



Tabún, sarín, somán, VX y novichoks: agentes neurotóxicos organofosforados con finalidad bélica o criminal

Tabun, sarin, soman, VX and novichoks: Organophosphate nerve agents for military or criminal purposes

Robert Belvis¹, Noemi Morollón¹, Elena Cortés-Vicente¹ e Indalecio Morán²

¹Servicio de Neurología; ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Resumen

Durante la Primera Guerra Mundial, diversas sustancias químicas se utilizaron de forma sistemática como armas. Años después, los nazis descubrieron accidentalmente los agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) del grupo G: tabún, sarín y somán; pero sorprendentemente no los utilizaron pese a que conocían su letalidad. Posteriormente, durante la Guerra Fría, los países de la OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte) desarrollaron los ANOF del grupo V, entre los que destaca el VX; y la URSS desarrolló los más temibles, los ANOF del grupo A, entre los que destacan los novichoks. Los ANOF cayeron en el olvido hasta que infamemente resurgieron en la matanza de Halabja (guerra Irán-Irak, 1988), en los atentados terroristas del metro de Tokio (1995) y en el bombardeo de Ghouta (guerra de Siria, 2013). Sin embargo, la utilización bélica se ha redirigido en los últimos años a asesinatos selectivos cometidos por servicios secretos, como en los casos Skripal, Gebrev, Kim Jong-nam o Navalny. Además, personas próximas a las víctimas, como el personal sanitario, también puede intoxicarse. Los ANOF inhiben irreversible y rápidamente la acetilcolinesterasa y su letalidad es mucho mayor que la de los organofosforados pesticidas. El cuadro clínico recuerda a una intoxicación aguda por opiáceos, pero con hipersecreción generalizada: hipersialorrea, rinorrea, dacriorrea, diarrea, broncorrea, etc. Por ello, se conoce como «toxíndrome opioide húmedo». Se revisa la historia de la síntesis de los ANOF, la clínica que induce su exposición y su tratamiento: soporte vital, descontaminación, atropinización y antídotos.

Palabras clave: Acetilcolinesterasa. Agentes neurotóxicos organofosforados. Crimen. Envenenamiento. Guerra. Novichoks.

Abstract

Several chemical agents were used systematically as weapons during the First World War. Years later the Nazis accidentally discovered the group G organophosphate nerve agents (OPNAs): tabun, sarin and soman; but surprisingly they did not use them, despite knowing their lethality. Later, during the Cold War, the NATO countries developed the OPNAs of group V, among which the VX stands out; and the USSR developed the most fearsome, the OPNAs of group A, among which the novichoks stand out. OPNAs fell into oblivion until they infamously resurfaced in the Halabja massacre (Iran-Iraq war, 1988), the Tokyo subway terrorist attack (1995) and the Ghouta bombing (Syrian war, 2013). But the military use has been redirected in recent years to selective assassinations committed by secret services: Skripal, Gebrev, Kim Jong-nam or Navalny cases. In addition, people close to the victims, health personnel for example, can also become intoxicated. OPNAs rapid and irreversibly inhibit acetylcholinesterase and their lethality is much higher than that of organophosphorus pesticides. The clinical picture is reminiscent of acute opiate intoxication but with generalized hypersecretion: hypersialorrhea, rhinorrhea, dacryorrhea, diarrhoea, bronchorrhea, etc. For this reason, it is known as "wet opioid toxindrome". We review the history of the synthesis of OPNAs, the clinic that induces their exposure and their treatment: life support, decontamination, atropinization and antidotes.

Keywords: Acetylcholinesterase. Organophosphate neurotoxic agents. Crime. Poisoning. War. Novichoks.

Autor de correspondencia:

Robert Belvis
E-mail: RBelvis@santpau.cat

Fecha de recepción: 26-04-2022
Fecha de aceptación: 17-05-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000030

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:65-77
www.kranion.es

BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA Y ANTECEDENTES

En la edad del bronce los venenos se utilizaban para impregnar armas punzantes de caza. De hecho, la palabra toxicología deriva del griego y significa «estudio de flechas envenenadas». Los primeros casos de utilización criminal de venenos para eliminar a un rival se mencionan en el papiro de Ebers, en el Pen Tsao chino, en el Ayurveda o en el Antiguo Testamento, alcanzando el máximo apogeo en la Roma de Nerón (siglo IV a.C.).

La guerra química nació probablemente en la guerra del Peloponeso (400 a.C.), cuando los espartanos utilizaron vapores de azufre contra los atenienses. Los métodos de envenenamiento se fueron refinando hasta ser empleados a gran escala en batalla durante la Primera Guerra Mundial. Concretamente, el ejército francés fue el primero en utilizarlos al usar granadas rellenas de bromuro de xililo (gas lacrimógeno) en agosto de 1914. Después, los contendientes de esta guerra utilizarían indiscriminadamente gases químicos como armas (cloro, fosgeno, gas mostaza), causando más de 85.000 víctimas mortales y 1,2 millones de personas con ceguera permanente, quemados o con secuelas mentales diversas.

Es sobradamente conocida la infame utilización de sustancias químicas por el régimen nazi en los campos de exterminio (monóxido de carbono, Zyklon B), masacrando a 17 millones de personas, pero prácticamente no se utilizaron como armas en la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, el 23 de diciembre de 1936 acaeció un hecho singular en Alemania que no pasó desapercibido para los nazis: el incidente Farben¹⁻⁶.

El incidente Farben

I.G. Farben fue un conglomerado de empresas alemanas creado en 1925 que incluyó conocidas empresas como AGFA, Bayer, BASF o Hoechst, entre otras. Fue uno de los principales donantes de fondos al partido nazi en la campaña electoral que llevó a Hitler al poder en 1933. Los nazis pusieron en contacto a científicos, industria química y ejército para el desarrollo de armas, violando el Tratado de Versalles (Fig. 1).

Un accidente fortuito en un laboratorio de investigación I.G. Farben de Bayer en Leverkusen provocó la contaminación del equipo de investigadores dirigido por Gerhard Schröder. Estaban investigando pesticidas e insecticidas organofosforados (OF) y habían sintetizado el tabún (etil-N,N-dimetil-fosforamidocianidato) y el sarín (isopropil-metil-fosfonofluoridato). El propio Schröder se intoxicó en dos ocasiones relatando cefalea, disnea, problemas de concentración, miosis y alteraciones visuales. Tabún es una palabra inventada sin significado alguno, pero parece ser que el nombre de sarín es en realidad un acrónimo compuesto por las siglas de sus creadores:



FIGURA 1. Heinrich Himmler, jefe de las SS, visita una factoría Farben en Auschwitz en 1942.

Schröder, Ambros, Ritter y van der Linde. Dada la potencialidad bélica del hallazgo, fue codificado en secreto bajo el nombre N-Stoff.

Ambas sustancias fueron estudiadas como armas químicas por Wolfgang Wirth en la Academia de Medicina Militar de Berlín, aplicándolas a prisioneros condenados a muerte con la prebenda de que serían liberados si sobrevivían.

Los experimentos en humanos obtuvieron los resultados previsibles. Una planta de I.G. Farben comenzó a producir sarín en Falkenhagen en 1943, y otra tabún en Dyhernfurth en 1949. De sus más de 3.000 empleados (algunos esclavizados por los nazis), varios cientos enfermaron y una docena falleció. Llegaron a producir unas 12.000 toneladas de tabún y 600 toneladas de sarín, camuflando su producción con el nombre comercial de Trilon, un conocido detergente alemán. Tabún era Trilon-83 y sarín Trilon-46¹⁻⁶.

Más tarde, en 1944, el premio Nobel de química Richard Kuhn sintetizó somán (pinacolil-metil-fosfonofluoridato), etimológicamente dormir en griego. La guerra estaba finalizando y los nazis solo produjeron 70 kg de somán en una planta de Ludwigshafen.

Tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), etil-sarín (GE), cloro-sarín (GC) y ciclo-sarín (GF) componen el grupo de agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) conocidos como agentes G. La G proviene de su origen alemán (*german*). A pesar de que los nazis conocieron la letalidad de los agentes G, sorprendentemente no los utilizaron. Solo se ha añadido posteriormente otro ANOF a este grupo, no sintetizado por los nazis: el disopropilfluorofosfato (DFP).

Al acabar la guerra, fueron procesados 24 directivos de I.G. Farben en los juicios de Núremberg, de los que 11 fueron encarcelados. Las penas estuvieron entre 6 meses y 8 años de prisión. Schröder fue absuelto y continuó toda su vida investigando insecticidas.

Guerra Fría

La posterior Guerra Fría fue un excelente pretexto para que las grandes potencias investigaran nuevos ANOF. El químico británico Ranajit Ghosh descubrió en 1949 un nuevo OF investigando insecticidas que denominó amitón, codificado como VG. Rápidamente suscitó el interés de los militares, aunque no le encontraron aplicación. No obstante, abrió la puerta a nuevas armas, los agentes V. Se ha dicho que V es por *venenous, victory, viscous, virulent*, etc. De entre ellos, fue seleccionado como arma militar por su letalidad el VX: S-[2-(diisopropilamino)etil]metilfosfonotiolato de O-etilo. En 1961, el Reino Unido cedió el VX a EE.UU. para su producción. La URSS y China también desarrollaron en aquella época isómeros de VX conocidos, respectivamente, como VR y CVX⁴⁻⁶.

La URSS desarrolló el programa Foliant a la búsqueda de un ANOF que superase en letalidad a los agentes V. Los más de 200 científicos soviéticos participantes ansiaban una tercera generación de ANOF que fueran indetectables por los métodos de análisis de que disponían los países de la OTAN³⁻⁶. El diario *The Guardian* publicó en 2018 un artículo con el sugerente título: *It's got me: the lonely death of the Soviet scientist poisoned by novichok*, que relataba la intoxicación en 1987 por un nuevo ANOF, el novichok, de un científico ruso del programa Foliant, Andrei Zheleznyakov, debido a un accidente en las instalaciones donde trabajaba. Inhaló novichok en aerosol y relató que veía círculos de colores rojos y naranjas, un pitido en sus oídos, sensación de corte de la respiración y de que algo estaba a punto de pasarle. Falleció cinco años más tarde con cirrosis y epilepsia.

Gracias a las informaciones reveladas por uno de los directivos de Foliant fugado a EE.UU., el Dr. Vil S. Mirzayanov, conocemos los ANOF del grupo A denominados en ruso *novichok* (novato o recién llegado). En el programa Foliant, bajo la apariencia de la producción de pesticidas, se sintetizaron cientos de novichoks, pero solo seis agentes como armas: A230, A232, A234, sustancia 33, novichok 5 y novichok 7³⁻⁶.

Cabe decir que los ANOF pueden estar contenidos en misiles, cohetes, obuses y bombas de aviación como armas directamente tóxicas, o bien como armas binarias, es decir, con dos compartimentos estancos que contienen agentes precursores inocuos que se mezclan al estallar, siendo entonces tóxicos.

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO G

La masacre de Halabja (Irak, 1988)

El ejército iraquí de Saddam Husein bombardeó esta localidad kurdo-iraquí controlada por el ejército iraní y milicias kurdas proiraníes entre el 16 y el 19 de marzo de



FIGURA 2. El fotógrafo turco Ramazam Öztürk posa entre los cadáveres de las personas asesinadas en la masacre de Halabja.

1988 durante la guerra Irán-Irak. Se trata del ataque más atroz cometido desde las guerras mundiales hasta la actualidad.

Se estima que fueron asesinadas 5.000 personas durante los bombardeos en los que se utilizó gas mostaza, sarín, tabún y VX. Aunque inicialmente se atribuyó la masacre a que los iraníes tenían almacenadas armas químicas, el Instituto Internacional de Investigaciones para la Paz de Estocolmo concluyó que habían sido utilizadas deliberada e indiscriminadamente por el ejército iraquí, que utilizó ANOF manufacturado en EE.UU., Alemania, India y Pakistán.

A pesar de las espeluznantes imágenes captadas por el fotógrafo turco Ramazam Öztürk (Fig. 2), la comunidad internacional no condenó enérgicamente la masacre, al ser Saddam Husein un aliado de occidente en aquellos tiempos. Actualmente, la población de la zona sigue sometida a un especial seguimiento médico, pues se han detectado altas incidencias de cáncer y malformaciones congénitas⁷.

Ataque en el metro de Tokio (1995) e incidente de Matsumoto (1994)

El 20 de marzo de 1995, la secta *Aum Shinrikyo* (verdad suprema) liberó gas sarín en cinco ataques simultáneos en varias líneas del metro de Tokio que pasan por las sedes del gobierno y la policía⁸⁻¹⁰. Cada terrorista portaba 900 ml de sarín líquido en un recipiente envuelto en papel de periódico que depositaron en el suelo del metro y, antes de salir de los vagones, pincharon disimuladamente con un paraguas de punta afilada, produciendo su volatilización. Hubo 13 víctimas mortales, 50 heridos y unas 1.000 personas con problemas oculares (Fig. 3).

Esa secta ya había perpetrado varios ataques terroristas e incluso había utilizado previamente gas sarín en el denominado incidente de Matsumoto (27 de junio de 1994), con 8 víctimas mortales y 500 heridos. En este incidente utilizaron un camión que liberó una nube de sarín en el barrio residencial de Kitafukashi, donde vivían varios jueces que estaban procesando a la secta¹¹⁻¹³.



FIGURA 3. Fuerzas de seguridad niponas ataviadas con equipos de protección personal de nivel C extraen víctimas del ataque con gas sarín en el metro de Tokio en 1995.

Tras estos atentados, fueron detenidos más de 200 miembros de la secta y 13 fueron ejecutados, entre ellos su líder y fundador Shōkō Asahara.

Bombardeo de Ghouta (Siria 2013)

Un grupo de expertos de la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ, en inglés OPCW), comisionado por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), se encontraba en Siria para realizar inspecciones el 20 de agosto de 2013 ante la sospecha del uso de agentes químicos en la guerra que asolaba el país. Ese día se produjo el bombardeo de Ghouta, suburbio al sur de Damasco que estaba controlado por tropas rebeldes al gobierno de Bashar al-Ásad. Por tanto, los miembros de la OPAQ pudieron acceder al lugar de los hechos poco después y localizar fragmentos de cohetes y supervivientes, incluyendo niños, con síntomas de intoxicación por ANOF¹⁴. Tomaron muestras de sangre, cabello y orina de las víctimas y detectaron sarín, tanto en las víctimas como en los restos de los cohetes empleados. Las imágenes del ataque estremecieron al mundo. Las informaciones, aún hoy confusas, cifran en 1.400 las personas asesinadas (Fig. 4).

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO V

El asesinato del juez de Osaka (1994)

La secta *Aum Shinrikyo*, antes mencionada, asesinó en 1994 con VX a un juez que les investigaba¹⁵. Le rociaron la zona cervical con una jeringa que contenía VX. El juez gritó y cayó al suelo. En el hospital mostró pupilas mióticas puntiformes. Falleció 10 días después, detectándose VX en la autopsia¹⁵.



FIGURA 4. Víctimas mortales en Ghouta, muchos de ellos niños. Bombardeo con cohetes que contenían sarín. Guerra de Siria, 2013.



FIGURA 5. Kim Jong-nam, hermano del mandatario de Corea del Norte Kim Jong-un, asesinado en el aeropuerto de Kuala Lumpur con VX.

El asesinato de Kim Jong-nam (2017)

Kim Jong-nam (Fig. 5) era el hermano del actual mandatario de Corea del Norte Kim Jong-un. El 14 de febrero de 2017 fue asesinado por dos mujeres en el aeropuerto de Kuala Lumpur. Una de las mujeres se le acercó por detrás y le pasó por la cara un pañuelo rociado con VX, falleciendo inmediatamente^{16,17}. Según parece, las mujeres pensaban que estaban gastando una broma televisiva, pero habían sido contratadas para hacer el truco del pañuelo por agentes secretos de Corea del Norte.

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO A

El caso Gebrev (Bulgaria, 2015)

Una filmación de una cámara de video de un *parking* de Sofía, Bulgaria, grabó el 28 de abril de 2015 a un sujeto, con un objeto no identificado en la mano, merodeando alrededor del coche de Emilian Gebrev, conocido vendedor de armas búlgaro. Aquella noche, durante una reunión, Gebrev, su hijo Hristo y un directivo de su em-



FIGURA 6. Miembros del ejército británico ataviados con equipos de protección personal de nivel C investigando en el lugar de los hechos.



FIGURA 7. Aleksei Navalny bebió un té que probablemente contenía novichok antes de subir al avión en 2017.

presa sufrieron un cuadro grave de alucinaciones y vómitos. Gebreb estuvo en coma y recibió el alta tras tres semanas de ingreso. No hubo víctimas mortales. La medicina búlgara no halló el posible «veneno» recibido y, por ello, el propio Gebrev remitió muestras al laboratorio especializado de Helsinki, que detectó el ANOF novichok en estas. La fiscalía búlgara culpabilizó del intento de asesinato al espionaje ruso.

El caso Skripal (Reino Unido, 2018)

Sergei Skripal, exespía ruso considerado doble agente británico, y su hija Yulia fueron hallados inconscientes en un banco de un parque de Salisbury¹⁸⁻²⁷. Tenían pupilas puntiformes y por este motivo se sospechó inicialmente una intoxicación aguda de opiáceos. No obstante, también tenían hipersialorrea, diaforesis, vómitos y diarrea. Una enfermera militar que paseaba con su hija activó los servicios de emergencias. Permanecieron en coma varias semanas, pero sobrevivieron. Fueron envenenados con novichok. Dos policías también sufrieron síntomas leves al participar en el traslado al hospital. Un tercer policía, que entró en la casa de los Skripal con un traje forense, sufrió una intoxicación grave. Varios conejillos de indias depositados en el interior de la casa fallecieron. La mayor concentración de novichok se detectó en el pomo de la puerta de acceso a la casa, que fue sellada y limpiada a fondo por personal del ejército con trajes especiales de riesgo biológico (Fig. 6)¹⁸⁻²⁷. Scotland Yard culpabilizó de lo sucedido a agentes rusos.

Nada hacía presagiar que en este intento de asesinato habría dos víctimas colaterales diferidas en el tiempo. El 30 de junio (4 meses después), la ciudadana británica Dawn Sturgess ingresó en estado grave en el hospital de Salisbury y luego falleció, determinándose que la causa fue la exposición a novichok al recoger una botella de perfume de una papelería en Amesbury, a 13 km del lugar donde fueron hallados los Skripal¹⁸⁻²⁷. La botella contenía restos de novichok y Dawn Sturgess la manipu-



FIGURA 8. Llegada de Aleksei Navalny al Hospital de la Charité de Berlín tras el envenenamiento días antes.

ló en su casa. Su pareja también se envenenó, pero sobrevivió. La casa en la que vivían fue demolida y ahora hay un espacio verde en su recuerdo.

El caso Navalny (Rusia, 2020)

Aleksei Navalny es un abogado y político ruso que actualmente tiene 46 años. Es uno de los máximos opositores políticos al gobierno de Vladimir Putin. El 20 de agosto de 2020, mientras viajaba en avión de Tomsk a Moscú, sufrió un deterioro grave de su estado de salud con confusión, diaforesis, náuseas y vómitos. Aquella mañana solo había tomado una taza de té (Fig. 7)^{19,21,24-27}. El avión realizó un aterrizaje de emergencia en la ciudad siberiana de Omsk con Navalny inconsciente en estatus mioclónico, y tuvo que ser sometido a un coma inducido por fallo respiratorio agudo¹⁹.

El equipo médico del Hospital de Omsk diagnosticó un trastorno metabólico de la glucemia. Fue finalmente trasladado al Hospital de la Charité de Berlín ante la insistencia de su familia que sospechaba un envenenamiento (Fig. 8). Ya en el avión, el equipo médico alemán constató miosis puntiforme arreactiva, hipersialorrea, bra-

dicardia, diaforesis, hipotermia y mioclonías a pesar de la sedación con propofol. En la exploración tenía hiperreflexia generalizada, signos piramidales y disminución de los reflejos del tronco.

Los análisis mostraron un incremento de lipasas, amilasas, troponina T y sodio. Se determinó la actividad plasmática de la butirilcolinesterasa, mostrando niveles anormalmente bajos. El equipo médico que le atendió en el hospital berlinés confirmó que había sido intoxicado por un OF^{18,20,24-27}. Diez días después, el gobierno alemán informó que un laboratorio militar especializado confirmaba que la sustancia era novichok. Un mes después recibió el alta médica y en enero de 2021 regresó a Rusia, siendo detenido al llegar y permaneciendo preso a la fecha de redacción de este artículo.

OTROS CASOS SOSPECHOSOS DE UTILIZACIÓN DE ANOF NO CONFIRMADOS

El secuestro del teatro Dubrovka (2002)

La crisis de rehenes del teatro Duvrovka, también conocida como el asedio Nord-Ost (que era el famoso musical que se estaba representando en el momento del secuestro), se inició el 23 de octubre de 2002. Un comando compuesto por más de 50 terroristas chechenos, algunos de ellos ataviados con chalecos explosivos, consiguió llegar sorprendentemente a Moscú fuertemente armados y se apoderó del teatro secuestrando en su interior a más de 800 rehenes: espectadores, actores, músicos, etc. Los secuestradores exigían la retirada del ejército ruso de Chechenia. Tras más de dos días de infructuosas negociaciones, las fuerzas especiales rusas gasearon el interior del teatro por los conductos de ventilación y entraron en acción. Murieron 130 rehenes por culpa del gas y solo dos por heridas de bala. Cincuenta terroristas fueron abatidos.

Las explicaciones oficiales sobre el gas empleado fueron muy confusas y todavía hoy existe controversia. Dos rehenes británicos se sometieron a análisis al regresar a Reino Unido y cedieron las ropas que portaban en el secuestro. Un laboratorio británico especializado detectó carfentanilo y remifentanilo. Los servicios médicos moscovitas no fueron avisados de la operación y la mayoría de las víctimas se extrajo del recinto por militares no equipados (Fig. 9). Si se les hubiera avisado, habrían empleado seguramente grandes dosis de naloxona *in situ* y antagonista de estas sustancias, salvando vidas. Queda por responder la pregunta de si había algo más en el gas^{28,29}.

Otros casos

También son sospechosos de posible envenenamiento por ANOF no identificados los casos de la periodista rusa Anna Politkovskaya (Rusia 2004), asesinada



FIGURA 9. Militares rusos sin ningún tipo de equipamiento de protección personal extrayendo rehenes intoxicados por el gas empleado por las fuerzas rusas para liberar el teatro Dubrovka.

TABLA 1. ANOF conocidos utilizados en actividades bélicas y criminales

Agentes G
– Tabún (GA)
– Sarín (GB)
– Somán (GD)
Agentes V
– VX
Agentes A
– A230
– A232
– A234
– Sustancia 33
– Novichok 5
– Novichok 7

a tiros posteriormente en 2006, el periodista y político ruso Vladimir Kará-Murza en dos ocasiones (Rusia 2015 y 2017) y el productor musical ruso Pyotr Verzilov (Rusia 2018).

AGENTES NEUROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS

Propiedades químicas

Los ANOF son líquidos transparentes a temperatura ambiente, incoloros e insípidos. Se mezclan bien con agua y con la mayoría de los solventes orgánicos. Debido a su desarrollo secreto, no sabemos con exactitud cuántos ANOF se han diseñado, pero al menos existen tres

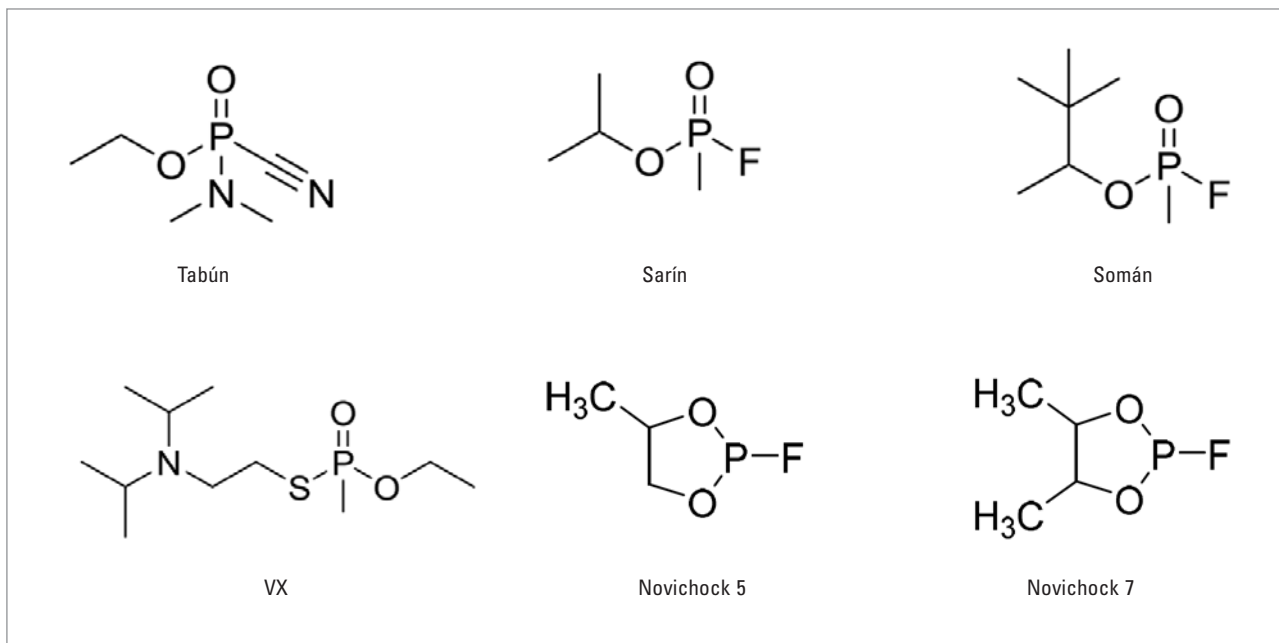


FIGURA 10. Estructura química de los ANOF conocidos^{3,5}.

TABLA 2. Aspecto y letalidad de los agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) conocidos

ANOF	LC ₅₀ en exposición como aerosol	LC ₅₀ en exposición percutánea	Color de líquido	Olor
Tabún	400 mg-min/m ³	1.000 mg	Incoloro/marrónáceo	Afrutado
Sarín	100 mg-min/m ³	1.700 mg	Incoloro	Inodoro
Somán	50 mg-min/m ³	50 mg	Incoloro	Afrutado/alcanfor
VX	10 mg-min/m ³	10 mg	Incoloro/ámbar	Inodoro

LC₅₀: concentración letal 50.

grupos (Tabla 1, Fig. 10). A altas temperaturas se convierten en gas volátil. También se pueden convertir en una formulación en polvo mediante absorción en gotas de té líquido o sobre un portador sólido como el gel de sillita, la tierra de batán o la piedra pómez^{3,5}.

Pueden persistir en la tierra más de 24 horas. El VX es el menos volátil de estos agentes. Al ser todos ellos más densos que el aire, descienden en la atmósfera penetrando en refugios subterráneos como, lamentablemente, ocurrió en la masacre de Halabja⁷.

La tabla 2 muestra el aspecto y la letalidad de los ANOF. Son extraordinariamente tóxicos en pocos minutos si se inhalan, ingieren o contactan con la piel o la mucosa ocular. Los ANOF se distinguen de los OF industriales por su alta letalidad, que se mide mediante la concentración letal 50 (LC₅₀), que es aquella concentración necesaria para causar la muerte del 50% de la población expuesta^{3,5,6}. Conocemos poco de los novichok, pero sin duda son los más letales⁵, estimándose una LC₅₀ de 6-10 mg-min/m³.

Exposición a agentes neurotóxicos organofosforados

Fisiopatología

Los ANOF G, V y A son OF que actúan inhibiendo irreversiblemente la enzima acetilcolinesterasa (AChE), responsable del metabolismo de la acetilcolina (ACh). Concretamente, su átomo de fósforo forma un enlace covalente con el aminoácido serina del centro activo de la AChE^{3,5,6}.

La inhibición de la AChE ocasiona un exceso de ACh en la hendidura sináptica, provocando sobreestimulación, aguda y continua, de los receptores colinérgicos, nicotínicos y muscarínicos (crisis colinérgica aguda), en las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central, del sistema nervioso autónomo y en las uniones neuromusculares^{3,5,6}.

Existen dos tipos de AChE: la butirilcolinesterasa (BuChE) en sangre y tejidos, y la colinesterasa eritrocitaria (RBC-ChE). Los bloqueantes de las AChE pueden ser

específicos de una u otra, de tal manera que el bloqueo completo de la BuChE tarda 50 días en volver a valores normales y el de la RBC-ChE hasta 120 días.

Los principales bloqueantes de la AChE son los carbamatos y los OF. Los carbamatos inhiben reversiblemente la AChE y presentan una LC_{50} mayor que los OF. No solo se utilizan como insecticidas (metomilo, aldicarb, etc.), sino que también se emplean en el tratamiento de la miastenia (fisostigmina, piridostigmina). Por su parte, los OF se utilizan como insecticidas y pesticidas (malatión, paratión, mevinfos, clorpirifos, diazinón, etc.). Los agentes novichok, a diferencia de otros ANOF, inducen además alteraciones de nervios periféricos, produciendo una polineuropatía periférica debilitante³⁰.

Síntomas y diagnóstico

Clínica

La intensidad de los síntomas tras la exposición a ANOF depende de la cantidad que penetre en el organismo, y ello dependerá tanto de la dosis liberada al ambiente o ingerida como del tiempo de exposición.

Las vías de entrada de los ANOF son la respiratoria, la gastrointestinal y la piel. Por tanto, el primer contacto suele ser nasal y ocular, de modo que los primeros síntomas suelen ser miosis, inyección conjuntival y rinorrea. Puede presentarse visión borrosa y diplopía. Si la exposición persiste o la dosis liberada es elevada, sobreviene la sintomatología pulmonar y, finalmente, la disminución del nivel de consciencia, convulsiones, parálisis flácida, fasciculaciones, apnea y muerte. Hay que recordar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año fallecen 11.000 personas en el mundo por intoxicaciones agudas no voluntarias con pesticidas y que aproximadamente el 43% de los agricultores sufren una exposición tóxica cada año, sobre todo en el sudeste asiático³¹.

El cuadro clínico de este toxíndrome puede recordar a una intoxicación aguda por opiáceos, pero «húmeda» (*wet opioid syndrome*)¹⁸, pues existe insuficiencia respiratoria aguda (tos, disnea, cianosis) pero acompañada de broncorrea, hiperhidrosis/diaforesis, rinorrea, dacriorrea, hipersialorrea, náuseas, vómitos, diarrea, hiperperistaltismo y dolor abdominal. Otros posibles síntomas son temblores, confusión y convulsiones. Suele coexistir labilidad de la frecuencia cardíaca, con tendencia a la bradicardia, a veces extrema, aunque en ocasiones puede aparecer paradójicamente taquicardia e hipertensión arterial. También es frecuente la aparición de erupciones cutáneas³².

Ante la aparición de dos o más personas inconscientes con miosis puntiforme arreactiva y ausencia de elementos sospechosos de drogadicción debe pensarse en una intoxicación por ANOF. La falta de respuesta a naloxona apoya dicha sospecha.

En general, dependiendo de la sustancia implicada y el nivel de exposición, los síntomas se pueden agrupar en^{5,30-32}:

- Muscarínicos. Estos receptores se hallan en las fibras parasimpáticas posganglionares que inervan glándulas, musculatura lisa pulmonar y gastrointestinal y órganos eferentes de los nervios craneales. Su bloqueo induce: constricción pupilar, visión borrosa, hipersecreción glandular (rinorrea, hipersialorrea, dacriorrea, broncorrea, diarrea, hiperémesis y diaforesis), incontinencia urinaria, dolor abdominal, tenesmo rectal, bradicardia, hipotensión arterial y cianosis.
- Nicotínicos. Estos receptores están en los ganglios autonómicos y en el músculo esquelético. Su bloqueo induce: calambres, fasciculaciones, debilidad, palidez y parálisis flácida.
- Centrales. La afectación central puede manifestarse con: cefalea grave, mareo, confusión, trastornos cognitivos y conductuales, convulsiones, fatiga, letargia, irritabilidad, ataxia, disartria, coma, depresión respiratoria y muerte.

En la exploración suele observarse miosis puntiforme arreactiva bilateral, inyección conjuntival y, en casos graves, hiperreflexia tendinosa y signos piramidales. Los análisis sanguíneos muestran aumento de lipasas y amilasas por hiperestimulación pancreática.

La exposición a ANOF también induce efectos tardíos, habiéndose asociado a neoplasias, enfermedad hepática, trastornos cognitivos, polineuropatías, daño ocular, alteraciones hematopoyéticas y susceptibilidad a infecciones.

Métodos de detección

DETECCIÓN DE LA INHIBICIÓN DE LA COLINESTERASA

Es recomendable disponer de forma centralizada de hospitales con laboratorios acreditados en la realización del test de actividad de la BuChE, pues confirma la intoxicación por OF industriales y ANOF. Por otro lado, el estado de la RBC-ChE (eritrocitaria) es una prueba que puede anticipar la respuesta a los antidotos (oximas).

En el caso Navalny se realizó una determinación funcional de la RBC-ChE, mostrando una inhibición completa²⁰, por lo que se decidió no continuar con la oxima que se estaba empleando (obidoxima), pues no estaba reactivando la AChE. Los niveles de BuChE en plasma y de RBC-ChE se normalizaron aproximadamente a los 20 días²⁰.

DETECCIÓN DEL OF RESPONSABLE DE LA INTOXICACIÓN

Los OF, industriales o ANOF, pueden determinarse por cromatografía de gases y espectrometría de masas³³.

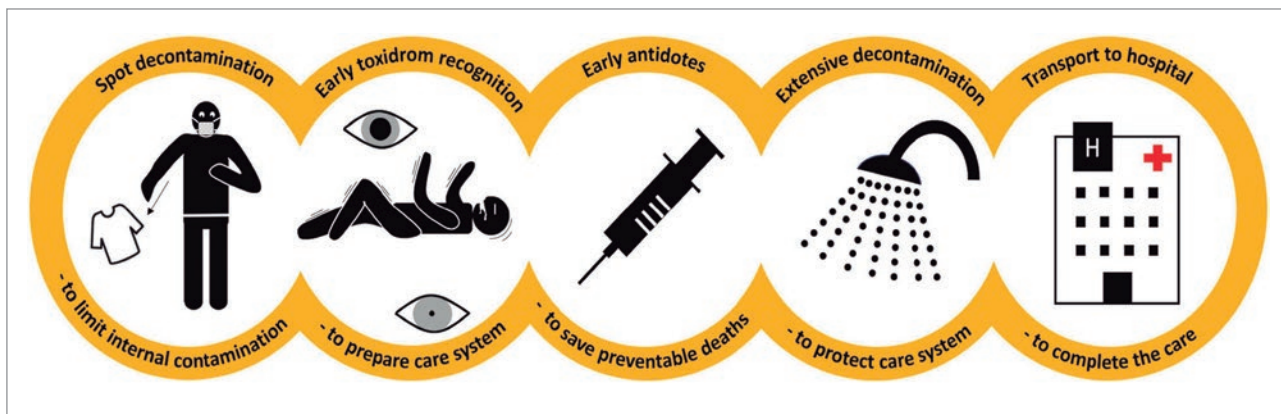


FIGURA 11. Proceso de acciones en la CBRN (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear chain).

Exploraciones neurológicas complementarias

En el caso Navalny, la tomografía computarizada craneal y la resonancia magnética cerebral fueron normales. Los electroencefalogramas no mostraron anomalías, excepto las habituales del coma inducido. Los potenciales evocados somatosensoriales fueron normales. La electromiografía y la neurografía mostraron respuestas repetitivas a un único estímulo eléctrico supramáximo. La estimulación nerviosa repetitiva mostró un patrón de decremento-incremento a frecuencias de 10 Hz o superiores, reflejo de un bloqueo de la transmisión por despolarización. La electromiografía de fibra aislada mostró una prolongada variación de tiempo entre potenciales de acción²⁰.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica, sin esperar confirmación de laboratorio. Deben observarse los siguientes aspectos: descontaminación, soporte vital, atropina, antidotos y otros que se detallan a continuación.

Descontaminación

Está protocolizada en cada país de manera bastante similar y suele aparecer en protocolos militares de defensa ante guerra química, más que en guías de medicina civil. Los protocolos de guerra/atentado con ANOF son programas de intervención rápida, ágil y eficaz, como los de prevención de los accidentes industriales HAZMAT (HAZardous MATerial).

Un número desproporcionado de víctimas tras una explosión, especialmente si muchas son atraumáticas, o bien múltiples víctimas sin explosión, deben hacer sospechar la presencia de un agente químico, biológico o radioactivo. También la presencia adicional de animales muertos de forma atraumática. La aparición de crisis epilépticas en las víctimas o disnea, signos oculares y neurológicos indican que se trata de una sustancia química como primera opción.

El programa de acciones asistenciales más conocido es el CBRN (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear chain)³⁴ (Fig. 11).

Se debe perimetrar inmediatamente un área de seguridad en la escena donde se ha detectado la exposición (*hot zone*) en torno al *point of exposure* (PoE), que es el lugar donde se encuentra la posible víctima cero y/o la fuente de exposición, recomendándose un plazo de estancia máximo de 10 minutos en ella. Se debe extraer a la víctima del PoE, colocarle una máscara respiratoria FFP2 y quitarle la ropa. En la *hot zone* se deben realizar la asistencia de emergencia con equipos de protección personal adecuados y el triaje para establecer la prioridad de las evacuaciones³⁵.

Los equipos de protección personal recomendables son los de nivel C (Figs. 3 y 6) con mascarilla (de cobertura parcial o total) dotada de respirador con purificador de aire, ropa con capucha, guantes y botas resistentes a productos químicos. Los guantes de vinilo no son útiles. Es importante saber que en intoxicaciones por ANOF volátiles, los pacientes intoxicados pueden presentarse por sus propios medios en los servicios de urgencias, tal como hicieron más de 500 personas afectadas en el atentado con sarín del metro de Tokio, debiéndose adoptar las adecuadas precauciones.

La zona del área hospitalaria donde se atiende a los pacientes (*warm/decon zone*) debe ser de acceso restringido y se recomienda estar en ella menos de 1 hora. Deben ser inmediatamente descontaminadas todas las potenciales víctimas expuestas, incluyendo siempre a las primeras personas que asisten a los pacientes sin protección (ciudadanos, sanitarios, policías, etc.)³⁵. En el atentado de Tokio, los pacientes fueron asistidos en los servicios de urgencias por personal sanitario ataviado con guantes y mascarillas normales. El 23% de los 472 sanitarios encuestados relató cefaleas, síntomas oculares, náuseas, disnea y odinofagia. En Tokio no falleció ningún sanitario; en Siria falleció uno^{9,35}.

En caso de ingesta del ANOF, debe realizarse una descontaminación gastrointestinal colocando una sonda

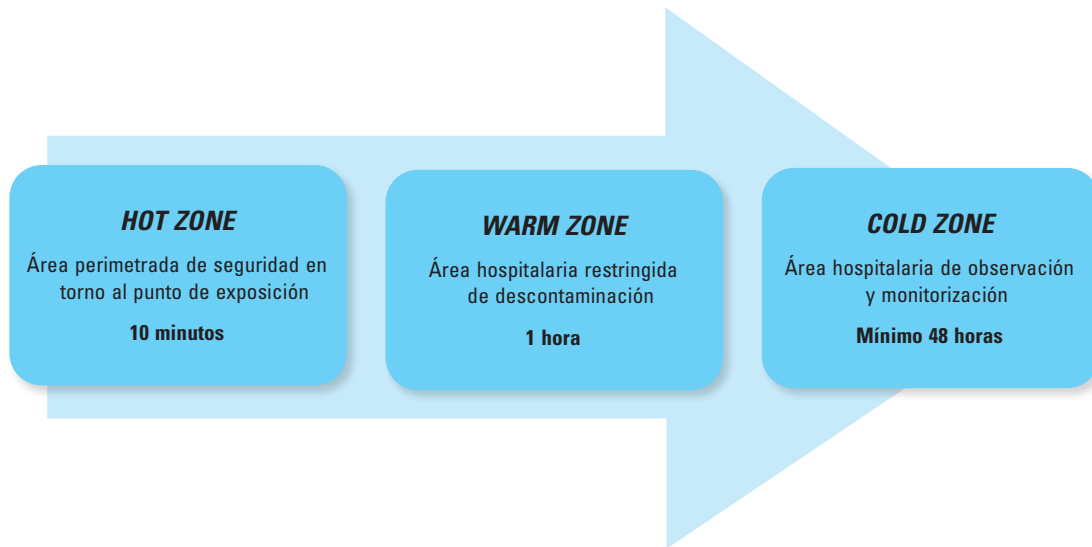


FIGURA 12. Áreas de atención sanitaria en la CBRN: Hot zone (área caliente), warm/decon zone (área templada/de descontaminación), cold/clean zone (área fría/limpia).

nasogástrica y haciendo un lavado gástrico convencional con carbón activado y catárticos. Debe repetirse hasta que desaparezca el olor característico del OF del lavado recuperado. En caso de intolerancia al carbón activado, se puede utilizar polietilenglicol de cadena larga³². Debe evitarse el contacto con el vómito y otros fluidos del intoxicado.

Una vez descontaminadas, las víctimas pueden pasar a la *cold/clean zone* para recibir asistencia avanzada (Fig. 12). Todos los individuos potencialmente expuestos deben ser aislados y monitorizados un mínimo de 48 horas en la *cold zone*³⁵, pues se ha descrito un «síndrome intermedio» por OF³² con grave disfunción muscular tras la resolución de los síntomas colinérgicos agudos, causando insuficiencia respiratoria más allá de las 24 horas³⁶. Los OF industriales más relacionados con este síndrome son metilparatión, fentión y dimetoato. Se desconoce si los ANOF lo pueden producir.

Las ropas de los expuestos pueden atrapar hasta el 80% del OF y deben aislarse para su posterior descontaminación/destrucción. Estas ropas pueden emitir vapores tóxicos durante unos 30 minutos³⁰. Debe despojarse inmediatamente de ropas y joyas a la víctima y colocarlas en una doble bolsa sellada. Las bolsas deben depositarse en un área restringida y bien ventilada³⁵.

La descontaminación puede realizarse con toallitas de papel, tierra de batán, tierra de Fuller, soluciones básicas como NaOH (hidróxido de sodio o sosa cáustica), Na₂CO₃ (carbonato de sodio) o lejía doméstica no diluida, recomendándose la utilización de guantes DECPOL⁵. Sin embargo, se trata de sustancias irritantes/corrosivas, por lo que las sustancias más recomendadas actualmente para la descontaminación son *scavengers* de los ANOF como: las paraoxonasas, la fluorhidrolasa disopropilfluorofosfato, la hidrolasa ácida organofosfato y las fosfodies-

tereras. Basados en estas últimas, se han comercializado dos productos específicos para la descontaminación: Defenz y Landguard A900. La loción descontaminante Dekon 139 puede ser eficaz, así como cantidades pequeñas de monoxima de 2,3-butanodiona. En su defecto, la descontaminación puede realizarse con agua y jabón neutro en abundancia.

La mayoría de los ANOF se descomponen bien en agua, pero lentamente. Los polvos secantes deben evitarse, dado que hidrolizan el compuesto en metabolitos que pueden ser igualmente tóxicos.

Soporte vital

Asegurar la vía aérea rápidamente, monitorización hemodinámica y oxigenación son las primeras medidas en pacientes conscientes³⁷. Ante una depresión respiratoria o del nivel de consciencia se recomienda intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Aleksei Navalny pudo respirar sin necesidad de soporte tras 12 días. Experimentalmente se estima que a los 21 días de respiración espontánea la AChE en hematíes ya muestra una actividad del 30%²⁰. Todos los dispositivos empleados para la ventilación deberán ser debidamente descontaminados posteriormente.

Atropina

Es el fármaco más importante en la intoxicación por OF y se emplea desde el año 1955³⁷⁻³⁹. La atropina no reactiva la AChE bloqueada. Su efecto se debe a que bloquea los receptores colinérgicos sobreactivados por el exceso de ACh, por lo que combate las manifestaciones muscarínicas, pero no las nicotínicas.

La pauta de atropina recomendada en intoxicaciones por OF industriales es de 1-5 mg cada 5-10 minutos (0,02-0,05 mg/kg en niños)³², pero la pauta recomendada por la OTAN en casos graves de intoxicación por ANOF es de 5-10 mg cada 5-10 minutos (0,05 mg/kg en niños). Por ello, el servicio de farmacia del hospital debe prever un potencial agotamiento rápido de las existencias y conseguirla urgentemente en otros centros hospitalarios, veterinarios y empresas farmacéuticas de la región e incluso del país (en el atentado de Tokio se emplearon 2.800 ampollas de 0,5 mg)⁹. Debe recordarse que en situaciones de hipoxia grave la atropina puede inducir fibrilación ventricular³². Las complicaciones cardíacas aparecen en las primeras horas, desarrollándose sobre todo en pacientes que presentan hipoxia, alteraciones electrolíticas o acidosis.

Un ensayo clínico realizado en Bangla-Desh en pacientes intoxicados por OF industriales^{40,41} mostró que el escalado de atropina (atropinización) tiene que ser rápido. La atropina reduce el tiempo de reanimación de 2,5 horas a 24 minutos, y la ratio de mortalidad del 22,5 al 8%. En el caso Navalny se administró atropina una vez en Berlín durante 10 días²⁰. Se considera que el paciente está clínicamente atropinizado cuando se consigue revertir las tres B: broncorrea, broncoespasmo y bradicardia³⁵. Puede requerirse una perfusión continua de atropina en caso graves (0,02-0,08 mg/kg/h en adultos)³². En casos con buena evolución, se recomienda mantener al paciente monitorizado durante 72 horas.

Existen varios kits de atropina de desarrollo militar comercializados. Los kits militares norteamericanos MARK-I contienen dos autoinyectores, uno con 2 mg de atropina y otro con 600 mg de pralidoxima, recomendándose la administración de 2 kits MARK-I ante una exposición a ANOF inhalados. Si la exposición es cutánea y el individuo expuesto está asintomático, se recomienda monitorización, pero si desarrolla sintomatología se recomienda la administración de 1-2 kits MARK-I.

Otros fármacos atropínicos son la escopolamina y el glucopirrolato. Finalmente, con propiedades adyuvantes no bien demostradas, cabe considerar difenhidramina⁴² y emulsiones de lípidos en pacientes muy graves⁴³.

Antídotos

Los antídotos en la intoxicación por cualquier OF buscan la reactivación de la AChE mediante la ruptura del enlace creado entre el fósforo del OF y la serina del centro activo de la AChE⁴⁴⁻⁴⁸. Se clasifican en oximas y no oximas.

Oximas

Reactivan la AChE con éxito en las intoxicaciones por OF industriales, pero su eficacia es poco conocida en intoxicaciones por ANOF. Combaten los efectos muscarínicos, nicotínicos y centrales, pero pueden falsear los

resultados analíticos, por lo que se recomienda extraer muestras sanguíneas antes de su administración. Se recomienda iniciar si es posible el tratamiento con oximas antes de la administración de atropina.

Se indican en pacientes intoxicados con evidentes signos colinérgicos, disfunción neuromuscular o expuestos a OF con potencial peligro de originar neurotoxicidad retardada o neuropatía retardada⁴⁹.

En los dos casos reportados de envenenamiento por ANOF conocidos con novichok se utilizaron oximas sin éxito, aunque no en las primeras 24 horas. Concretamente, se utilizó obidoxima (250 mg en bolo seguido de 750 mg/día en perfusión continua) en el caso Navalny y pralidoxima en el caso Skripal²⁰. En el caso Navalny hubo una reversión de todos los síntomas colinérgicos en menos de una hora, pero el estado de coma persistió.

La pralidoxima se conoce desde 1955 y su dosis habitual es de 1-2 g (20-40 mg/kg en niños) en bolo durante 15-30 minutos. Se suele distribuir en bolos cada 3-6 horas o en perfusión continua (8-10 mg/kg/h en adultos) hasta como mínimo 24 horas después de suspender la atropina⁵⁰. Otras oximas son el monoximato de 2,3-butanodiona potásica⁵¹, TMB-4, HI-6, MMB-4, K203 y RS194B⁴⁶.

La eficacia de las oximas como antídotos es controvertida^{32,44,52-56}. Actualmente se considera que las oximas son eficaces en las intoxicaciones con OF industriales del subgrupo dietil (clorpirifos) y no tanto en el subgrupo dimetil (fentión, dimetoato)⁵⁷. Por tanto, se sugiere administrar oximas de forma individualizada, atendiendo a la gravedad del paciente y teniendo en cuenta el subgrupo de OF al que se ha expuesto. No es posible hacer recomendaciones generales en la intoxicación por ANOF^{32,44,52-56}.

No oximas (BIOSCAVENGERS)

Se han probado con éxito ADOC y PADO (sustancias análogas del antimalárico amodiaquina). La BuChE intravenosa puede destoxificar los OF. Otras opciones estudiadas son: plasma fresco congelado, albúmina y nanopartículas, con resultados diversos⁴⁶.

OTROS

- Anticonvulsivantes. El más utilizado ha sido diazepam, incluso profiláctico. Deben evitarse fármacos antiepilépticos que tengan acciones sobre el metabolismo de la colina.
- Neuroprotección. Además del efecto neuroprotector de los anticonvulsivantes, se ha atribuido una acción neuroprotectora a la ketamina y el propofol.
- Fármacos contraindicados. Debido a sus efectos farmacodinámicos, en la intoxicación por OF se contraindica el uso de morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina³².

CONCLUSIONES

La intoxicación por OF pesticidas e insecticidas es sobradamente conocida en medicina, aunque poco frecuente en áreas rurales de nuestro entorno y excepcional en áreas urbanas. Sin embargo, OF no industriales, los ANOF, se están utilizando con fines criminales o bélicos y son extremadamente más letales que los OF industriales. Los primeros ANOF sintetizados (sarín, tabún, somán) presentan un tenebroso pasado nazi, pero los ANOF posteriores (VX, novichoks) se sintetizaron y se producen en países como Rusia, EE.UU., Canadá, Gran Bretaña, India, Alemania o Pakistán. Su fabricación constituye un contrasentido, pues están prohibidos como armas y, sin embargo, no se les conoce ninguna aplicación civil, ni como insecticidas, ni como plaguicidas.

La medicina civil no permanece ajena al potencial peligro de los ANOF, y a fecha de redacción de este artículo se recuperaron en PubMed 4.398 resultados para sarín, 3.068 para somán, 1.213 para VX, 613 para tabún y 41 para novichok. Peca de ingenuo quien piense que toda la información sobre los ANOF está en las bases bibliográficas médicas, pues la ingente información clasificada como secreta por los gobiernos es sencillamente desconocida.

El caso Skripal puso de manifiesto que un intento de asesinato con ANOF puede acontecer en cualquier lugar del mundo y que, pese a ser armas muy selectivas, pueden afectar a las personas que asisten a las víctimas y a las personas que contactan con enseres o entran en casas donde se depositó el veneno.

Cuando llegan a urgencias dos o tres personas con los mismos síntomas hiperagudos sin una explicación obvia, es obligado contemplar la intoxicación por un producto químico como primera opción. Un paciente en coma con pupilas puntiformes puede tener una intoxicación opioide aguda o una lesión aguda en la protuberancia, pero si se acompaña de síntomas de hipersecreción glandular como rinorrea, dacriorrea, hipersialorrea, diarrea, diaforesis, hiperémesis, etc., debe pensarse en una intoxicación aguda por OF (*wet opioid syndrome*)²⁰. De hecho, este «toxíndrome opioide húmedo» puede considerarse patognomónico de intoxicación por OF.

La ingesta oral accidental del OF insecticida paratión puede causar la muerte por parada cardiorrespiratoria en unos 30 minutos. Sin embargo, el novichok se considera 5-10 veces más potente y letal que cualquier otro OF⁵⁸. Por ello, sorprende que los recientes casos de intento de asesinato con novichok fallaran en su objetivo. Se aducen como posibles explicaciones factores atmosféricos o la utilización de bajas dosis para la vía de administración escogida.

Por todo lo expuesto, se recomienda que cualquier médico conozca cómo actuar ante una situación de potencial intoxicación por OF, sean industriales o ANOF.

La OPAQ vela por el cumplimiento de la Convención sobre las Armas Químicas celebrada en La Haya el 8 de

abril de 2013. Sin embargo, los ANOF empleados vil e indiscriminadamente en guerras contra la población civil o de forma individualizada en prácticas de espionaje se producen legalmente, qué paradoja, en países democráticos. Si fuera posible prohibirlos definitivamente no habría que conmemorar cada 30 de noviembre el Día de Todas las Víctimas de la Guerra Química.

AGRADECIMIENTOS

A Dr. David Ezpeleta por posibilitar la publicación de este artículo y por su profunda revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz L, Álamo C, Guerra JA, García-García P. Desarrollo de agentes neurotóxicos como herramientas de guerra durante el período nacionalsocialista alemán. *Rev Neurol*. 2008;47:99-106.
- Lopez Muñoz F. Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica [Internet]. Real Academia de Doctores; 23 de julio de 2015. Disponible en: <https://raed.academy/wp-content/uploads/2015/11/Discurso-Dr.-L%C3%B3pez.pdf>
- Kloske M, Witkiewicz Z. Novichoks - The A group of organophosphorus chemical warfare agents. *Chemosphere*. 2019;221:672-82.
- Nepovimova E, Kuca K. The history of poisoning: from ancient times until modern ERA. *Arch Toxicol*. 2019;93(1):11-24.
- Nepovimova E, Kuca K. Chemical warfare agent NOVICHOK - mini-review of available data. *Food Chem Toxicol*. 2018;121:343-50.
- Sejvar JJ. Neurochemical and neurobiological weapons. *Neurol Clin*. 2020;38(4):881-96.
- Ghanei M, Naderi M, Kosar AM, Harandi AA, Hopkinson NS, Poursaleh Z. Long-term pulmonary complications of chemical warfare agent exposure in Iraqi Kurdish civilians. *Inhal Toxicol*. 2010;22(9):719-24.
- Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyakoshi S, Mitsuhashi A, Kumada K, et al. Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med*. 1996;28:129-35.
- Okumura T, Suzuki K, Fukuda A, Kohama A, Takasu N, Ishimatsu S, et al. The Tokyo subway sarin attack: disaster management: Part 2. Hospital response. *Acad Emerg Med*. 1998;5:618-24.
- Yanagisawa N, Morita H, Nakajima T. Sarin experiences in Japan: acute toxicity and long-term effects. *J Neurol Sci*. 2006;249:76-85.
- Morita H, Yanagisawa N, Nakajima T, Shimizu M, Hirabayashi H, Okudera H, et al. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet*. 1995;346:290-3.
- Vale A. What lessons can we learn from the Japanese sarin attacks? *Przegl Lek*. 2005;62:528-32.
- Nakajima T, Sato S, Morita H, Yanagisawa N. Sarin poisoning of a rescue team in the Matsumoto sarin incident in Japan. *Occup Environ Med*. 1997;54(10):697-701.
- John H, van der Schans MJ, Koller H, Spruit HET, Worek F, Thiermann H, et al. Fatal sarin poisoning in Syria 2013: forensic verification within an international laboratory network. *Forensic Toxicol*. 2018;36(1):61-71.
- Tsuchihashi H, Katagi M, Nishikawa M, Tatsuno M. Identification of metabolites of nerve agent VX in serum collected from a victim. *J Anal Toxicol*. 1998;22:383-8.
- Chai PR, Boyer EW, Al-Nahhas H, Erickson TB. Toxic chemical weapons of assassination and warfare: nerve agents VX and sarin. *Toxicol Commun*. 2017;1(1):21-3.
- Nakagawa T, Tu AT. Murders with VX: Aum Shinrikyo in Japan and the assassination of Kim Jong-Nam in Malaysia. *Forensic Toxicol*. 2018;36:542-4.
- Eddleston M, Chowdhury FR. Organophosphorus poisoning: the wet opioid toxidrome. *Lancet*. 2021;397(10270):175-7.
- Haslam JD, Russell P, Hill S, Emmett SR, Blain PG. Chemical, biological, radiological, and nuclear mass casualty medicine: a review of lessons from the Salisbury and Amesbury Novichok nerve agent incidents. *Br J Anaesth*. 2022;128(2):e200-e205.
- Steindl D, Boehmerle W, Körner R, Praeger D, Haug M, Nee J, et al. Novichok nerve agent poisoning. *Lancet*. 2021;397(10270):249-52.
- Vale JA, Marrs TC, Maynard RL. Novichok: a murderous nerve agent attack in the UK. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(11):1093-7.
- Ciotton GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *New Engl J Med*. 2018;378:1611-20.
- Bhakhoa H, Rhyman L, Ramasami P. Theoretical study of the molecular aspect of the suspected novichok agent A234 of the Skripal poisoning. *R Soc Open Sci*. 2019;6(2):181831.
- de Koning MC, Vieira Soares C, van Grol M, Bross RPT, Maurin G. Effective degradation of Novichok nerve agents by the zirconium metal-organic framework MOF-808. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(7):9222-30.
- Bolt HM, Hengstler JG. Recent research on Novichok. *Arch Toxicol*. 2022;96(5):1137-40.
- Mirbabaei F, Mohammad-Khah A, Naseri MT, Babri M, Faraz SM, Hosseini SE, et al. Unambiguous identification and determination of A234-Novichok nerve agent biomarkers in biological fluids using GC-MS/MS and LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*. 2022;414(11):3429-42.

27. Yamaguchi A, Miyaguchi H, Tokeshi M. Dimethoxytriadinylation LC-MS/MS of Novichok A-series degradation products in human urine. *Anal Chem.* 2022;94(11):4658-65.
28. Breivik H, Hysing E, Aksjonen i Dubrovka-teateret [The Dubrovka theatre rescue action]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(29):2766.
29. Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected "gas" casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. *Ann Emerg Med.* 2003;41(5):700-5.
30. Chai PR, Hayes BD, Erickson TB, Boyer EW. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. *Toxicol Commun.* 2018;2(1):45-8.
31. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1875.
32. Martín-Rubí JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. En: *Toxicología clínica.* Morán I, Baldirà J, Marruecos-Sant L, Nogué S, editores. Madrid: Grupo difusión; 2011.
33. Jacquet P, Rémy B, Bross RPT, van Grol M, Gaucher F, Chabrière E, et al. Enzymatic decontamination of G-type, V-type and Novichok nerve agents. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8152.
34. Calamai F, Derkenne C, Jost D, Travers S, Klein I, Bertho K, et al. The chemical, biological, radiological and nuclear (CBRN) chain of survival: a new pragmatic and didactic tool used by Paris Fire Brigade. *Crit Care.* 2019;23(1):66.
35. Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, Woolley T. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. *Br J Anaesth.* 2019;123(4):457-63.
36. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides d an intermediate syndrome. *New Engl J Med.* 1987;316:761e3.
37. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008;371(9612):597-607.
38. Freeman G, Epstein MA. Therapeutic factors in survival after lethal cholinesterase inhibition by phosphorus pesticides. *N Engl J Med.* 1955;253:266-71.
39. Heath AJW, Meredith T. Atropine in the management of anticholinesterase poisoning. En: Ballantyne B, Marrs T, editores. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates.* Oxford: Butterworth Heinemann; 1992. pp. 543-554.
40. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol.* 2012;8:108-17.
41. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Rezvi Sheriff MH, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning d a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:865-7.
42. Bird SB, Gaspari RJ, Lee WJ, Dickson EW. Diphenhydramine as a protective agent in a rat model of acute, lethal organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med.* 2002;9(12):1369-72.
43. Eisenkraft A, Falk A. The possible role of intravenous lipid emulsion in the treatment of chemical warfare agent poisoning. *Toxicol Rep.* 2016;3:202-10.
44. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM.* 2002;95(5):275-83.
45. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev.* 2003;22:165e.
46. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chem Biol Interact.* 2016;259:93-8.
47. 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.
48. Marruecos-Sant L, Martín-Rubí JC. Use of oximes in organophosphate poisoning. *Med Intensiva.* 2007;31(5):258-60.
49. Yang PY, Tsao TC, Lin JL, Lyu RK, Chiang PC. Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:43-6.
50. Wiener SW, Hoffman RS. Nerve agents: a comprehensive review. *J Intensive Care Med.* 2004;19(1):22-37.
51. Boulet CA, Hansen AS. Synthesis and structure of some phosphorylated oximes related to organophosphate nerve agents. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1991;57(3-4):147-61.
52. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* 1996;44:529-31.
53. Cherian Am, J. Peter, J. Samuel, R. Jaydevan, S. Peter, S. Joel, L. Jeyasselan, K. Thomas. Effectiveness of P2AM (PAM–Pralidoxime) in the treatment of organophosphate poisoning (OPP). A randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *J Assoc Physicians India.* 1997;45:22-4.
54. Buckley NA. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005085.
55. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxima therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med.* 2006;34:502-10.
56. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ.* 2004;329:1231-3.
57. Burillo-Putze G, Hoffman RS, Howland MA, Dueñas-Laita A. Late administration of pralidoxime in organophosphate (fenitrothion) poisoning. *Am J Emerg Med.* 2004;22:327-8.
58. Eyer F, Meischner V, Kiderlen D, Thiermann H, Worek F, Haberkorn M, et al. Human parathion poisoning: a toxicokinetic analysis. *Toxicol Rev.* 2003;22:143-63.