos, fueron convertidos en armas. Tradicionalmente estas sustancias químicas se conocen comúnmente como agentes químicos incapacitantes (ICAs, Incapacitating Chemical Agents). Sin embargo, los efectos de estas sustancias químicas tóxicas resultaban difíciles de predecir y este hecho generaba incertidumbre sobre su eficacia en el campo de batalla. Como consecuencia, ambos países decidieron destruir sus arsenales de agentes psicoquímicos en la década de 1980. En el documento *Respuesta de la salud pública a las armas biológicas y químicas: guía de la OMS* (2003), en sus páginas 145-149 (versión en inglés, *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance* (2004), páginas 186-190) puede encontrar más detalles sobre el BZ, por ejemplo, período de latencia y tiempo de recuperación,

síntomas clínicos principales, principios para la gestión médica y terapia/profilaxis. El BZ está incluido en la Lista 2A de la CAQ.

El Consejo Consultivo Científico de la OPAQ (SAB, Scientific Advisory Board) ha expresado recientemente su preocupación sobre el hecho de que los opiáceos, como el fentanilo (utilizado como anestésico en procedimientos quirúrgicos) y sus homólogos (por ejemplo, el carfentanilo utilizado en dardos para sedar a grandes animales) pueden ser utilizados con fines hostiles, prohibidos por la CAQ. Por ejemplo, los homólogos del fentanilo son potentes analgésicos opiáceos sintéticos similares a la morfina, pero más potentes que esta última, y algunos tienen unos valores DL_{50} comparables al del agente nervioso VX. A veces también se hace referencia a estas sustancias químicas con el término agentes químicos incapacitantes (ICAs), pero es posible que el término no sea el más apropiado, ya que no es posible controlar la liberación mediante vaporización o aerosolización de una sustancia que actúa sobre el CNS de manera tal que cada uno de los individuos expuestos reciba una dosis ‘incapacitante’ segura.

ANX3.2.3. Biorreguladores

Durante los últimos años, se ha puesto de manifiesto una cierta preocupación relativa al riesgo potencial de que los biorreguladores se utilicen como agentes químicos de guerra. Los biorreguladores están estrechamente relacionados con las sustancias que normalmente se encuentran en el cuerpo, y pueden ser algógenas (producen dolor), anestésicas o influir sobre la presión sanguínea. Son sustancias que tienen actividad en dosis extremadamente bajas y con frecuencia tienen un efecto rápido.

ANX3.3. Lecturas complementarias

World Health Organization. *Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Geneva: WHO Press; 2004.

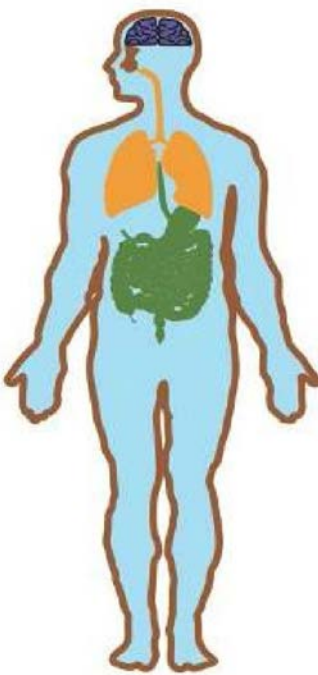
NATO International Task Force 25 (ITF-25). *Reconnaissance of industrial hazards*. Quoted in: *World Health Organization. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance*. Geneva: WHO Press; 2004.

Patty's Toxicology 6th Ed. Eula Bingham and Barbara Cohrsenn, editors. (Wiley 2012)

Scientific Advisory Board of the OPCW. *Report of the Scientific Advisory Board on developments in science and technology for the Third Review Conference; RC-3/WP.1*, dated 27 March 2013. The Hague: Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons; 2013.

Anexo 4:

Síntomas y signos de la exposición a diferentes clases de agentes químicos de guerra

	ÓRGANOS DIANA	TIPOS DE AGENTES
	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
	Convulsiones, coma, hipoxemia	Hemotóxicos/Nerviosos/ Vesicantes/BZ
	Hipertermia	BZ
	OJOS, NARIZ y PIEL	
	Pupilas contraídas	Nerviosos
	Pupilas dilatadas	BZ/Hemotóxicos
	Sequedad de piel y boca	BZ
	Irritación ocular	Vesicantes/Agentes de represión de disturbios/ Sofocantes irritantes
	Ampollas en la piel	Vesicantes
	Cianosis	Hemotóxicos/Sofocantes/ Nerviosos/Vesicantes
	TRACTO RESPIRATORIO	
	Asfixia	Hemotóxicos / Sofocantes / Vesicantes / Nerviosos
	Secreciones abundantes	Nerviosos
	Insuficiencia respiratoria	Nerviosos / Sofocantes / Vesicantes
	Edema pulmonar	Sofocantes / Nerviosos / Vesicantes
	TRACTO DIGESTIVO	
	Náuseas	Sofocantes / Agentes de represión de disturbios / Hemotóxicos / Nerviosos
	Diarrea	Nerviosos
	MÚSCULO ESQUELÉTICO	
	Fasciculaciones	Nerviosos

ANX4.1. Notas explicativas:

Los signos y síntomas clínicos signos mostrados en el diagrama anterior intentan proporcionar directrices preliminares acerca del tipo de agente químico de guerra al que la víctima podría haber estado expuesta en función de los síntomas principales que se esperaría el agente causase.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a veces, después de la exposición a otros agentes químicos de guerra, pueden aparecer síntomas y signos adicionales a los indicados en el diagrama. Así, por ejemplo, la exposición a concentraciones muy altas de mostaza de azufre también puede causar efectos en el SNC.

Además de las principales características clínicas anteriormente enumeradas para cada tipo de agente químico de guerra pueden aparecer, adicionalmente, otros efectos importantes. Por ejemplo, la exposición al agente hemotóxico, cloruro de cianógeno (CK), también provoca irritación ocular y cianosis.

Los signos y síntomas respiratorios pueden estar presentes después de la exposición a cualquiera de los agentes químicos de guerra discutidos en los capítulos del 3 al 8, así como en la exposición a muchas otras sustancias químicas tóxicas enumeradas en el Anexo 3.

Debe tenerse en cuenta que cada paciente tiene sus propias circunstancias y por ello pueden presentarse diferencias entre individuos. Por lo tanto, debería considerarse que el patrón general de signos clínicos presentados por un conjunto de pacientes.

Para más información que ayude al médico a establecer un diagnóstico clínico deberían consultarse las listas completas de los síntomas y signos recogidas en los capítulos del 3 al 8.

Información adicional está disponible en el documento de orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Gestión clínica inicial de los pacientes expuestos a armas químicas (*Initial clinical management of patients exposed to chemical weapons, WHO*) (2014).

Anexo 5:

Consecuencias a largo plazo de la exposición a agentes químicos de guerra

El efecto más destacado, a corto plazo, de la exposición a los agentes químicos de guerra es el gran número de víctimas que pueden provocar. Su capacidad para desbordar la infraestructura y los recursos se ve magnificada por la reacción psicológica de la población civil, porque el terror y pánico generalizado que se despierta puede ser muy superior al provocado por un ataque con armas convencionales.

Las posibles consecuencias a largo plazo de la exposición a los agentes químicos de guerra, incluidas las enfermedades crónicas y efectos retardados, son más inciertas y se conocen en menor grado que los efectos agudos que siguen a la exposición a los agentes químicos de guerra.

El desencadenamiento de enfermedades crónicas tras la exposición a algunos agentes químicos de guerra es bien conocido. Tras la Primera Guerra Mundial se informó de la aparición de la enfermedad pulmonar debilitante crónica en víctimas de la exposición al gas mostaza. Esto también se ha descrito en los informes sobre el estado actual de las víctimas iraníes del gas mostaza iraquí durante la guerra Irán-Iraq en la década de 1980.

El seguimiento de las víctimas iraníes ha revelado la aparición de una enfermedad debilitante a largo plazo de los pulmones (bronquitis crónica, bronquiectasias, bronquitis asmática, fibrosis pulmonar, obstrucciones de las vías aéreas principales), de los ojos (queratitis tardía debida al gas mostaza, con sequedad y pérdida de visión), y de la piel (piel seca y pruriginosa, con múltiples complicaciones secundarias, desórdenes de la pigmentación y anormalidades estructurales que van desde hipertrofia a atrofia). Todavía se presentan muertes por complicaciones pulmonares varios años después de la exposición. En el capítulo 2 se recoge una discusión más detallada de los efectos a largo plazo de la exposición a la mostaza de azufre.

Los *efectos retardados* en personas expuestas a ciertos agentes químicos, que dependen de la dosis recibida, pueden incluir carcinogénesis, teratogénesis y quizá mutagénesis. Por ejemplo, algunas sustancias químicas en particular, como la mostaza de azufre, son agentes alquilantes y se ha encontrado que muchos de ellos son carcinógenos. Aparte de su capacidad para causar lesiones físicas y enfermedades, los agentes químicos de guerra se prestan a la guerra psicológica (término militar utilizado para los ataques a la moral, que incluyen la generación de terror) debido al horror y al miedo que pueden inspirar.

No obstante, se reconoce que existen a menudo grandes dificultades asociadas con la evaluación de los efectos a largo plazo sobre la salud por la exposición a los agentes químicos de guerra. Por ejemplo, incluso con la mostaza de azufre, en la cual hay un claro vínculo entre la exposición y los efectos a largo plazo sobre la salud, pueden existir variables equívocas que pueden hacer difícil establecer una conclusión definitiva para un paciente determinado. En particular, puede ser complicado distinguir los auténticos efectos a largo plazo de la exposición a los agentes químicos de guerra de la aparición de los mismos síntomas como consecuencia de un amplio tipo de causas, algunas de ellas propias del estilo de vida que se lleve como, por ejemplo, el hecho de fumar y la exposición a la radiación solar y a otros productos químicos.

En situaciones donde hay datos contradictorios y resultados poco concluyentes, será más difícil llegar a una conclusión definitiva para cada paciente en lo referente a si su estado de salud actual está vinculada a una exposición previa a agentes químicos de guerra.

A pesar de las dificultades asociadas con la evaluación de los efectos a largo plazo sobre la salud por la exposición a agente químicos de guerra, y debido a la gravedad de estos efectos, el programa de respuesta médica debe hacer provisiones no sólo para hacer frente a la posible producción inmediata de víctimas a causa de estos agentes, sino también para las posibles consecuencias a largo plazo.

Listado de abreviaturas y glosario

AC: Código militar para el cianuro de hidrógeno. Véase *Agentes hemotóxicos*.

Acetilcolina: La sustancia neurotransmisora en las sinapsis colinérgicas que provoca inhibición cardíaca, vasodilatación, peristalsis gastrointestinal y otros efectos parasimpáticos.

AChE (AcetylCholinEsterase): La acetilcolinesterasa es el enzima que cataliza la descomposición de la acetilcolina y de otros ésteres de la colina que actúan como neurotransmisores.

Aerosol: Un sólido o un líquido dispersado en forma de partículas o gotas muy pequeñas, que se comporta de la misma manera que una nube de gas.

Antídoto: Medicamento para contrarrestar y neutralizar los efectos nocivos de un tóxico o veneno.

APR (Air Purifying Respirator): Equipo de respiración de máscara completa o de semi-máscara, con dispositivo purificador de aire.

ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome): Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos.

ATP (Adenosine Triphosphate): Trifosfato de adenosina.

Agentes vesicantes: Los agentes vesicantes son sustancias químicas tóxicas que causan dolor e irritación en la piel, ojos y mucosas con formación de ampollas. Son ejemplos de ellos la mostaza de azufre, la Lewisita, las mostazas de nitrógeno y la oxima de fosgeno.

Agentes hemotóxicos: Es el nombre común dado a un tipo de agentes químicos de guerra que interfieren la utilización de oxígeno a nivel celular, que incluyen el cianuro de hidrógeno (AC) y cloruro de cianógeno (CK).

Agentes sofocantes: Véase *Agentes que causan daño pulmonar*.

Agente químico de guerra: Un agente químico de guerra es una sustancia química tóxica que puede causar la muerte o lesiones a través de su acción química, que ha sido desarrollada, producida o almacenada como un arma química, o que representa un riesgo para el objeto y propósito de la CAQ en virtud de su potencial uso para actividades prohibidas por la CAQ.

Arma química: Un arma química consiste en una sustancia química tóxica (agente químico de guerra) que puede causar la muerte o lesiones a través de su acción química, contenida en un sistema lanzamiento como por ejemplo una bomba, un cohete o un proyectil de artillería. La definición de la CAQ de arma química es más amplia para incluir los precursores de los agentes

químicos de guerra y todos sistemas de lanzamiento de estos agentes químicos de guerra, incluyendo medios los improvisados de lanzamiento.

Agentes que causan daño pulmonar: Un tipo de sustancias químicas tóxicas que producen lesión por inhalación tóxica e incluyen fosgeno (CG), difosgeno (DP), cloro (CL), cloropicrina (PS) y perfluoroisobuteno (PFIB). A los agentes que causan daño pulmonar se les denomina habitualmente agentes sofocantes y agentes pulmonares.

Agentes nerviosos (neurotóxicos): Un tipo de compuestos organofosforados que se emplean como agentes químicos de guerra. Los agentes nerviosos afectan la transmisión de los impulsos nerviosos en el sistema nervioso. Son estables y se dispersan con facilidad, tienen carácter extremadamente tóxicos y producen rápidos efectos tanto cuando se absorben a través de la piel como por vía inhalatoria. Hay dos clases de agentes nerviosos: los agentes nerviosos de la serie G, entre los que se encuentran tabún (GA), sarín (GB), somán (GD) y ciclohexil-sarín (GF); y los agentes nerviosos de la serie V, que incluye el VX y el Vx. Los agentes de la serie V son considerablemente menos volátiles y más persistentes que los de la serie G.

Agentes de represión de disturbios: Sustancias químicas irritantes sensoriales capaces, cuando se utilizan en concentraciones de campo, de causar rápidamente invalidez temporal que dura poco más que el período de exposición. En ocasiones también se denominan agentes hostigantes (harassing agents).

BAL (British Anti-Lewisite): Una pomada de dimercaprol que se aplica a la piel que ha estado expuesta a la lewisita para aliviar sus efectos.

Blister agents: Véase *Agentes vesicantes*.

Blood agents: Véase *Agentes hemotóxicos*.

BZ: Acrónimo del bencilato de 3-quinuclidinilo. Véase *Agentes incapacitantes*.

CG: Acrónimo del fosgeno. Véase *Agentes que causan daño pulmonar*.

CI (Chemical Incident): Véase *Incidente químico*.

CK: Cloruro de cianógeno. Véase *Agentes hemotóxicos*.

CN: Acrónimo de la 2-cloracetofenona (CN) utilizada en algunos países para fines de represión de disturbios a pesar de ser más tóxica que el CS. Véase *Agentes de represión de disturbios*.

CS: Acrónimo del 2-clorobenzalmalononitrilo el irritante sensorial más utilizado para fines de represión de disturbios. Véase *Agentes de represión de disturbios*.

CR: Acrónimo de la dibenzo[b,f]-[1,4]-oxazepina. Véase *Agentes de represión de disturbios*.

CAQ (Convención sobre Armas Químicas): El título completo es: Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción, el almacenamiento y el empleo de armas químicas y sobre su destrucción. La CAQ se abrió para su firma el 13 de enero de 1993, y entró en vigor el 29 de abril de 1997.

CX: Oxima del fosgeno. Véase *Agentes vesicantes*.

Citotóxico: Tóxico para las células, pudiendo provocar la muerte celular.

Descontaminación: Hacer inofensiva una sustancia peligrosa (por ejemplo, los agentes químicos de guerra) mediante su retirada, destrucción o cubrimiento.

Detección: Demostrar la presencia de un agente químico de guerra y/o medir su concentración.

4-DMAP (4-DiMethylAminoPhenol): 4-dimetilaminofenol.

DMPS (DiMercaptoPropaneSulphonic acid): Ácido dimercaptopropanosulfónico.

DMSA (DiMercaptoSuccinic Acid): Ácido dimercaprosuccínico.

DP: Difosgeno. Véase *Agentes que causan daño pulmonar*.

EPA (Environmental Protection Agency, por sus siglas en inglés): Agencia de protección ambiental de Estados Unidos.

EPP (Equipo de Protección Personal): Equipo de protección personal (o Equipo de Protección Individual, EPI). El EPP es la primera línea de defensa en un ambiente contaminado por sustancias químicas y se compone de máscara y ropa protectora, incluyendo botas y guantes apropiados.

Exposición: Estar sometido a radiaciones o sustancias químicas que producen efectos potencialmente dañinos.

GA: Código militar para el agente nervioso tabún. Véase *Agentes nerviosos*.

GB: Código militar para el agente nervioso sarín. Véase *Agentes nerviosos*.

GD: Código militar para el agente nervioso somán. Véase *Agentes nerviosos*.

GF: Código militar para el agente nervioso ciclohexil sarín. Véase *Agentes nerviosos*.

GTX (Gonyautoxin): Gonyautoxina. Véase *STX Saxitoxina*.

Guerra química: Guerra química es el empleo como un medio o método de guerra de sustancias químicas tóxicas que pueden causar la muerte o lesiones a través de su acción química.

HAZMAT (HAZardous MATerials): Materiales peligrosos.

HCN: Cianuro de hidrógeno. Véase *Agentes hemotóxicos*.

H: Código militar para la mostaza de azufre. Un agente químico de guerra de tipo vesicante que es altamente reactivo y forma ampollas en la piel expuesta, y trae complicaciones respiratorias y en los ojos. HD es el código militar para la mostaza de azufre destilada.

HD: Mostaza de azufre destilada. Véase *H*.

HN: Código militar para las mostazas de nitrógeno. Una familia de sustancias del tipo mostaza con el átomo central de nitrógeno, que se utilizan como medicamentos quimioterapéuticos. HN1, HN2 y HN3 son los códigos militares de las tres mostazas de nitrógeno. La HN3 fue convertida en arma durante la Segunda Guerra Mundial.

HN1, HN2, HN3: Véase *HN*.

IC (Incident Commander): Jefe o mando a cargo del incidente.

ICA (Incapacitating Chemical Agent): Agente químico incapacitante, sustancia química diseñada para dejar al enemigo completamente fuera de acción por varias horas o días, pero con una incapacidad tal que la recuperación completa es posible sin asistencia médica. El BZ, es un depresor del sistema nervioso central que bloquea la acción muscarínica de la acetilcolina, que fue convertido en arma con esta finalidad.

ICS (Incident Command System): Sistema de Mando del Incidente; sistema que coordina todos los recursos necesarios en la gestión de un incidente químico a través de un único Jefe de Incidente (IC, Incident Commander).

IPCR (Immuno-Polymerase Chain Reaction): Reacción en cadena de la polimerasa en inmunología

Incidente químico: La liberación (intencional o no intencional) de uno o más sustancias químicas peligrosas que podrían dañar la salud humana o el medio ambiente.

L: Código militar para Lewisita. Véase *Agentes vesicantes*.

LCt₅₀: La dosis letal 50 en función del tiempo es la dosis, resultado de la inhalación de una determinada concentración durante un determinado tiempo, que produciría la muerte al 50 por ciento de la población expuesta.

NSTX (Neosaxitoxin): Neosaxitoxina - Véase *STX Saxitoxina*.

OC (Oleoresin Capsicum): Aceite de capsaicina. Véase *Agentes de represión de disturbios*.

OPs (OrganoPhosphorus compounds): Compuestos organofosforados, sustancias químicas orgánicas que contienen uno o más átomos de fósforo en la molécula.

OPIDN (OrganoPhosphorus Induced Delayed Neuropathy): Neuropatía retardada inducida por organofosforados.

OPAQ: Acrónimo de Organización para la Prohibición de las Armas Químicas

PCO₂ o PaCO₂: Presión parcial del dióxido de carbono en las arterias.

PO₂ o PaO₂: Presión parcial del oxígeno en las arterias.

PAP (Positive Airway Pressure): Presión positiva de las vías respiratorias

PCR (Polymerase Chain Reaction): Reacción en cadena de la polimerasa.

PEEP (Positive End-Expiratory Pressure): Presión positiva al final de la espiración.

PFIB (PerFluoroIsoButene): Perfluoroisobuteno o perfluoroisobutileno. Véase *Agentes que causan daño pulmonar*.

Precursor: Material de partida para la producción de, por ejemplo, agentes químicos de guerra.

PSP (Paralytic Shellfish Poisoning): Intoxicación paralizante por moluscos bivalvos. Véase *Saxitoxina*

PST (Paralytic Shellfish Toxin): Toxina paralizante de moluscos. Véase *Saxitoxina*

PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder): Véase *Trastorno de estrés postraumático (TEPT)*

RCAs (Riot Control Agents): Véase *Agentes de represión de disturbios*

Ricina: Una sustancia altamente tóxica que puede extraerse de las semillas de ricino. La ricina consiste en dos cadenas de péptidos, RTA y RTB, unidas por un puente disulfuro. La RTB se une a la pared celular para facilitar la entrada de ricina en la célula, y la RTA inhibe la síntesis proteica.

Riot Control Agents: Véase *Agentes de represión de disturbios*

RSDL (Reactive Skin Decontamination Lotion): Loción para descontaminación reactiva de la piel

RTA: Cadena A de la ricina. Véase *Ricina*

RTB: Cadena B de la ricina. Véase *Ricina*

SAB (Scientific Advisory Board): Consejo Consultivo Científico (de la OPAQ).

SCBA (Self-Contained Breathing Apparatus): Equipo de respiración autónomo (ERA)

STX: La saxitoxina es una toxina no-proteica producida por las algas marinas (el dinoflagelado *Gonyaulax catanella*), que a su vez son ingeridas por los moluscos bivalvos, como almejas y mejillones. Es una de las toxinas naturales más potentes conocidas por el hombre. El término saxitoxina también puede referirse a la serie completa de neurotoxinas análogas que se conocen colectivamente como saxitoxinas, que incluyen la saxitoxina (STX), neosaxitoxina (NSTX) y gonyautoxin (GTX). Estas toxinas son las causantes de la intoxicación paralizante por moluscos bivalvos (PSP, Paralytic Shellfish Poisoning) y a veces se las denomina toxinas paralizantes de moluscos (PST, paralytic shellfish toxin).

TIC (Toxic Industrial Chemical): Sustancia química industrial tóxica

Triage: El proceso de determinar la prioridad de los pacientes para ser tratados, según la severidad de su condición.

TEPT (Trastorno de Estrés PosTraumático): Véase *Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)*.

VX: Código militar para el agente nervioso S-[2-(diisopropilamino)etil]metilfosfonotiolato de O-etilo. Véase *Agentes nerviosos*.

Biografías de los autores

Prof. Mahdi Balali-Mood MD PhD FTWAS



Mahdi Balali-Mood obtuvo su licenciatura en química (1º de su promoción) en 1963 y en medicina en 1970, en la Universidad de Teherán. Después de obtener su doctorado en farmacología clínica y toxicología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Edimburgo en 1981, estuvo trabajando allí como profesor hasta el invierno de 1982, que regresó a Mashhad, donde fue ascendido a profesor asociado y a profesor titular de medicina y toxicología clínica en la Universidad de Ciencias Médicas de la Universidad de Mashhad, en 1984 y 1988, respectivamente.

El profesor Balali-Mood ha trabajado como asesor de toxicología clínica para la Organización Mundial de la Salud desde 1989. Fue miembro fundador y presidente de la Sociedad Iraní de Toxicología (1970-2001) y también cofundador y presidente de la Asociación de Asia-Pacífico de Toxicología Médica (1994-2001). Mahdi fue elegido socio permanente de la Academia Mundial de Ciencias en 1997. Su colaboración con la OPAQ se remonta a 2004. El profesor Balali-Mood ha ganado 16 premios y es autor/editor de 452 artículos, 39 capítulos/libros y 3 revistas.

Dr Robert (Bob) Mathews DSc OAM FRACI



Robert (Bob) Mathews es jefe de la Unidad de Control de Armamento NBQ en la Organización de Ciencia y Tecnología de la Defensa australiana (DSTO) y profesor honorario de la facultad de derecho de la Universidad de Melbourne. Pasó sus primeros años investigando sobre la detección y análisis de agentes químicos de

guerra en el DSTO, incluyendo 6 años de colaboración internacional con Reino Unido, Estados Unidos y Canadá en el desarrollo del Monitor de Agentes Químicos (CAM).

Consejero científico desde 1984 de la delegación australiana en la Conferencia de Desarme de la ONU para la negociación de la Convención sobre las Armas Químicas (CAQ), en Ginebra, desde 1993, proporciona apoyo científico a la delegación australiana de la Organización para Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ), en La Haya.

También ha colaborado como soporte en los trabajos de Australia destinados a la no proliferación de armas de destrucción masiva, incluyendo los esfuerzos para el fortalecimiento de la Convención de Armas Biológicas (CAB).

Dr René Pita



El Dr. René Pita es jefe del Departamento de Defensa Química de la Escuela Militar de Defensa NBQ, Madrid, España. Es doctor en neurotoxicología por la Universidad Complutense de Madrid.

El Dr. Pita tiene más de 20 años de experiencia en los aspectos estratégicos, operacionales y tácticos de la defensa CBRN, y ha participado en diferentes ejercicios de la OTAN y de la Iniciativa de Seguridad en materia de Proliferación (PSI).

Ha escrito e impartido numerosas conferencias sobre temas de defensa química y colabora en los cursos de formación y entrenamiento organizados por la División de Asistencia y Protección de la OPAQ.

Dr. Paul Rice OBE BM FRCPath FRCP FRSB



El Dr. Paul Rice se graduó en medicina por la facultad de medicina de la Universidad de Southampton en junio de 1982. A continuación se formó a nivel de consultor en histopatología y toxicología, consiguiendo en 1993 ser miembro "Royal College of Pathologists" del Reino Unido. Desde el año 2003 es miembro de dicha institución; desde 2007 es miembro especial del "Royal College of Physicians", y en 2010 fue nombrado socio de la Real Sociedad de Biología en 2010.

En la actualidad, como director médico en el Dstl en Porton Down, ofrece al Ministerio de Defensa del Reino Unido asesoramiento en materia de medicina y toxicología clínica, incluida la preparación de respuestas a preguntas parlamentarias, redacción de notas informativas para los ministros e interacción con los medios de comunicación en una gran variedad de temas incluidos la defensa química y biológica, la ética de la experimentación con humanos y el uso de animales en investigación. Prestó declaración ante el Congreso de Estados Unidos, como experto, sobre las consecuencias médicas y toxicológicas del uso de gases lacrimógenos, y continua facilitando asesoramiento científico y médico al Ministerio del Interior del Reino Unido (UK Home Office) y el Departamento de Salud en materias de defensa química y biológica, y lucha contra el terrorismo químico y biológico.

Dr James Romano



El coronel (retirado) Romano, es un toxicólogo certificado que ha trabajado extensivamente en las áreas de la farmacología/toxicología como apoyo para el desarrollo de fármacos. Ha trabajado casi 30 años para el Ejército de Estados Unidos, realizando labores de gestión, contratación y realización de informes sobre proyectos de investigación médica militar.

El coronel (retirado) Romano ascendió a lo largo de su carrera militar hasta dirigir el Instituto de Investigación Médica para la Defensa Química del Ejército de Estados Unidos, el laboratorio

encargado de la defensa química médica del Ejército de Estados Unidos. También estuvo al frente del Mando de Materiales e Investigación Médica del Ejército de Estados Unidos, Fort Detrick, Frederick, MD, con más de 6000 militares, civiles y personal contratista, a lo largo todo el mundo. En este último cargo fue responsable de todas las áreas de investigación médica del Ejército, así como de la logística médica para las unidades de campo en el sudoeste de Asia.

El Dr. Romano recibió su doctorado en filosofía por la Universidad de Fordham y trabajó como ayudante de cátedra en el Manhattan College, Riverdale, NY, antes de su entrada al servicio activo.

Prof. Horst Thiermann MD



El coronel (MC) Prof. Dr. Horst Thiermann estudió medicina en la Universidad de Ratisbona y en la Universidad Técnica de Munich. Después de trabajar en el Hospital de la Defensa Federal en Munich, en los departamentos de Anestesiología y Cirugía, pasó al Instituto de Farmacología y Toxicología de la Defensa Federal. En 1996 realizó la especialidad de farmacología y toxicología en el Instituto de Farmacología y Toxicología Walther-Straub, de la Universidad Ludwig Maximilians en Munich. En 2002, completó sus estudios avanzados de farmacología clínica en MDS Pharma Services, en Höhenkirchen Siegersbrunn, Baviera.

Desde noviembre de 2006 es responsable del Instituto de Farmacología y Toxicología de la Defensa Federal. En enero de 2012 fue nombrado catedrático de la Universidad Técnica de Munich.

El coronel (MC) Prof. Dr. Thiermann es vicepresidente del Comité para Evaluación de Intoxicaciones del Instituto Federal de la Evaluación de Riesgos (BfR), miembro de la junta directiva y del comité científico de la Asociación Europea de Centros de Toxicología y Toxicólogos Clínicos (EAPCCT) y presidente de la Sección Especialidad de Toxicología Clínica y Traslacional (CTTSS) de la Sociedad de Toxicología (SOT).

Jan Leo Willems MD PhD



El Dr. Willems se graduó en medicina (1964) y obtuvo el doctorado en farmacología (1974) por la Escuela de Medicina de la Universidad de Gante. Trabaja en los campos de farmacología, toxicología y salud ambiental, en los Servicios Médicos Militares Belgas y en la Universidad.

Asumió diversas funciones en el Departamento de Defensa NBQ de las Fuerzas Armadas Belgas y, más tarde, en la Real Escuela de los Servicios Médicos Militares, que abandonó como comandante en 1995. En la Universidad se interesó en la intoxicación por plaguicidas organofosforados y en la gestión clínica de víctimas de la mostaza de azufre. Se retiró de la Universidad en 2004 como profesor de salud ambiental.

Como miembro y presidente de varios grupos de trabajo del Consejo Belga de Salud, ha estado involucrado en el registro de pesticidas y en la seguridad química. Fue invitado a participar en una misión de verificación de la ONU sobre armas químicas, en la UNSCOM y como consejero de la OPAQ.