



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

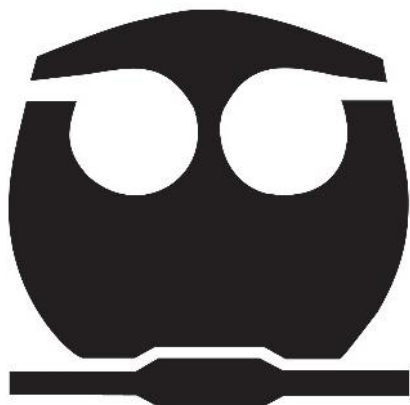
“NOVICHOK, FAMILIA DE AGENTES NERVIOSOS”

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO**

PRESENTA

FRANCISCO JAVIER MEDINA MACÍAS



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: BENJAMIN RUIZ LOYOLA

VOCAL: JOSE LANDEROS VALDEPEÑA

SECRETARIO: MARIA KENIA ZAMORA ROSETE

1er. SUPLENTE: GIOVANA VILMA ACOSTA GUTIERREZ

2° SUPLENTE: JUAN MANUEL GERMAN ACACIO

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD
UNIVERSITARIA**

ASESOR DEL TEMA:

Q. BENJAMIN RUIZ LOYOLA

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

SUSTENTANTE:

MEDINA MACIAS FRANCISCO JAVIER

AGRADECIMIENTOS

Considera sin descanso que todos los acontecimientos son únicamente el resultado de una transformación, y acostúmbrate a la idea de que la naturaleza universal se complace en cambiar las cosas existentes para hacer de nuevo otras semejantes. Todo lo que existe es, por decirlo así, la semilla de lo venidero.

Marco Aurelio, Meditaciones

Al profesor Benjamín Ruíz, por darme la oportunidad de desenvolverme en este tema tan apasionante, así como también por darme mi lugar como persona y no como un matraz de laboratorio. A la profesora Kenia Zamora por su valiosísimo apoyo, por su pasión por la divulgación de la ciencia y sus consejos de vida. Al profesor José Landeros por su ayuda para la realización de este trabajo.

A mi familia, sostén incondicional que me ha enseñado las lecciones más valiosas de la vida. A mis padres, las personas que generan una gran admiración en mí y quienes en realidad han hecho todo esto posible. A mi hermano, a quien estimo por su gran ejemplo de vida y las grandes enseñanzas que me ha transmitido.

Para Kézia, quem virou a filha que meus pais sempre desejaram. Nós sabemos que o sol vai voltar amanhã, mais uma vez.

A Mauricio, porque no hemos dejado que nuestra amistad muera a pesar de los años. Sé que la cocina te llevará muy lejos.

A Armando y a Fabio, porque la escuela nos unió de por vida.

A Memo, Caba, Dante y Piro, quienes hicieron de la preparatoria una etapa inolvidable. A pesar de la distancia, siempre nos hacemos del tiempo necesario para vernos una vez más. No hay que olvidar a Yair.

A Alex, porque we're all gonna make it.

A Eva, porque el kairós hizo favor de reunir familias desconocidas para nunca más separarlas. Espero algún día contar con un poco de la sabiduría que de ella emana.

A Fernando, que por azares del destino no nos juntó en la preparatoria, sólo tardó tres años más. Le agradezco su apoyo y su gran amistad, así como la templanza que siempre ha mostrado y de la cual espero aprender un poco.

A Arturo, mi sensei. Tu fuerza espiritual dejó una huella en mi ser, además de algunas cicatrices generadas en tantos proyectos realizados juntos.

A Laura, porque aprendí mucho de su determinación. Espero llegar tan arriba como ella ya lo ha hecho.

A Selene, Franco, Geisel, Helen, Sara, Brian y Lalo. La amistad de nuestro grupo es invaluable y sé que es eterna. Las aventuras que hemos tenido juntos son recuerdos inolvidables, las que vienen serán aún más increíbles.

A Luís, porque es necesario bailar los goles de la vida.

A Juan, porque esas pláticas de música y de la vida han hecho que mejore como persona y me cultive.

A Vanessa, Luís y Gerardo, porque el chilango tramposo nunca se olvidará de los Oh Neins. Gibt es Klingel?

A Leslie y a Lupita, por ayudarme a nacer una vez más con este cuarto de siglo cumplido.

A Koke, Carlos Víctor, los Lalos, Van der Robert, Gabo, Claudia, Mariana, Esteban, Pau, Alex, Gus, Deivid, Sam, Lupita, Chich, Paquito y Sandra, así como al resto de mis amigos de la facultad. Sin proponérselo hicieron que nunca desistiera de este largo camino, simplemente siendo ustedes.

A Margarita, mi estudiante favorita, quien hizo que con su bondad y su fe en mí encontrara mi vocación en la vida.

Este trabajo va dedicado a la memoria de Néstor, sin dudas el mejor profesor que tuve en mis años de formación. Él hubiera querido verme llegar a este punto de la vida, pero el destino hizo que nos despidiéramos pronto.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
II. ANTECEDENTES.....	9
2.1 ¿Qué es un arma química?.....	9
2.2 Breve historia de las armas químicas	10
2.2.1 El nacimiento de armas químicas.....	11
2.2.2 Uso de armas químicas de primera generación en la historia	13
2.3 Armas químicas unitarias y binarias.....	14
2.4 ¿Qué es un agente nervioso?	15
2.4.1 Desarrollo de agentes nerviosos	17
2.4.2 Características fisicoquímicas de los agentes G	22
2.4.3 Características fisicoquímicas de los agentes V.....	24
2.4.4 Uso de agentes nerviosos en la historia	26
III. DESARROLLO	30
3.1 Uso reportado de Novichoks en la historia.....	30
3.1.1 Caso Skripal	30
3.1.2 Experimentos con Novichok en seres humanos.....	34
3.1.3 Otros envenenamientos reportados con Novichok	35
3.2 ¿Qué es Novichok?.....	36
3.3 Características de los agentes Novichok	38
3.3.1 Estructuras según Mirzayanov	40
3.3.2 Estructuras según Hoenig	41
3.3.3 Estructuras según el grupo de trabajo de Hossein	41
3.4 Posibles rutas de síntesis de agentes Novichok	42
3.4.1 Síntesis según Mirzayanov	42
3.4.2 Síntesis según Hoenig.....	42
3.4.3 Síntesis según el equipo de trabajo de Hossein.....	44
3.5 Modo de acción de los agentes Novichok.....	45
3.6 Efectos en el cuerpo por envenenamiento con agentes Novichok.....	46
3.6.1 Sintomatología.....	47
3.6.2 Exposición por diferentes vías.....	50
3.7 Descontaminación de agentes Novichok	51
3.7.1 Vestimenta de protección	52
3.7.2 Limpieza y descomposición.....	53

3.8	Tratamiento de intoxicación por agentes Novichok.....	55
3.8.1	Procedimiento no farmacológico	55
3.8.2	Procedimiento farmacológico	56
3.8.3	Seguimiento hospitalario	61
3.8.4	Respuesta al tratamiento.....	62
IV.	EL PORVENIR DE LA FAMILIA NOVICHOK	63
4.1	Tratados para la prohibición de armas químicas en la historia	63
4.2	CWC y OPWC.....	65
4.3	Prohibición de Novichok.....	67
4.4	Destrucción	67
4.5	Nuevos tratamientos específicos para tratar el envenenamiento.....	68
4.5.1	Tratamientos reactivadores de AChE novedosos.....	68
4.5.2	Terapia enzimática	69
V.	CONCLUSIONES	73
VI.	FUENTES CONSULTADAS	76

I. INTRODUCCIÓN

El ser humano vive constantemente en una dicotomía entre el bien y el mal, la creación y la destrucción. El desarrollo tecnológico (creación) que ha llevado a cabo nuestra especie tiene un lazo muy estrecho con los conflictos bélicos (destrucción), por eso no es de extrañarse que sean las guerras los eventos que han aportado mayores avances y descubrimientos. En el área de la química, también existe una “dualidad en el uso tecnológico” (OPCW, s.f.), en donde materiales, tecnología y conocimiento pueden ser usados en el desarrollo de aplicaciones pacíficas, pero también en la producción de sustancias químicas con fines de destrucción.

El presente trabajo tiene como finalidad informar acerca de los compuestos químicos de la familia Novichok, un grupo de agentes nerviosos de última generación con una toxicidad sin precedentes. Este tipo de gases nerviosos fue usado en el intento de asesinato de un doble ex espía ruso (quien trabajó para la Unión Soviética, pero encubierto también trabajó para la Organización del Tratado del Atlántico Norte) en marzo de 2018 y desencadenó una tensión diplomática entre Rusia y varios países de la Unión Europea, América y Oceanía, digna de los tiempos más críticos de la Guerra Fría. En el desarrollo de este trabajo también se describen a los agentes Novichok como una nueva agrupación de agentes nerviosos, qué son los agentes A (como analogía a los compuestos G y V). Mediante una recopilación de información disponible en fuentes hemerográficas y bibliográficas, ambas de forma digital, se realizó un análisis y una síntesis para presentar la información más relevante de manera clara y ordenada. No fue tarea fácil, tomando en cuenta el velo de incertidumbre que impera alrededor de estos nuevos agentes nerviosos y el poco consenso que hay entre los especialistas con relación a la denominación y estructuras de estos compuestos. Hay que tomar en cuenta que estas sustancias químicas siguen estando salvaguardadas con extrema confidencialidad por ser secreto de estado ruso. En esta investigación se procuró presentar toda la información con imparcialidad, evitando expresar cualquier opinión que evalúe la situación política del asunto y que pueda sesgar la objetividad. El autor invita a que cada quien llegue a sus propias conclusiones.

La estructura de este proyecto monográfico empieza por conceptos básicos como ¿qué es un arma química?, pasando por una revisión histórica y una clasificación de

los agentes nerviosos que ya se conocen para presentar con suficientes bases a estos nuevos agentes nerviosos de procedencia rusa. La información previa de los agentes G y V sirve más adelante como base de comparación para cubrir íntegramente el proceso de envenenamiento con los compuestos Novichok, puesto que los fundamentos en cuanto a su funcionamiento fisiológico son similares. El lector, al ir pasando hoja por hoja, tendrá una idea cada vez más clara de cómo afectan estas sustancias al ser humano, pero también sabrá cómo actuar ante cualquier eventualidad. Este trabajo monográfico tiene como objetivo final la posibilidad de ser empleado como manual por cualquier persona para investigar y sobre todo actuar ante cualquier emergencia que pudiera surgir del uso de los agentes Novichok.

Este estudio también pretende sensibilizar acerca del uso de estas sustancias tóxicas. Sir Winston Churchill mencionó durante el levantamiento kurdo de la Rebelión de Mesopotamia de 1920: “No entiendo por qué tanta repulsión acerca del uso de gas [mostaza]. Estoy fuertemente a favor de usar gas venenoso en contra de tribus incivilizadas” (Vogel, 2007). El lector entenderá el avance histórico que se llevó a cabo para el desarrollo de estos productos mortales y llegar hasta nuestras condiciones actuales, pero también comprenderá el peligro que representan y cómo la sociedad ha condenado cada vez más implacablemente el uso bélico de los agentes nerviosos y las armas químicas en general. Todo aquel que recorra las páginas de este ensayo conocerá en el último capítulo acerca de la CWC (Convención de Armas Químicas) y la OPCW (Organización para la Prohibición de Armas Químicas), los esfuerzos multilaterales de casi todos los países del mundo para ponerle un freno a la proliferación de estas sustancias que representan un gran riesgo para el futuro de la humanidad.

Finalmente, es importante que el lector sepa que cualquier entidad, sea un gobierno estatal, un grupo armado o hasta terrorista, puede hacer uso de los agentes Novichok y de cualquier otro agente nervioso. Por eso es necesario llevar a cabo investigación en materia de salud para desarrollar terapias específicas más eficientes. En este trabajo se presentarán los últimos avances de esta área.

Aplicando los conocimientos adquiridos en la carrera de Ingeniería Química, intento mostrar este tema de la manera más interesante, esperando que algún lector ávido que se encuentre con este documento pueda tomar la estafeta para continuar con la

erradicación de todos los agentes nerviosos. Con mucha suerte, llegará el día en el que el porcentaje de destrucción de armas químicas reportado por la OPCW sea verdaderamente el 100%.

II. ANTECEDENTES

Para abordar la discusión sobre la familia de agentes nerviosos primordiales para este trabajo, es indispensable que comencemos por conceptos básicos del área de armas químicas. El primer paso es definir las.

2.1 ¿Qué es un arma química?

Las armas de destrucción masiva consisten en armas químicas, biológicas, nucleares y radiológicas, así como sus medios para llegar hasta el objetivo final (Kloske y Witkiewicz, 2019). Este tipo de armas se caracteriza por una alta efectividad en su uso contra grandes cantidades de objetivos. Debido a las diferencias en el alcance destructivo que poseen hacia estructuras (creadas por el hombre o naturales), o la biosfera (Vogel, 2007), se clasifican en:

- **Armas A:** armas atómicas y nucleares
- **Armas B:** armas biológicas
- **Armas C:** armas químicas

La OPCW (Organización para la Prohibición de Armas Químicas) define un arma química como “una sustancia química usada para causar intencionalmente la muerte, incapacitación temporal o daño permanente a través de la acción de sus propiedades tóxicas en procesos vitales”. Este tipo de armas son relativamente baratas de producir y son capaces de lograr la destrucción de cualquier ser vivo mientras que evitan la destrucción de materiales y estructuras, sean naturales o artificiales. (Bajgar *et al.*, 2015).

La CWC (Convención de Armas Químicas) considera como arma química no solo a cualquier sustancia química con los fines ya mencionados, sin importar su origen o su método de producción. También se incluyen los precursores de las sustancias tóxicas, especialmente los componentes clave de estas reacciones. Asimismo, se incluyen las municiones o aparatos que fueron diseñados para causar daño a través de la liberación de sustancias químicas tóxicas, tal como cartuchos, misiles, bombas o tanques de pulverización, entre otros. Por último, cualquier equipo diseñado específicamente para el uso “directo en conexión” con el despliegue de municiones y

aparatos que liberen armas químicas también entran dentro de la definición (OPCW, s.f.).

Dentro de las armas químicas, hay grupos que se diferencian por su acción específica en el cuerpo. Un resumen del tipo de este tipo de armamento se encuentra en la tabla 1.

Tipo de agentes	¿Qué afectan?	Ejemplos
Agentes nerviosos	Interrumpen la comunicación química en el sistema nervioso	Sarín, somán, tabún, XV, Novichok
Agentes vesicantes	La piel, provocando fuertes irritaciones, quemaduras y destrucción de los tejidos	Sulfuro de mostaza, nitrógeno de mostaza, etildicloroarsina, metildicloroarsina, fenildicloroarsina, lewisita
Agentes sanguíneos	Interrumpen la respiración celular entre la sangre y los tejidos	Cianuro de hidrógeno, cloruro de cianógeno, arsina
Agentes pulmonares/sofocantes	Impiden la capacidad de respirar, provocando asimismo irritación e hinchazón en las vías respiratorias	Fosgeno, difosgeno, cloro, cloropicrina
Agentes antidisturbios	1) <u>Agentes lacrimógenos</u> : afectan las glándulas lagrimales, provocan lagrimeo, irritación y ceguera temporal	1) Cloroacetofenona
	2) <u>Agentes vomitivos</u> : afectan a los ojos, pulmones y membranas mucosas, inducen a la náusea y vómito	2) Adamsita, difenilcloroarsina, difenilcianoarsina
	3) <u>Malodorantes</u> : atacan a los nervios olfativos y trigeminal, producen náusea y malestar	3) Escatol
Agentes incapacitantes/psicológicos	Produce efectos psicológicos y mentales temporales, que impide el desempeño de tareas asignadas	Ácido lisérgico, tetrahidrocannabinol
Toxinas	Enfermedades diversas	<i>Clostridium botulinum</i> , <i>Bacillus anthracis</i>

Tabla no. 1. Clasificación de armas químicas (Kloske y Witkiewicz, 2019; OPWC, s.f.). Es importante aclarar que las toxinas entran dentro de la clasificación de armas químicas, pero también dentro de las armas biológicas.

Evidentemente, en este trabajo sólo nos vamos a enfocar armas químicas, y dentro de este grupo, específicamente en agentes nerviosos.

2.2 Breve historia de las armas químicas

Antes de hablar acerca de Novichok, la familia de sustancias de interés para este trabajo y que es considerada la tecnología más reciente dentro de las armas químicas,

es necesario hacer un repaso de las armas químicas a través de la historia del ser humano para tener una idea de cómo el desarrollo tecnocientífico siempre ha estado vinculado a actividades bélicas. Aquí se discutirá cómo se fue llevando a cabo el proceso que llevó a la planeación y producción de esta familia de armas químicas de cuarta generación.

2.2.1 El nacimiento de armas químicas

El uso de agentes químicos tóxicos en contra de la humanidad es tan viejo como cualquier conflicto armado. Desde el uso intencional de veneno en proyectiles y flechas, el envenenamiento de agua y el empleo de productos de combustión tóxicos, tanto para cazar como para perjudicar a humanos (Bajgar *et al.*, 2015; Pitschmann, 2014), la humanidad ha usado los avances tecnológicos con fines de destrucción. Un resumen de este desarrollo, así como de eventos importantes donde destacó su uso, se puede apreciar en la figura 1.

Es importante recalcar lo que se considera como el nacimiento de la guerra química: ésto ocurrió en Iprés, Bélgica, el 22 de abril de 1915 (Vogel, 2007); a sugerencia del premio nobel Fritz Haber, las tropas alemanas lanzaron un ataque a gran escala de un gas tóxico. En este ataque se emplearon 6000 cilindros para liberar 168 toneladas de cloro gaseoso, matando a 5000 soldados británicos, franceses y canadienses (Bajgar *et al.*, 2015). Existen varias razones que forzaron al uso de sustancias químicas en el campo de batalla, tal como el enorme alcance de este conflicto mundial y el desarrollo avanzado al que llegó la industria química en ese momento. También promovió en mayor medida el uso bélico de sustancias químicas para resolver la falta de munición convencional. No obstante, el principal motivo que orilló al uso de este tipo de armamento fue intentar tomar ventaja ante la realidad estática de las trincheras que se habían instalado en todos los frentes.

Ambos bandos hicieron uso de armas químicas durante este conflicto: cloro, lewisita, fosgeno, difosgeno, cianuro de hidrógeno, cloruro de cianógeno y gas mostaza, entre otras más. Se tenía la expectativa de que las armas químicas romperían las defensas del enemigo, establecerían las condiciones para la conversión a una lucha más movida y contribuirían a la victoria final. La estrategia definitivamente no resultó según lo planeado, pero las armas químicas demostraron su efectividad y rápidamente se

convirtieron en un factor importante para el desarrollo de tácticas y operaciones. Las sustancias empleadas durante este conflicto constituyen a la primera generación de armas químicas (Pitschmann, 2014). Al final de esta contienda, 124,200 toneladas de armas químicas habían sido liberadas, causando la baja (cese de la actividad) permanente de al menos 1,296,853 soldados (presentando ceguera, quemaduras y mutilaciones), de las cuales el 7.03% fueron fatales (Ortega-Fuerte, 2018). No había comparación entre el uso de esta nueva tecnología armamentística con respecto a

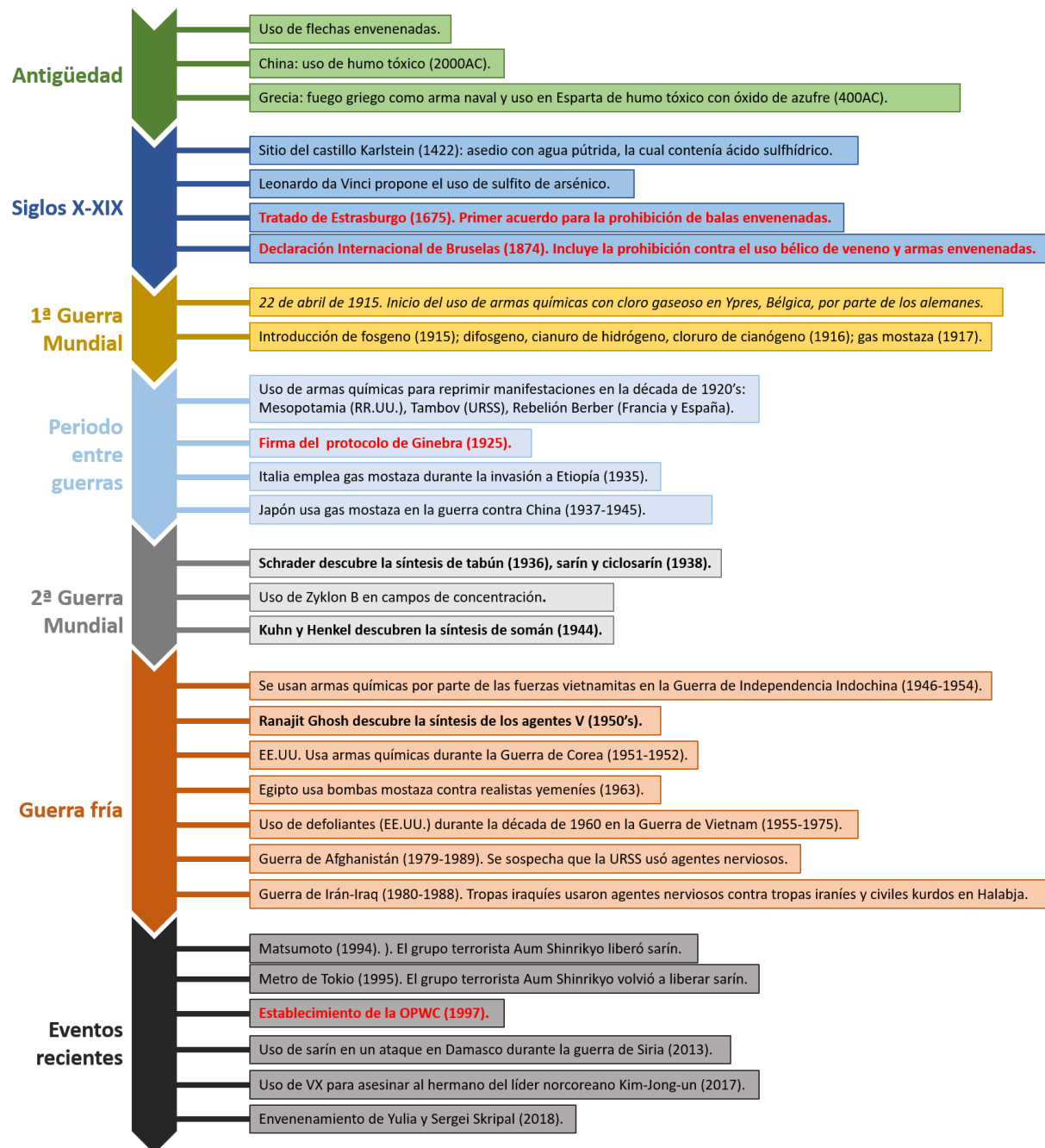


Figura no. 1. Línea del tiempo de armas químicas, desde la antigüedad hasta nuestros días. En rojo se encuentran proyectos internacionales para prohibir dichas armas. En negrillas se encuentra el desarrollo de los agentes nerviosos (Bajgar *et al.*, 2015; Sidell y Borak, 1992; Johnson *et al.*, 2015).

las armas tradicionales: en promedio, 1 tonelada de explosivos clásicos causaba 4.9 bajas, 1 tonelada de munición química causaba 11.5 bajas y 1 tonelada de gas mostaza causaba 36.4 bajas (Bajgar *et al.*, 2015).

Después de este conflicto atroz, la opinión pública se opuso rotundamente al uso de armas químicas. Al conocer los efectos devastadores que podían producir, la sociedad las tachó de “inhumanas”. Sin embargo, este tipo de armamento había llegado para quedarse.

2.2.2 Uso de armas químicas de primera generación en la historia

Después de la introducción de armas químicas en el campo de batalla en la Primera Guerra Mundial, hubo un uso repetido de algunos tipos de ellas y de otros productos químicos con fines exclusivamente belicosos a lo largo del siglo XX (Bajgar *et al.*, 2015).

El uso de gas mostaza nos remite al aplacamiento de tres manifestaciones en 1920:

- La Revolución iraquí (controlada por los británicos).
- La Rebelión de campesinos en Tambov (controlada por la Unión Soviética).
- La Revuelta berber separatista (controlada tanto por España como por Francia).

Asimismo, su uso se ha reportado en los siguientes conflictos internacionales armados:

- La Segunda guerra italo-etíope (1935-1936).
- La Segunda guerra chino-japonesa (1937-1945).
- La Guerra de independencia de Indochina (1946-1954).
- La Guerra de Corea (1951-1952).
- La Guerra civil de Yemen del Norte (1962-1970).
- La Guerra ruso-afgana (1979-1989).
- La Guerra de Irán-Irak (1980-1988).
- La Guerra del Golfo (1990-1991).

Hay bastos registros del uso de Zyklon B en el holocausto durante la Segunda Guerra Mundial. Este pesticida produjo la muerte de millares de prisioneros en campos de concentración por la interferencia en la respiración celular que causaba el cianuro de hidrógeno, principal componente de este pesticida.

Por otro lado, durante la Guerra de Vietnam (1955-1975), los Estados Unidos usaron varios productos químicos defoliantes para controlar la vegetación en el campo de batalla, entre los cuales el Agente Naranja, el producto más recordado de los agentes defoliantes, estaba contaminado con dioxina. Se ha demostrado en veteranos y civiles durante la guerra y contemporáneos a nuestra época que este agente, por efecto de la dioxina, ha producido cáncer de vías respiratorias, de próstata, de vejiga, mieloma, linfoma, y leucemia; también se ha demostrado que ha provocado diabetes, desórdenes nerviosos y hormonales, deformidades y mutaciones genéticas (Vogel, 2007).

2.3 Armas químicas unitarias y binarias

La munición, concepto importante a la hora de hablar sobre armas, se define como “carga que se pone en las armas de fuego”, así como “armas ofensivas y defensivas, pólvora, balas y demás pertrechos [instrumentos necesarios]” (Real Academia Española [RAE], 2019).

Para evitar cualquier confusión y malentendido que pueda surgir en los capítulos posteriores, considero que es importante hacer una distinción entre un arma química unitaria y un arma química binaria.

Las armas químicas unitarias hacen referencia a los agentes tóxicos ya producidos y listos para su uso en municiones. Pueden a la vez ser llenados en munición y posteriormente ser guardados hasta su uso. Podemos referirnos a las armas químicas de primera y segunda generación como armas unitarias. Además del peligro que representa para los operarios, estas armas tienen como mayor inconveniente su vida útil reducida (Nepovimova y Kuca, 2018).

Las armas químicas binarias son aquellas sustancias que sirven como precursores, y son mezcladas para producir al agente final deseado. Los precursores son sustancias químicas que reaccionan en cualquier momento y por cualquier método para la

producción de sustancias químicas tóxicas (OPCW, s.f.); como ya se dijo, también son considerados armas químicas.

Generalmente, los precursores se encuentran aislados dentro de la munición, y son mezclados inmediatamente antes o durante su entrega al objetivo. Las armas químicas de tercera y cuarta generación son forzosamente armas binarias (Pitschmann, 2014), y se consideran más adelantadas que las armas de segunda generación por la seguridad que presentan para su resguardo y su aplicación (de la parte del aplicador). Al manipular dos compuestos químicos menos tóxicos y crear al

Generación	Armas químicas	Época de desarrollo
1	Agentes pulmonares	Primera Guerra Mundial y Periodo entre guerras
	Agentes sanguíneos	
	Agentes vesiculares	
2	Agentes nerviosos G	Segunda Guerra Mundial y 1950s-1960s
	Agentes nerviosos V	
3	Binarias	1960s-1980s
4	Binarias Novichok	1970s-1990s

Tabla no. 2. Generaciones de armas químicas (Pitschmann, 2014).

agente nervioso dentro de la munición una vez que se desee mezclar se previene el riesgo por exposición no intencional a aquellos que manejan, transportan y desechan las armas (Kloske y Witkiewicz, 2019). Las complicaciones asociadas a las armas binarias involucran un sistema complicado para la construcción de las municiones, cartuchos más pequeños que dan como resultado una producción baja.

Los agentes nerviosos son compuestos organofosforados, y son las sustancias químicas más tóxicas entre los compuestos sintéticos. Dependiendo del estado de oxidación del fósforo, P(III) o P(V), los agentes nerviosos están compuestos de ésteres fosfónicos o fosfóricos (Kloske y Witkiewicz, 2019). Estas sustancias son potentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), la cual actúa directamente en la unión neuromuscular para el proceso de sinapsis que se lleva a cabo entre el axón de una neurona y una fibra muscular (Sidell y Borak, 1992).

2.4 ¿Qué es un agente nervioso?

Durante la sinapsis, las neuronas mandan un neurotransmisor llamado acetilcolina (ACh) para unirse a los receptores del tejido muscular, causando que el músculo se contraiga. La ACh tiene que ser removida del receptor y degradado por la AChE para que el músculo se relaje otra vez (Simmons, 2018).

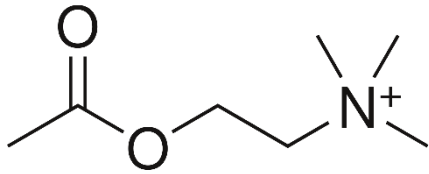


Figura no. 2. Estructura química del neurotransmisor acetilcolina (ACh). Recuperado de https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Amminoacido_serina_formula.svg (2007)

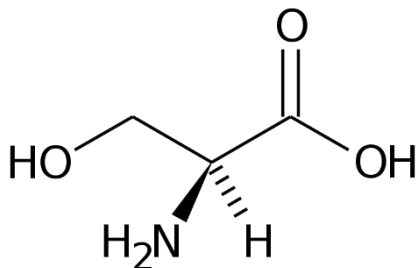


Figura no. 3. Estructura química del aminoácido serina (Ser). Recuperado de https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Amminoacido_serina_formula.svg (2008)

La función de los agentes nerviosos es inhibir, reversible o irreversiblemente, a la AChE. La inactivación se lleva a cabo cuando estos agentes se unen mediante un enlace covalente entre el átomo de fósforo del agente y la serina (Ser) del sitio activo de la AChE, bloqueando este sitio activo e impidiendo que la enzima pueda llevar a cabo su función de degradación de la ACh (Cadioux *et al.*, 2016). Se dice que se alcanza el estado de “envejecimiento” cuando la fosforilación entre la AChE-Ser es irreversible, y se ha encontrado que esto sucede cuando la actividad de la enzima en el cuerpo se reduce en un 70-90% (Callaghan, 2003). Este proceso es dependiente del tiempo (Nepovimova y Kuca, 2018) y es un criterio de diferenciación de grupos de agentes nerviosos (Simmons, 2018). En la tabla 2 se aprecia el tiempo de envejecimiento medio para los agentes G, mientras que para los agentes V y Novichok este tiempo es igual al del somán. La inactivación de la AChE se lleva a cabo de manera similar para todos los compuestos organofosforados, incluyendo los agentes nerviosos y a los pesticidas.

El fallo respiratorio, la principal causa de muerte por exposición a cualquier agente nervioso, es un ejemplo del efecto que ocurre como resultado de la acumulación de ACh en diversos sitios del sistema nervioso y la sobreestimulación de receptores (Wei *et al.*, 2018). La depresión del centro respiratorio del cerebro, el bloqueo neuromuscular de los músculos respiratorios (especialmente del diafragma), constricción bronquial, y un incremento de secreciones pulmonares son factores que contribuyen al fallo respiratorio (Sidell y Borak, 1992; Munro *et al.*, 1994; Nepovimova y Kuca, 2018; Chai *et al.*, 2018).

Aunque se conozcan comúnmente como “gases nerviosos”, los agentes nerviosos son sustancias que se encuentran a condiciones normales como líquidos con altos puntos de ebullición. La manera más usual de esparcir estos compuestos es mediante su atomización en gotas flotando en el aire, ya sea por efecto de una explosión o mediante un spray (Sidell y Borak, 1992). También se pueden volver “polvosos” al ser absorbidos en talco, sílica gel, piedra pómez y otras superficies porosas (Chai *et al.*, 2018).

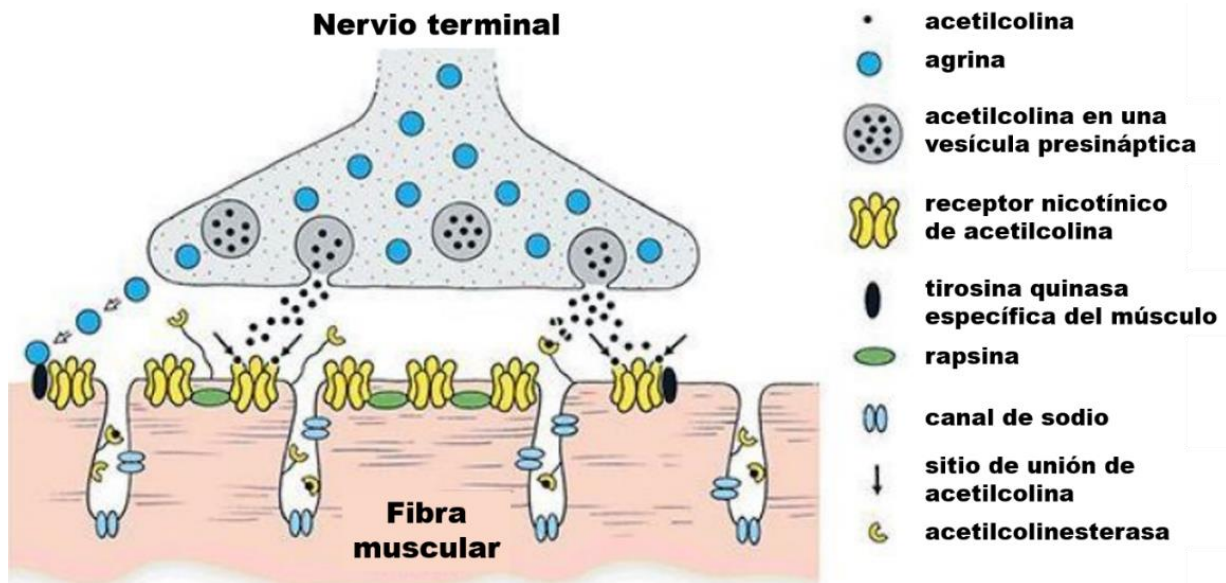


Figura no. 4. Esquema del proceso de sinapsis en la unión del nervio y la fibra muscular (Simmons, 2018). En este esquema se aprecia la agrina, un proteoglicano que juega un papel importante en la formación de sinapsis y receptores colinérgicos. La rapsina es una proteína que mantiene la estructura sináptica de los receptores. La tirosina quinasa es un receptor asociado a factores tróficos, y el cual regula la agrupación de los receptores de ACh. Cuando la ACh se une al receptor, se abre un canal de sodio, por lo que iones Na^+ entran a la fibra muscular y generan la contracción (Gutyon *et al.*, 2006)

2.4.1 Desarrollo de agentes nerviosos

La primera síntesis de compuestos organofosforados ocurrió en 1854, con la síntesis de tetraetilpirofosfato (TEPP) por parte de Wladimir Moschnin y Philippe de Clermont (Bajgar *et al.*, 2015). Ocho décadas después comenzaron a idearse con un propósito bélico, una vez que, en 1932, Willy Lange y Gerda von Krueger describieron en el trabajo “Uber Ester der Monofluorphosphorsäure” la toxicidad de los compuestos organofosforados de la siguiente manera:

Los humos de estos compuestos tienen un ligero olor aromático y placentero. Pero, después de algunos minutos de inhalación, se siente una sensación de

presión en la laringe y dificultades para respirar. Luego se desarrolla una perturbación de consciencia, así como visión borrosa y una hipersensibilidad dolorosa de los ojos ante la luz. Sólo después de algunas horas es que los problemas desaparecen. Estos [problemas] aparentemente no son causados por los productos ácidos de una posible descomposición, pero por los mismos ésteres. Los efectos son producidos por pequeñas cantidades.

(Petroniau, 2010, p.776)

A partir de esta investigación fue que el partido Nazi se interesó por esta clase de compuestos. Desde 1935, un decreto oficial requería que todas las invenciones que tuvieran una aplicación potencial militar fueran reportadas al Ministerio de Guerra Alemán.

Al inicio de la década de 1930, el gobierno alemán buscaba la manera de librarse de su dependencia a las importaciones en el sector alimenticio. Para lograr este objetivo, el Tercer Reich invirtió una gran cantidad de dinero en el desarrollo de pesticidas que serían empleados en las grandes áreas de cultivo del este del país. Gerhard Schrader, químico de la empresa química alemana de IG Farbenindustrie (formada como una alianza en 1925 de BASF, Bayer, Agfa, y otras más), presentó miopía y resultó seriamente dañado mientras trabajaba en una particular sustancia organofosforada en 1936. Tuvo que abandonar estos experimentos y fue ingresado al hospital por 14 días (Timperley, 2015). Schrader aisló la sustancia química después de haberse recuperado por completo y descubrió que era altamente tóxica y fácil de producir. Llamó a esta sustancia tabún (GA), con lo que dio inicio a la segunda generación de armas químicas (Pitschmann, 2014). Asimismo, esta fue la primera sustancia que fue declarada como secreto de estado alemán e inició el programa alemán secreto de desarrollo de agentes nerviosos “Trilon” (Nepovimova y Kuca, 2018; Ortega-Fuerte, 2018). Dos años más tarde, este mismo químico descubrió la síntesis de un segundo agente nervioso todavía más letal, sarín (GB). En 1944, un tercer agente nervioso, conocido como somán (GD), fue descubierto por los premios nobel Richard Kuhn y Konrad Henkel del Instituto Kaiser Wilhelm para la Investigación Médica.

Esta clase de agentes nerviosos son colectivamente llamados “agentes G”. La letra G viene de Germany (Alemania en inglés) en honor al país donde esta clase de

compuestos fueron descubiertos. Una segunda letra es usada como identificador específico de cada compuesto. Por otro lado, es curioso que el tabún, o GA, la primera sustancia desarrollada y la cual provocó el envenenamiento de Schrader y su asistente (Kloske y Witkiewicz, 2019) proviene de la palabra en alemán para tabú (Tabu). Por su parte, el segundo agente químico desarrollado, sarín, o GB, fue nombrado a partir del equipo de trabajo que lo inventó, conformado por **Schrader, Ambrose, Rudiger** y van der **Linde** (Johnson *et al.*, 2015). Finalmente, debido a la acción que provocaba el compuesto químico que descubrieron Kuhn y Henkel, estos químicos nombraron al somán a partir del verbo en latín de soñar (somnia).

Durante este conflicto, la Alemania Nazi produjo alrededor de 400,000 toneladas de armas químicas, de las cuales 2/3 eran agentes vesicantes (Pitschmann, 2014). Por otro lado, algunos estimados indican que el ejército alemán tenía 30,000 toneladas de tabún y 500 toneladas de sarín listos para usarse en el campo de batalla (Sidell y Borak, 1992). Sin embargo, con todo y que los Aliados no tenían antidotos ante estas armas, nunca fueron empleados.

Las explicaciones que han surgido del debate (Pitschmann, 2014; Nepovimova y Kuca, 2018; Johnson *et al.*, 2015) de por qué los alemanes no usaron estos agentes nerviosos incluyen:

- i) La experiencia personal negativa de Adolf Hitler, quien resultó seriamente afectado por gas mostaza durante la primera guerra mundial.
- ii) El miedo a las represalias que llevarían a cabo los aliados.
- iii) La subestimación de las armas químicas alemanas.
- iv) El temor a que las tropas perdieran el *momentum* generado durante las tácticas “Blitzkrieg”, en lo que esperaban a que las áreas se descontaminaran.

Al final de la Segunda Guerra Mundial algunas naciones aliadas se hicieron cargo de las armas químicas producidas en Alemania y de sus instalaciones. Mucha experiencia que obtuvieron los Estados Unidos y la Unión Soviética, principales productores de agentes nerviosos del mundo, proviene de los trabajos realizados en la Alemania Nazi. Las fuerzas rusas capturaron las instalaciones de manufactura de

agentes nerviosos en Dyhernfurt y trasladaron tanto los edificios como al personal a Rusia, donde continuó su producción y almacenamiento (Sidell y Borak, 1992).

A inicios de la década de 1950s, Ranajit Ghosh, un químico británico de la compañía Imperial Chemical Industries, descubrió un nuevo compuesto organofosforado derivado de tiocolina con potencial para ser usado como insecticida. El producto derivado de este compuesto, Amiton (VG), fue puesto en venta para su uso en agricultura, pero fue rápidamente retirado del mercado porque no era seguro para los usuarios. Debido a la alta toxicidad de este producto fue enviado a Porton Down. En este laboratorio se desarrolló a partir de este insecticida una nueva clase de agentes nerviosos, los “agentes V” (Kloske y Witkiewicz, 2019). La letra V proviene de venenoso en inglés (venomous), pues originalmente se reportó que sus síntomas de intoxicación se parecían al envenenamiento de veneno de serpiente (Nepovimova y Kuca, 2018). Estos agentes, los cuales son más tóxicos que los agentes G, incluyen a VE, VG, VM y VX.

En un tratado entre Gran Bretaña y Estados Unidos, los británicos intercambiaron la tecnología de producción de agentes V a los norteamericanos a cambio de la tecnología de armas nucleares (Johnson *et al.*, 2015). Posteriormente, en 1961 Estados Unidos comenzó su producción a gran escala en Newport, Indiana. Sin embargo, ésta solo duró 7 años (Bajgar *et al.*, 2015). La Unión Soviética, por su parte, llevó a cabo a cabo un programa de desarrollo de agentes nerviosos de este mismo tipo entre las décadas de 1970 y 1990 en la ciudad cerrada de Shikhany. La mayoría de los agentes nerviosos de la Unión Soviética eran copias de muestras del occidente. Así fue el caso con VX, y su versión doméstica, el VX ruso o “VR”. (Rozhdestvenskiy, 2018).

Hasta los 1950's, las armas químicas eran unitarias. Los problemas que resultaron de la producción y almacenamiento de las armas químicas unitarias, así como de su eliminación que resultaba cara, su poca estabilidad, la opinión pública negativa de ellas y las actividades de organizaciones ecológicas en su contra hicieron que Estados Unidos iniciara en la década de 1960 el proyecto llamado “BigEYE” (“Binary Internally Generated chemical weapon in the EYE series of canister weapons”, o “Armas químicas binarias generadas internamente en la punta de los contenedores

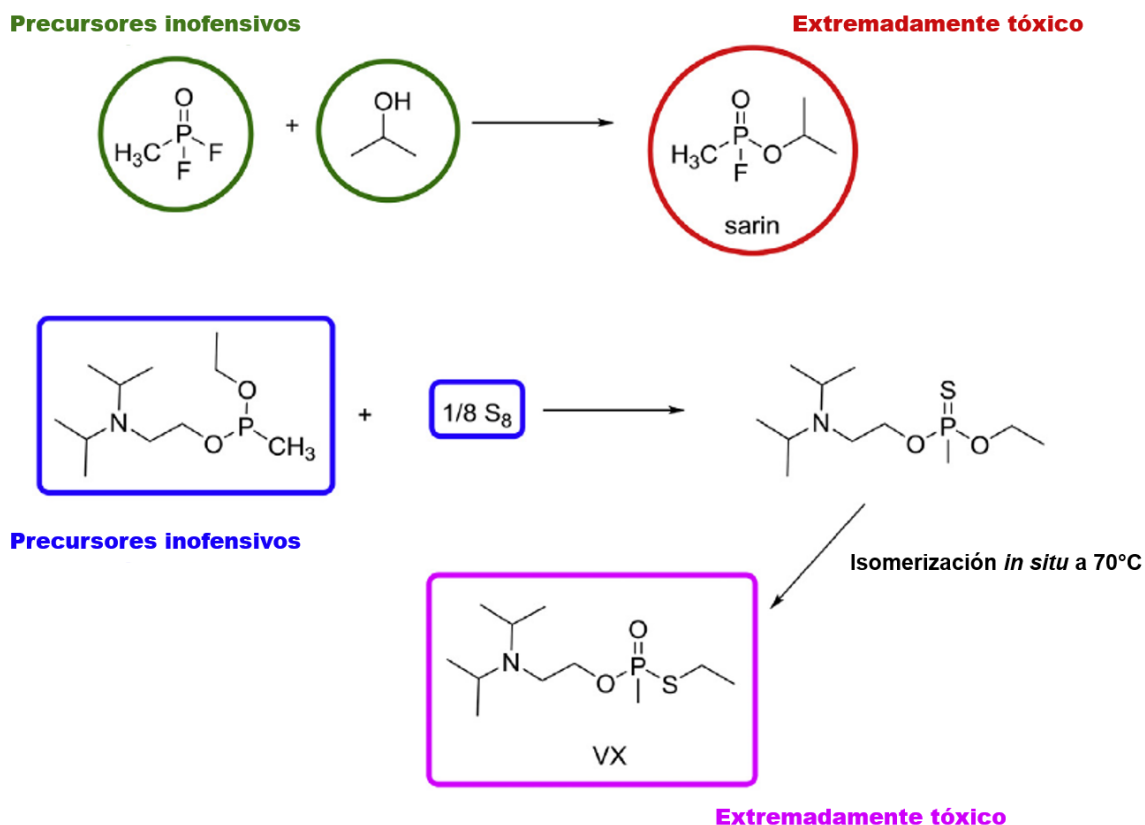


Figura no. 5. El principio de síntesis de armas binarias descrito para Sarín y VX (Nepovimova y Kuca, 2018).

de las armas” en español). Para este propósito, se seleccionó VX y su producción empezó en los años 1970’s (ver figura 5). Asimismo, EE.UU. desarrolló en estas mismas fechas otro casquillo de artillería que llevaría el nombre de “M687” y tendría una versión de sarín binario en sus compartimentos internos (ver figura 5). Esta nueva tecnología de armas binarias corresponde a la tercera generación de armas químicas (Pitschmann, 2014); esta tecnología se considera más segura porque involucra a dos o más precursores no tóxicos físicamente separados, donde la síntesis del agente tóxico final se lleva a cabo de manera inmediata antes de disparar la munición.

Inicialmente, la URSS tenía una actitud reservada ante las armas binarias. Cuando el programa norteamericano de estas armas de tercera generación estaba en la cúspide, las reservas de armas unitarias soviéticas estaban expirando. Se encontró además que el proceso de almacenamiento del VR, la versión soviética del VX, era sensible a la humedad y por ende este arsenal ya resultaba inservible. Por esta razón, los altos mandos soviéticos dieron luz verde para iniciar proyectos de investigación extensiva y a largo plazo de agentes nerviosos (Nepovimova y Kuca, 2018). La necesidad de una gran estabilización de estos productos obligó al desarrollo de armas binarias bajo

el proyecto secreto denominado “FOLIANT”. Para apoyar a este desarrollo se publicaron en la literatura científica rusa estructuras de compuestos organofosforados de baja toxicidad con fines de uso como pesticidas, pero en realidad eran agentes nerviosos disfrazados. Este programa dio como resultado el nacimiento de una cuarta generación de armas químicas, que consiste en agentes nerviosos binarios más difíciles de detectar y con una toxicidad mucho mayor que la del VX (Pitschmann, 2014). En 1989 fue desarrollado el primer agente binario, Novichok-5, a partir de la estructura de la sustancia A-232 (ver subcapítulo 3.3) (Chai *et al.*, 2018). El programa “FOLIANT” se llevó a cabo hasta 1993, antes de la firma de la Chemical Warfare Convention (CWC, o Convención sobre Armas Químicas en español) por parte de la recién formada Federación Rusa.

La tecnología de agentes nerviosos se consideró más barata que las armas nucleares, por lo que durante la Guerra Fría varios países tercermundistas intentaron aprovecharlas para su producción, almacenamiento y uso. De aquí viene que los agentes nerviosos sean considerados como “las armas nucleares de los países pobres” (Sidell y Borak, 1992; Pitschmann, 2014). Irak fue el país que más avance hizo en este campo, acumulando hasta 3,800 toneladas de armas químicas que incluían gases mostaza, tabún y sarín.

2.4.2 Características fisicoquímicas de los agentes G

En estado puro, estos compuestos son líquidos sin color ni olor. Se caracterizan por sus puntos de fusión bajos y puntos de ebullición altos, ambos más bajos y altos que los del agua, respectivamente. Su densidad es también mayor que la del agua. Estos compuestos son solubles en disolventes orgánicos y otros organofosforados; son generalmente poco solubles en agua; las únicas excepciones son el sarín y el etil sarín, los cuales son miscibles en agua. Estos compuestos se esparcen rápidamente en cualquier superficie. En general, estos agentes son volátiles cuando se encuentran en estado puro y sus vapores son mucho más pesados que el aire. La volatilidad de estos agentes es suficientemente alta para que sus vapores actúan rápidamente en cualquier persona o animal. Su persistencia en el medio ambiente es reducida, solamente de varias horas, y puede ser menor si las condiciones climáticas son muy

húmedas o tropicales (Kloske y Witkiewicz, 2019). Cuando se impregnan en la ropa, son liberados hasta por media hora. Sus características se resumen en la tabla 2.

	GA	GB	GC	GD	GE	GF
Nombre	Tabún	Sarín	Clorosarín	Somán	Etil sarín	Ciclosarín
Fórmula molecular	C ₅ H ₁₁ N ₂ O ₂ P	C ₄ H ₁₀ FO ₂ P	C ₇ H ₁₄ FO ₂ P	C ₇ H ₁₆ PO ₂ F	C ₅ H ₁₂ FO ₂ P	C ₇ H ₁₄ FO ₂ P
Peso molecular	162.12	140.1	180.2	182.2	154.12	180.2
Densidad de líquido (g/mL)	1.07	1.09	1.13	1.02	1.05	1.13
Punto de congelación (°C)	-50	-57	-30	-42	n.d.	-30
Punto de ebullición @760mmHg (°C)	248	158	239	167-200	170	239
Densidad de vapor	5.63	4.86	6.2	6.33	n.d.	6.2
Presión de vapor @25°C (mmHg)	0.037 @20°C	2.9	0.044	0.4	1.97	0.044
Volatilidad @25°C (mg/m ³)	610	22000	20 veces menor que H ₂ O	3900	n.d.	581
Tiempo medio de envejecimiento	>40h	>5h	n.d.	Minutos	n.d.	n.d.
IC ₅₀ - piel (mg·min/m ³)	n.d.	n.d.	n.d.	80	n.d.	n.d.
IC ₅₀ - sistema respiratorio (mg·min/m ³)	300	200	n.d.	35-75	Similar a GB	n.d.
LD ₅₀ - piel	1-1.5 mg/persona	24mg/kg	n.d.	10000 mg·min/m ³	Similar a GB	16-400µg/kg (ratones)
LC ₅₀ - sistema respiratorio (mg·min/m ³)	135-400	35-75	35	70-400	Similar a GB	35

Tabla no. 3. Datos disponibles en la literatura de agentes G. (Hoenig, 2007; Kloske y Witkiewicz, 2019)

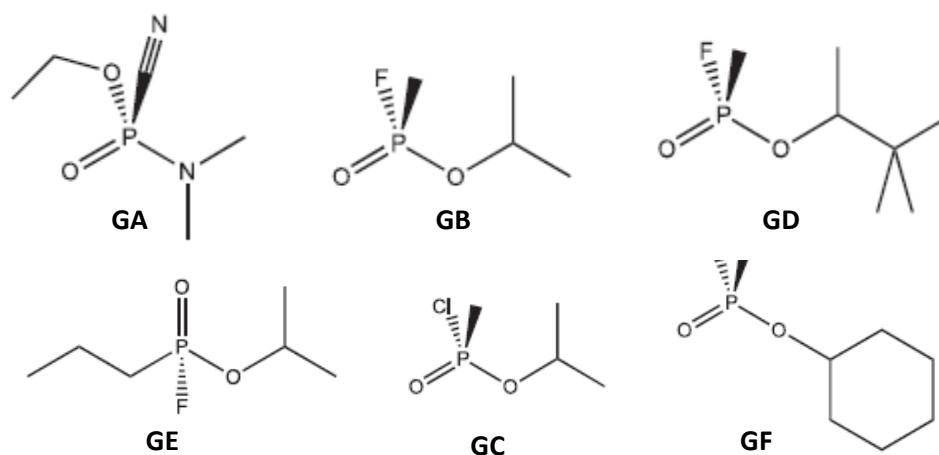


Figura no. 6. Estructuras químicas de agentes nerviosos del grupo G: Tabún (GA), Sarín (GB), Somán (GD), Etil sarín (GE), Clorosarín (GC) y Ciclosarín (GF) (Kloske y Witkiewicz, 2019).

Debido a los tiempos medios de envejecimiento de horas (salvo en el caso de somán, el cual se ha reportado que es muy rápido), inicialmente se considera que el proceso de inactivación de la AChE por estos agentes se reversible (Simmons, 2018).

2.4.3 Características fisicoquímicas de los agentes V

En general, estos compuestos que también forman parte de la segunda generación de armas químicas (Pitschmann, 2014) son mucho más tóxicos que los del grupo G. La mayoría de la información de estos compuestos se encuentra restringida del conocimiento público. Por otro lado, la información disponible en la literatura se encuentra en la tabla 3.

Estos compuestos son líquidos aceitosos con baja solubilidad en agua (1-5%v/v) con una mejor solubilidad en solventes orgánicos. Su persistencia en el medio es en general alta; según las condiciones meteorológicas y el lugar donde fueron aplicados, pueden ser estables hasta por meses. En condiciones invernales y con poca humedad el tiempo medio de hidrólisis para estos compuestos es de tres meses (Kloske y Witkiewicz, 2019). Su estabilidad térmica es buena, ya que se descomponen a temperaturas superiores a 227°C. Estos agentes nerviosos tienen una volatilidad muy baja, del orden de 10^{-3} a 10^{-4} mg/dm³ a 20°C. Esto quiere decir que su eficacia de acción directa por medio de vapores es muy reducida. Por esta razón se prefiere su uso en forma de aerosol y exclusivamente para tener una aplicación por contacto directo en la piel. No obstante, el poco vapor que producen es suficiente para ocasionar algunos síntomas de intoxicación moderada. Estos compuestos no se esparcen tan rápidamente en las superficies. Sus características se resumen en la tabla 3.

El tiempo medio de envejecimiento de este grupo de agentes es muy rápido, similar al del somán. Por eso mismo, se considera que la inactivación de la AChE por parte de estos compuestos es irreversible (Simmons, 2018).

	VG (Amiton)	VX	VR	CVX	Vx (V sub x)
Nombre IUPAC	Tiofosfato de O,O-dietil-S-(2-dietilaminoetil)	S-[2-(Diisopropilamino)etil]metil fosfonotioato de O-etilo	N,N-dietil-2-[metil(2-metilpropoxi) fosforil]sulfaniletanamina	2-[butoxi (metil)fosforil] sulfanil-N,N-dietiletanamina	S-(2-dimetilaminoetil) metilfosfonotiolato de O-etilo
Apariencia	Líquido incoloro	Líquido aceitoso que parece aceite de motor	Líquido aceitoso incoloro	n.d.	Líquido aceitoso que parece aceite de motor
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₂₄ NO ₃ PS	C ₁₁ H ₂₆ NO ₂ PS	C ₁₁ H ₂₆ NO ₂ PS	C ₁₁ H ₂₆ NO ₂ PS	C ₇ H ₁₈ NO ₂ PS
Peso molecular	269.3	267.37	267.37	267.37	211.2
Densidad de líquido (g/mL)	1.048	1.0083	1.003	1	1.062
Punto de congelación (°C)	n.d.	-39 (calculado)	n.d.	n.d.	n.d.
Punto de ebullición @760mmHg (°C)	315	298 (calculado)	323	328.3 ± 44.0	256 (calculado)
Densidad de vapor	n.d.	9.2	Más pesada que el aire	n.d.	7.29
Presión de vapor @25°C (mmHg)	0.00054	0.0007	0.00026	n.d.	0.0066
Volatilidad @25°C (mg/m ³)	n.d.	10.5	8.9	n.d.	75
IC ₅₀ - piel (mg·min/m ³)	n.d.	50	n.d.	n.d.	n.d.
IC ₅₀ - sistema respiratorio (mg·min/m ³)	n.d.	24	n.d.	n.d.	n.d.
LD ₅₀ - piel	n.d.	10mg/persona	11.3 µg/kg	n.d.	n.d.
LC ₅₀ - sistema respiratorio (mg·min/m ³)	n.d.	30	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla no. 4. Datos disponibles en la literatura de agentes V (Hoenig, 2007; Kloske y Witkiewicz, 2019).

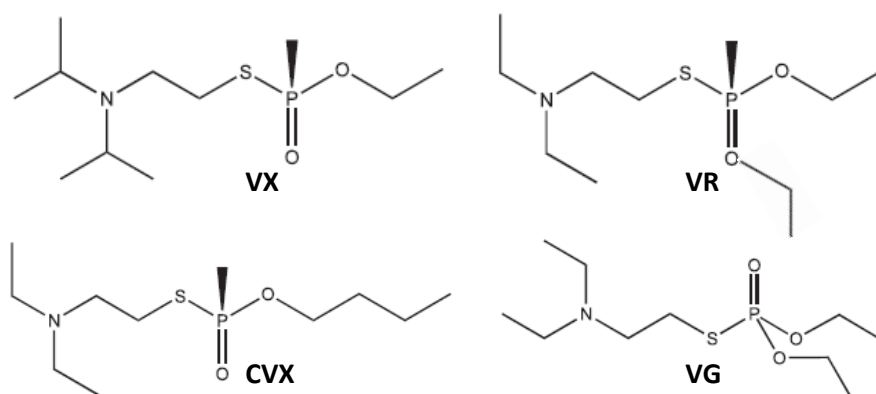


Figura no. 7. Estructuras químicas de agentes nerviosos del grupo V: VX, VR, CVX y VG (Kloske y Witkiewicz,

2.4.4 Uso de agentes nerviosos en la historia

Tenemos varios casos en cuanto a agentes nerviosos usados en conflictos bélicos:

- Se ha reportado que durante la Guerra Ruso-afgana se hizo uso de agentes nerviosos, uno de ellos siendo somán, donde en las montañas de Hindu Kush las tropas soviéticas usaron estos agentes para evacuar a los soldados enemigos de cuevas y grietas (Anderson, 1980).
- A finales de la guerra entre Irán-Irak (1980-1988) se dio el uso de agentes nerviosos. Desde 1987 el gobierno de Saddam Hussein llevó a cabo una campaña militar en contra del pueblo kurdo. Hussein bombardeó sistemáticamente con armas químicas y convencionales una gran cantidad de pueblos y poblaciones, forzando el desplazamiento de un estimado de 3.5 millones de kurdos. El punto cúlmine de esta campaña fue el ataque al pueblo de Halabja el 16 y 17 de marzo de 1988n cuando se liberó de aviones tanto gas mostaza como tabún en contra de civiles refugiados y soldados iraníes (quienes en ese momento tenían el control de esa localidad de 70,000 habitantes). En este ataque murieron más de 5,000 civiles de una manera agónica, siendo la mayoría mujeres y niños. La mayoría de la población se refugió en refugios subterráneos, el peor lugar para estar cuando se ha liberado esta clase de compuestos debido a la densidad de los vapores de estos compuestos. Se ha reportado que incluso después del fin de esta guerra el gobierno iraquí continuó usando agentes nerviosos en contra de kurdos (Human Rights Watch, 1991).
- Durante la Guerra del Golfo Pérsico (1990-1991), aproximadamente 130,000 tropas americanas y británicas fueron expuestas a gases nerviosos después de la explosión del depósito de armas iraquí de Khamisiyah, el cual contenía sarín (Sidell y Borak, 1992). En la literatura médica se reporta la existencia de un “síndrome de la Guerra del Golfo” y los afectados son veteranos; los afectados han experimentado síntomas crónicos de diversa índole que incluyen: fatiga, dolores de cabeza, dolor muscular y de articulaciones, indigestión, insomnio, mareo, problemas respiratorios, y problemas de memoria (U.S. Department of Veterans Affairs, s.f.). Estos padecimientos se manifestaron en muchos casos a partir de los tres meses después de dejar de

estar en servicio, y han llegado a presentarse de manera intermitente, donde estas afecciones se han presentado por lapsos de hasta seis meses. Se cree que la exposición a estos agentes nerviosos es una de las causas de estas afecciones.

- Durante la Guerra Civil Siria (2011-actualidad) se reportó y se confirmó por medio de pruebas de laboratorio (ONU, 2013a) el uso de sarín en:
 - Khan Al Asal, Aleppo (19 de marzo de 2013): Un grupo terrorista armado lanzó un cohete a 5km de distancia de un puesto del ejército de la República Árabe Siria (RAS). El proyectil cayó a 300m de este puesto y liberó una nube de humo que causó la muerte de 25 personas y la hospitalización de 110 civiles y soldados.
 - Saraqueb (29 de abril de 2013): Un helicóptero liberó desde las alturas tres objetos que liberaban humo blanco en diversas partes del pueblo. El primero cayó al norte, el segundo en el patio de un hogar y el tercero cerca de un punto controlado por la Coalición Nacional para las Fuerzas de la Revolución y la Oposición Siria (CNFROS), organización que agrupa facciones opositoras sirias al gobierno de Bashar al-Asad. De este evento resultaron intoxicados los miembros de la familia que recibió el segundo proyectil. Una mujer murió a causa de este incidente, el resto de los pacientes se recuperaron.
 - Ghouta, Damasco (21 de agosto de 2013): Este fue el mayor ataque registrado en esta guerra hasta la fecha. Se emplearon cohetes para atacar suburbios controlados por la CNFROS (ver figura 8). Según reportes de Médicos Sin Fronteras, murieron al menos 3600 pacientes por intoxicación con agentes nerviosos (ONU, 2013b; Bajgar *et al.*, 2015; Johnson *et al.*, 2015).
 - Bahhariyeh (22 de agosto de 2013): Durante un ataque entre dos grupos de soldados posicionados en dos edificios diferentes, cayó un objeto a 5 metros de distancia de uno de estos grupos. No hubo explosión, sólo se liberó un gas de color azul. El viento propagó este humo a los soldados. Varios soldados resultaron afectados, pero se recuperaron en un hospital militar.
 - Jobar, Damasco (24 de agosto de 2013): Una bomba con sarín fue detonada dentro de un edificio. Un grupo de soldados de la RAS se

acercó mientras patrullaban la zona, por lo que fueron expuestos al agente nervioso. Los soldados se recuperaron en un hospital militar.

- Ashrafiah Sahnaya (25 de agosto de 2013): Se dispararon recipientes cilíndricos con una catapulta hacia algunos soldados de un punto de control de la RAS. Uno de estos recipientes explotó, emitiendo un ruido mediano y liberando un humo que envenenó a los soldados. Los soldados se recuperaron en un hospital militar.

El uso de agentes nerviosos no solo se limita a conflictos bélicos, sino también a actos terroristas:

- Aum Shinrikyo, un culto religioso japonés, produjo independientemente agentes químicos y biológicos (Bajgar *et al.*, 2015). Este grupo terrorista llevó a cabo un ataque químico con sarín en 1994 en Matsumoto (donde fueron envenenadas 600 personas y murieron 7) y en 1995 en el metro de Tokio (donde fueron envenenadas 5500 personas y murieron 12).
- El 6 de febrero de 2017 fue asesinado Kim-Jong-nam, el hermanastro del líder norcoreano Kim-Jong-un, por medio del uso de VX. Ese día Jong-nam se encontraba en el Aeropuerto Internacional de Kuala Lumpur, en Malasia (país con buenas relaciones diplomáticas con Corea del Norte), cuando dos mujeres lo salpicaron con un líquido en la cara. Solo una de las dos mujeres resultó afectada por este ataque, aunque no de gravedad. Se plantea que las dos mujeres emplearon una versión binaria de VX. Kim Jong-nam buscó ayuda por parte de oficiales al sentir un dolor intenso en la cara. Posteriormente murió de camino al hospital víctima de un paro cardíaco (Bradley, 2017).
- El caso del envenenamiento por Novichok de Sergei Skripal y su hija Yulia en marzo de 2018 es considerado el primer ataque con armas químicas en Europa desde la Segunda Guerra Mundial. Más adelante se hablará con detalle de este suceso, el cual introdujo al mundo sobre los peligros del Novichok, la familia de armas químicas de cuarta generación que es el objeto de estudio para este trabajo.

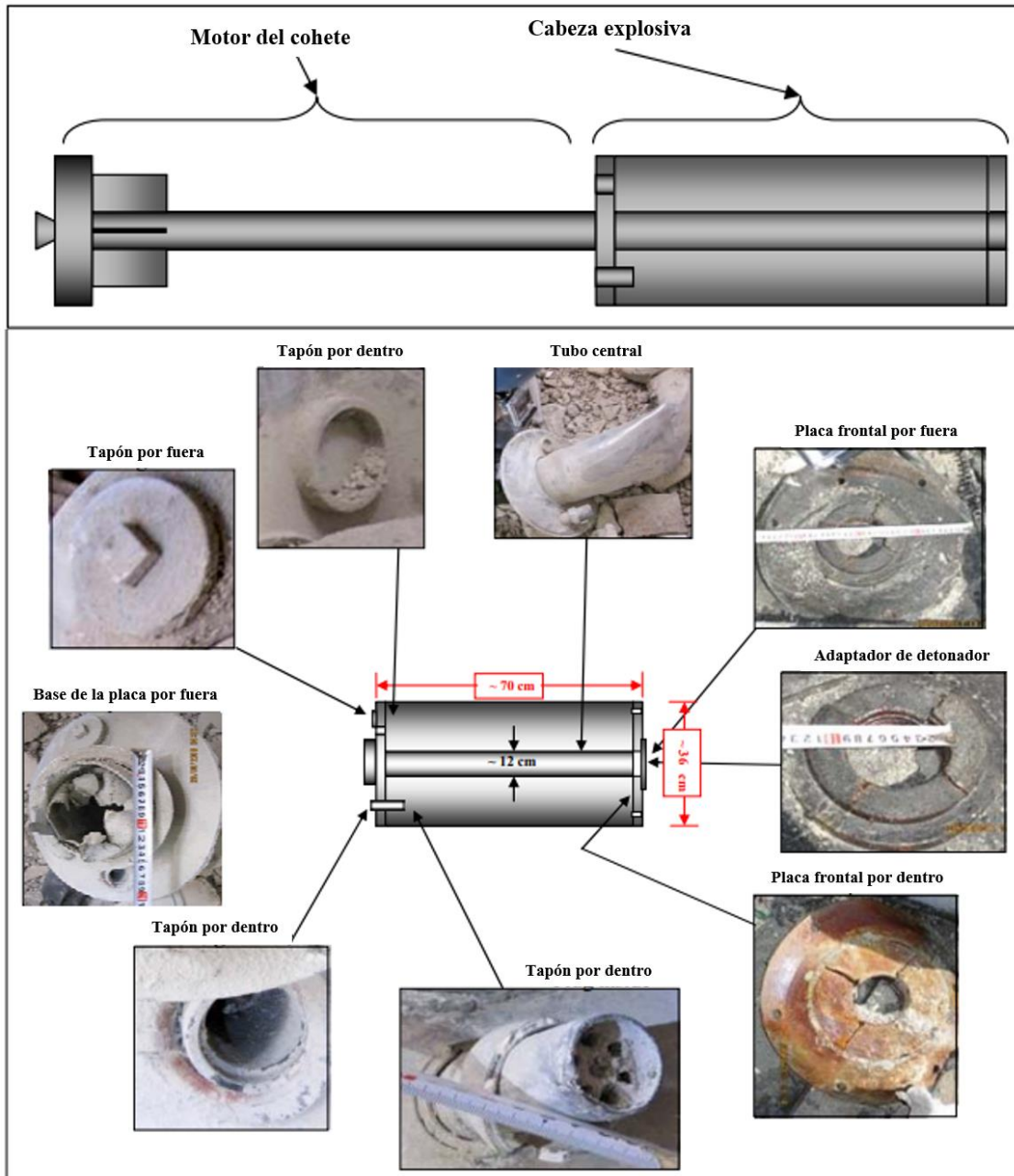


Figura no. 8. Dibujo de los proyectiles que fueron encontrados cinco sitios de impacto del ataque de Ghouta, recreado a partir de los restos encontrados. Se estima que la capacidad de carga de volumen de líquido contenido en la cabeza explosiva es de 56 ± 6 L (ONU, 2018b).

III. DESARROLLO

Ya se ha hablado del desarrollo de armas químicas de primera, segunda y tercera generación. El propósito de este trabajo es describir las armas químicas “Novichok” de cuarta generación. El mundo conoció los efectos del uso de este tipo de armas químicas después del caso mediático del intento de asesinato por envenenamiento del doble ex espía Sergei Skripal.

3.1 Uso reportado de Novichoks en la historia

3.1.1 Caso Skripal

El uso de agentes nerviosos de la familia Novichok (Новичок, o “recién llegado” en ruso) fue considerado el primer ataque con armas químicas en Europa desde la Segunda Guerra Mundial, lo cual desencadenó una crisis política entre Rusia y varios países de la OTAN con una magnitud que recuerda a los tiempos de la guerra fría.

Según lo reportó Al Jazeera, Sergei Skripal, de 66 años, y su hija Yulia, de 33 años, fueron encontrados inconscientes en una banca afuera de un centro comercial en Salisbury el 4 de marzo de 2018, después de que fueran envenenados. Skripal es un ex oficial de inteligencia militar ruso acusado de espiar para el Reino Unido. Fue encarcelado en el 2006, y posteriormente formó parte de un programa de intercambio por ciudadanos rusos acusados de espionaje en los Estados Unidos, por lo que se le otorgó asilo en el Reino Unido. Se considera que el envenenamiento fue por medio de un gel colocado en la perilla de la puerta principal de su casa, ya que ahí fue donde se encontró la mayor concentración de agente nervioso.

Expertos de la ONU confirmaron en abril que un agente nervioso de alta pureza fue usado, lo cual requiere de entrenamiento y un laboratorio altamente especializado para su fabricación. Por ende, es casi imposible que un actor que no sea estatal pueda juntar los recursos necesarios para producir estos agentes nerviosos en específico de manera segura (Maza, 2018). Tanto el Laboratorio Británico de Ciencia y Tecnología de Defensa de Porton Down como otros cuatro laboratorios alrededor del mundo llegaron a la conclusión por separado de que efectivamente el agente utilizado fue de la familia Novichok (Kentish, 2018), hecho que confirmó la Organización para la Prohibición de Armas Químicas (OPCW).

Al Jazeera y otros medios internacionales reportaron que fue hasta el 9 de abril de 2018 que Yulia Skripala fue dada de alta del hospital del Distrito de Salisbury, y el 18 de mayo Sergei Skripal recibió la misma autorización. Originalmente se temía que, si podían sobrevivir al ataque, estas personas quedarían con un grave daño cerebral. Yulia ofreció una rueda de prensa para hablar en público por primera vez desde que sucedió el incidente, haciendo hincapié que su recuperación ha sido “lenta y extremadamente dolorosa”. Según Vladimir Uglev, uno de los científicos rusos que trabajó en el programa “FOLIANT”, no hay “antídoto” para este agente nervioso, por lo que los Skripal hubieran muerto si se les hubiera retirado el soporte vital avanzado (Brennan, 2018). Sus efectos a largo plazo están aún por verse. Esta afirmación indica que el tiempo de envejecimiento es muy corto, por lo que en poco tiempo una gran parte de la AChE de un individuo envenenado quedará inactivada permanentemente.

Algunas semanas después recobró importancia este caso, ya que el 30 de junio la policía de contraterrorismo del RR.UU. investigó el envenenamiento de una pareja que se encontraba inconsciente en el pueblo de Amesbury, un pueblo a 11km al sur de Salisbury. Se reportó que los síntomas eran muy similares a aquellos que presentaron Sergei Skripal y su hija Yulia. Según reportes, Charlie Rowley se encontró en la basura una caja de un perfume falso Nina Ricci que le regaló a su esposa, y cuando él le ayudó a ensamblar el atomizador y ella se lo aplicó en las muñecas fue que ambos se contaminaron del agente nervioso (Dearden, 2018). Dawn Strugess, madre de 44 años de tres hijos, falleció el 8 de julio, después de una semana en cuidados intensivos en el hospital de Salisbury. Su pareja Charlie Rowley, de 45 años, sobrevivió al envenenamiento; sin embargo, unas semanas después de haber sido dado de alta, volvió a ser



Figura no. 9. Botella de perfume falso que fue usado para la aplicación del agente nervioso en la casa de los Skripal, y que fue recogido por Rowley (Dearden, 2018).

ingresado al hospital con un cuadro agudo de meningitis, ceguera y sin poder mover ni usar su brazo izquierdo.

El 12 de marzo de 2018, la primera ministra Teresa May declaró ante el parlamento: “O esta fue una acción directa del estado ruso hacia nuestro país, o el gobierno ruso perdió el control sobre la sustancia con potencial de destrucción catastrófico y permitió que cayera en las manos de otros” (Nepovimova y Kuca, 2018). El 5 de septiembre de ese año fueron identificados dos sospechosos, quienes viajaron de Moscú a Londres dos días antes del envenenamiento y estuvieron en Salisbury solo por 30 minutos. Estos agresores son Alexander Mishkin y Anatoliy Chepiga, ambos oficiales de la GRU, el Departamento Central de Inteligencia de la Federación Rusa. Rusia ha sido acusada de envenenar o asesinar a un gran número de ex espías, oligarcas y miembros de la oposición viviendo en exilio en el RR.UU. Gary Aitkenhead, jefe del laboratorio de Porton Down, mencionó que “Rusia es el único estado conocido que ha producido Novichoks” (Sharkov, 2018a).

Vladimir Uglev ha declarado con seguridad que lo que incapacitó a Skripal fue una sustancia que el mismo Uglev desarrolló en 1975, clasificado dentro de la familia Novichok. “¡No tengo duda de que fue precisamente A-234 lo que fue usado!” declaró Uglev. Sin embargo, el químico advirtió que es imposible determinar con absoluta certeza dónde fue producida la sustancia (Sharkov, 2018b).

Ahmet Uzumcu, director general de la OPWC, afirmó que se usó una cantidad de entre 50 y 100g de Novichok en el atentado contra los Skripal. Leonid Igorevich Rink, químico soviético que realizó su tesis doctoral con Novichok para el programa FOLIANT, mencionó que esta cifra es extremadamente grande, y que “dicha cantidad podría matar a todo Salisbury... Es una cantidad para combate; no sé a cuántas personas podría matar dicho volumen” (Sharkov, 2018d). Con esta información se concluye que la cantidad necesaria para que el arma química cumpla su cometido es muy pequeña.

Un detective del condado de Wiltshire, Nick Bailey, resultó contaminado al investigar el caso de los Skripal en marzo de 2018. Fue ingresado al hospital y dado de alta tres semanas después, pero fue hasta enero de 2019 que este detective se recuperó física y mentalmente para poder volver a su trabajo. Sin embargo, por temor a la

contaminación que él mismo propagó el día que fue ingresado al hospital, no ha podido usar su casa ni sus pertenencias (Evans, 2019). Según Uglev, este agente químico tiene la capacidad de perdurar en lugares cerrados, ya que la sustancia es estable y cuenta con una velocidad de evaporación sumamente lenta, por lo que es muy persistente (Griffin, 2018).

Como resultado de este episodio, Rusia sufrió la expulsión de 150 diplomáticos en los Estados Unidos, Gran Bretaña, la Unión Europea, Ucrania y otros países, además de la OTAN. Adicionalmente, EE.UU. cerró el consulado ruso de Seattle. Por su parte, Rusia expulsó a 60 diplomáticos de las misiones diplomáticas de Estados Unidos y 23 de Gran Bretaña (O'Connor, 2018). Rusia, por su parte, realizó una votación en la red social Twitter para que los ciudadanos eligieran qué consulado estadounidense cerraban y ganó el de San Petersburgo. La figura 10 muestra un resumen de este acontecimiento de represalias diplomáticas:

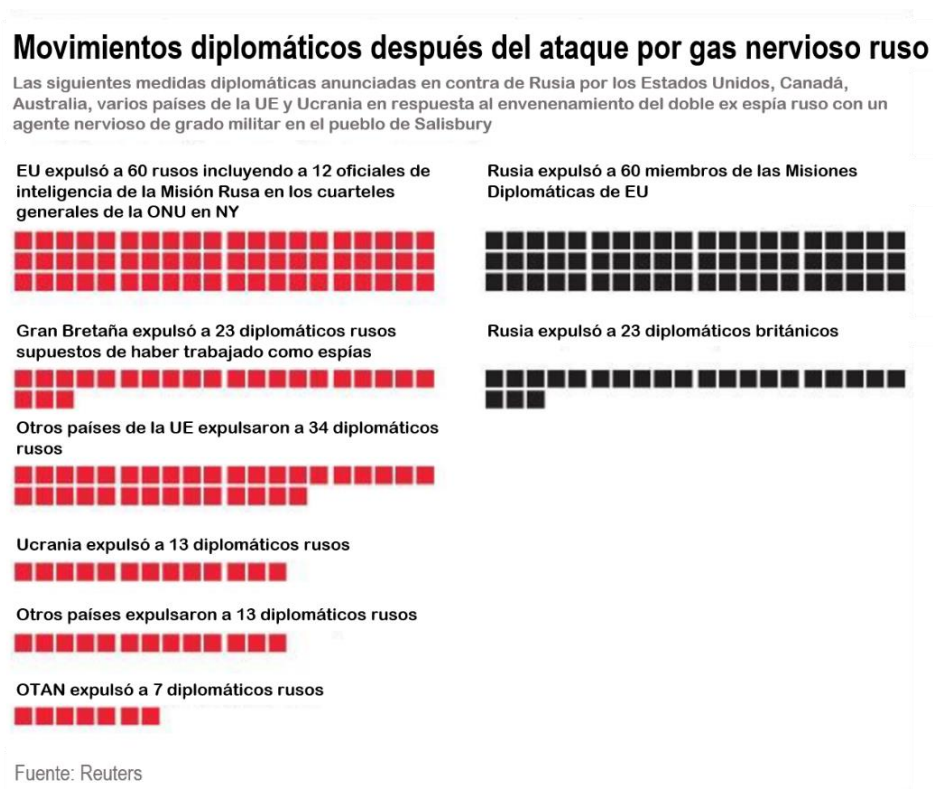


Figura no. 10. Una gráfica publicada el 29 de marzo muestra las medidas diplomáticas anunciadas en contra de Rusia por parte de EE.UU., Canadá, Australia, diversos países de la UU.EE. y Ucrania en respuesta al envenenamiento del doble ex agente ruso con un agente nervioso de grado militar en el pueblo inglés de Salisbury. Obtenido de Reuters (O'Connor, 2018).

3.1.2 Experimentos con Novichok en seres humanos

En 1982 se probaron armas químicas en Vladimir Petrenko, un teniente de 22 años del Ejército Rojo. Según Vil Mirzayanov, un ex empleado del Instituto secreto donde se llevó a cabo la prueba, fue una sustancia de la familia Novichok. Petrenko describió el experimento de la siguiente manera:

Una tela protectora especial fue amarrada alrededor de mi cabeza – la máscara cubría todo excepto mi nariz y mi boca. Tenía que pegar mi cara al vidrio de una cámara transparente y respirar según me lo pedían. Entonces las sustancias tóxicas fueron liberadas. Inmediatamente mi respiración fue detenida, y al mismo tiempo, todo el aire de mis pulmones fue expulsado. Instintivamente, intenté hacer pequeños respiros, pero me dijeron: ‘Está bien, Volodya (diminutivo para Vladimir), respira profundamente’. Todo duró alrededor de 30 segundos.

(Rozhdestvenskiy, 2018)

El Teniente Coronel Pospelov fue el doctor a cargo de este proyecto. Él menciona que además de Petrenko, hubo otras personas que estuvieron en contacto con la sustancia, expuestas al mismo tiempo y a la misma concentración, las cuales no se quejaron de su salud y hasta hoy en día continúan trabajando. A un grupo se le suministró Novichok, y a un grupo de control se le dio un placebo aspirado. El Dr. Pospelov consideró este tipo de tests un estudio científico para determinar “la cantidad de sustancia organofosforada que causa una respuesta primaria en el organismo bajo la forma de cambios en ciertos indicadores bioquímicos en el torrente sanguíneo”.

Una evidencia de que Petrenko efectivamente fue usado como objeto de experimento con una variedad de “Novichok” es que en una prueba de sangre realizada poco tiempo después del experimento se detectaron cambios en la actividad de acetilcolinesterasa. Petrenko contó esta historia cuando comenzó la Perestroika, sin embargo, en aquel momento no le resultó de interés a nadie. También quedó registrado en la demanda legal que Petrenko levantó en contra del instituto, misma que fue rechazada por la Corte Regional de Saratov.

Según Uglev, quien trabajó en Shikhany, localidad donde fue producido el agente nervioso, a Petrenko le fue administrada una dosis por debajo del umbral. No obstante, los cambios en Petrenko fueron indudables: no solo envejeció rápidamente, sino que también con el paso de los años ha sufrido más de 30 afecciones estomacales, respiratorias y de piel. Esto, al igual que el caso de Charlie Rowlie, es una prueba más que demuestra que los agentes de la familia Novichok tienen efectos severos a largo plazo.

3.1.3 Otros envenenamientos reportados con Novichok

Otra persona que ha sido expuesto al Novichok es el científico soviético de armas químicas Andrei Zheleznyakov (Rozhdestvenskiy, 2018; Chai *et al.*, 2018; Nepovimova y Kuca, 2018), quien sufrió en 1987 de la exposición por un mal funcionamiento de su traje de protección química mientras trabajaba en su laboratorio. Nunca pudo recuperarse a pesar de recibir tratamiento y la atención por parte de doctores soviéticos. Duró semanas en coma y meses sin poder caminar, así como varios años de salud deteriorada. Este agente nervioso destruyó el sistema nervioso de Zheleznyakov y lo dejó luchando contra la cirrosis, hepatitis tóxica, neuritis trigeminal y epilepsia. Finalmente murió de un ataque epiléptico en 1993.

Según la OCCRP, en agosto de 1995 ocurrió la muerte repentina de Ivan Kivelidi, la máxima autoridad de un banco privado llamado Rosbusinessbank, y su secretaria Zara Ismavilova. Los estudios forenses indicaron que ambos fueron envenenados. Una investigación llevada a cabo en su lugar de trabajo y de sus objetos de su oficina reveló que el veneno había sido colocado debajo de una tapa de plástico de tan solo 5mm de tamaño

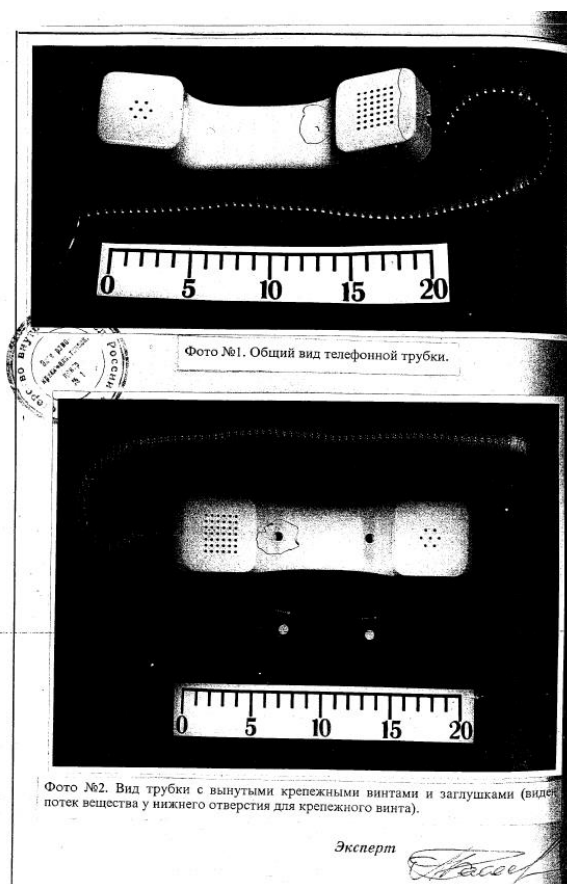


Figura no. 11. Teléfono de la oficina de Kivelidi, con los restos del veneno marcado con plumón. Foto de los archivos del caso (OCCRP, s.f.).

que cubría un tornillo de su teléfono. La sustancia fue usada en cantidades sumamente pequeñas y dejó un rastro apenas perceptible. Se mandaron pruebas a analizar a la Academia Rusa de Ciencias y al Centro de Criminología del Ministerio del Interior. Ambos organismos llegaron a la misma fórmula química del agente nervioso de grado militar. Estos organismos llegaron a la misma conclusión: “dicha sustancia con tal estructura pertenece a la clase de compuestos de base organofosforada altamente tóxicos usados en la producción de armas químicas” (OCCPR, s.f.). En aquel momento no se conocía esta familia, pero ahora se sabe que lo que se empleó fue Novichok y provino de las manos de Rink (Carroll, 2018).

Esta sustancia era de una potencia inusual, ya que con la pequeña cantidad empleada también resultaron afectados el guardaespaldas de Kivelidi, visitantes de su oficina que fueron convocados a la escena del crimen, un limpiador, y ocho oficiales de policía; todos sufrieron síntomas parecidos al caso Skripal, pero con diferentes grados de intensidad.

3.2 ¿Qué es Novichok?

Al inicio de los años 1970, las más altas autoridades del Ejército Rojo impusieron el desarrollo de agentes nerviosos propios para impulsar el programa “FOLIANT” (Rozhdestvenskiy, 2018; Chai *et al.*, 2018; Nepovimova y Kuca, 2018; Kloske y Witkiewicz, 2019), bajo los siguientes lineamientos:

- a)** Indetectables usando los instrumentos de detección química de la OTAN.
- b)** Ser capaces de penetrar al cuerpo del soldado enemigo sin importar la aplicación de medidas de protección individuales.
- c)** Más seguros que las previas generaciones de armas químicas durante su almacenamiento y preparación.
- d)** No mencionadas en la lista (ni sus precursores) de la CWC.

Durante este programa secreto, cientos de sustancias fueron sintetizadas, pero según Uglev solo cuatro armas unitarias resultaron ser exitosas. Las sustancias eran registradas con números y letras siguiendo los lineamientos de un complejo sistema de cifrado que existía en el instituto GosNIIOKhT, el instituto donde fueron creadas.

Estas sustancias fueron las siguientes: A-230, A-232, A-234 y A-242 (Kloske y Witkiewicz, 2019).

A finales del programa “FOLIANT” se desarrollaron versiones binarias de las sustancias A ya mencionadas, se nombraron con la designación “Novichok” y seguido de un número. Novichok-5 es la versión binaria de A-232 y Novichok-7 de A-234; asimismo se habla de la existencia de dos armas binarias más, Novichok-# y Novichok-?, que corresponderían a las versiones binarias de A-230 y A-242 (Hoenig, 2007; May, 2018).

El término “Novichok” designa tanto a las armas unitarias como a las armas binarias de estas sustancias. Este nombre resulta conveniente para nombrar a dicha familia de sustancias como un todo debido a la poca información que se tiene de cada una de ellas. Estas armas forman parte de las armas químicas de cuarta generación por su toxicidad sin precedentes.

Vil Mirzayanov escribió en el periódico Moskovskye Novosti en septiembre de 1992:

Un nuevo veneno ha sido creado en el Instituto Estatal de Investigación de Química Orgánica y Tecnología (GosNIIOKhT, cuya sede se localiza en Shikhany). Según sus ‘características de combate’, este veneno sobrepasa significativamente al ya conocido VX. Sus efectos son casi incurables.

(Rozhdestvenskiy, 2018)

Este científico estaba encargado de controlar la composición del aire que salía a la atmósfera después de realizar los experimentos. En 1993, Mirzayanov fue enjuiciado por violar secretos de estado y acusado de divulgar información acerca de este veneno. Las autoridades afirman que él dañó la capacidad de defensa del país “antes del tiempo límite para publicar información acerca de las instalaciones de desarrollo de armas químicas y la naturaleza de sus actividades [ante la CWC]”, según una carta del 29 de abril de 1993 de Mikhail Kolesnikov, jefe del Departamento de Investigaciones del Ministerio de Seguridad al general Alexander Balashov. Dicha información afectó la imagen de Rusia ante la OPWC y demás acuerdos internacionales en este campo. Por otro lado, las autoridades rusas confirmaron la

existencia de Novichok indirectamente al considerar como una traición las declaraciones de Mirzayanov (Kloske y Witkiewicz, 2019).

Según este mismo científico, los agentes nerviosos eran producidos en Shikhany, y sus pruebas se llevaban a cabo en Nukus, Uzbekistán, muy cerca de la frontera con Turkmenistán (Rozhdestvenskiy, 2018).

3.3 Características de los agentes Novichok

Este nuevo grupo de agentes nerviosos comparten propiedades tóxicas similares a agentes de los grupos G y V; estas sustancias ejercen los mismos efectos en el cuerpo, pero con una toxicidad de 8-10 veces mayor que el VX. Se entiende por toxicidad el grado de efectividad de una sustancia tóxica (RAE, 2019), ya sea en humanos o animales.

Se sabe que los agentes Novichok cuentan con propiedades fisicoquímicas balanceadas, siendo éstas intermedias entre los agentes G y los V, tal como la volatilidad, la densidad y estabilidad hacia la luz y la humedad (Nepovimova y Kuca, 2018). Además, según Andrea Sella, química de la University College London, “[...] estos compuestos han sido ingenierados para que el enlace P-N que tienen sea más robusto. Al poner cadenas más largas en el N hacen que el compuesto sea menos soluble en agua” (Stoye, 2018). Sin embargo, un inconveniente importante para los agentes Novichok es su baja estabilidad en el medio ambiente. Este defecto parece insignificante en cuestiones de resguardo con el manejo de los precursores de las armas binarias; también lo es a la hora de la aplicación cuando se realiza en un lugar cerrado.

Las propiedades fisicoquímicas disponibles en la literatura y confirmadas de estos compuestos están descritas en la tabla 5.

Uno de los mayores inconvenientes para el estudio de los agentes Novichok es la falta de un acuerdo sobre las estructuras exactas de estas sustancias, debido principalmente a la poca información disponible que hay por aún ser secreto de estado. Las discrepancias son las siguientes:

Nombre	Año I.	Inventor	Forma	Vida útil	Características y comentarios
A-230	1972	Petr Kirpichev	Líquido.	50 años.	La sustancia fue descontinuada en 1975 porque no cumplió los requisitos de punto de congelación.
A-234	1976	Vladimir Uglev	Líquido.	50 años.	De los tres agentes líquidos, este fue el más exitoso por su estabilidad (su punto de congelación es debajo de -20°C) y por su toxicidad (10 veces mayor que el VX).
A-232	1976	Vladimir Uglev	Líquido.	50 años.	Fue descontinuado ya que su punto de congelación es solo de -5°C.
A-242	1980	Petr Kirpichev	Sólido.	Mucho mayor a 50 años.	Este sólido cristalino es mucho más estable que las otras tres sustancias.

Tabla no. 5. Características de las armas unitarias de los agentes Novichok, según Vladimir Uglev. La segunda columna corresponde a los años de su invención (Rozhdestvenskiy, 2018). Esta información fue confirmada por Vil Mirzayanov en la declaración que hizo para el Centro Stimson (Chai *et al.*, 2018).

- En su libro “State Secrets. An insider’s Chronicle of the Russian Chemical Weapons Program”, Mirzayanov afirma que los agentes Novichok son compuestos de fosforoamidatos que cuentan con fragmentos de amidina.
- Por otro lado, Hoenig afirma que estos compuestos pueden contener oximas de formaldehído (Nepovimova y Kuca, 2018; Kloske y Witkiewicz, 2019).
- A la vez, hay un tercer punto de vista: en el 2016 un grupo de químicos iraníes liderado por Hossein recopiló información de espectrometría de masas y realizó la síntesis de compuestos que ellos afirman son “Novichok”, los cuales son guanidinas (Hosseini *et al.*, 2016).

Las estructuras de solamente estos grupos funcionales se muestran en la figura 12.

A partir de estudios realizados se ha encontrado que tanto las amidinas como las guanidinas tienen un efecto reductor en la inactivación de la adrenalina, una hormona que funciona como neurotransmisor con diversas funciones en el torrente sanguíneo (Dawes, 1945). Estos dos grupos funcionales inhiben a las enzimas que degradan a esta aminohormona. De las oximas se hablará con detalle más adelante.

Existen tres versiones de estructuras distintas en función de los grupos funcionales, las cuales se explican a continuación.

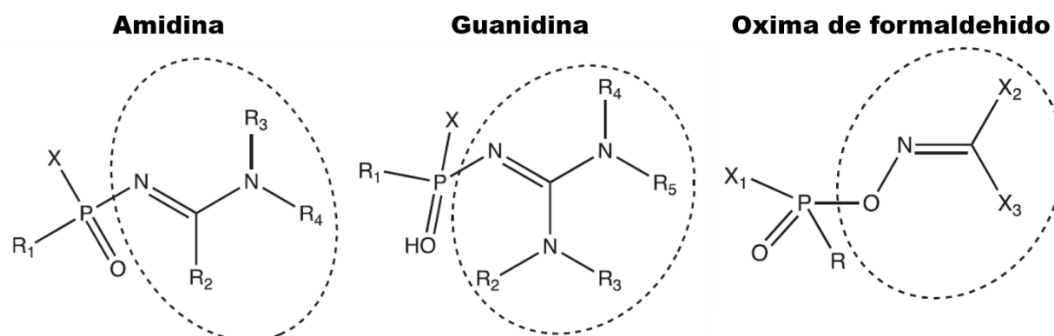


Figura no. 12. Estructura química general para las armas químicas fosforadas. Para amidina (izquierda) y guanidina (centro): X = F o S-alquilo; R₁ = O-alquilo (derivado de fosfato) o alquilo (derivado de fosfonato); R₂, R₃, R₄, R₅ = H, alquilo, fenil, CN. La fórmula general de los derivados organofosforados derivados de oxima de formaldehído (derecha): X₁ = F; X₂ = cualquier halógeno, CF₂NO₂, CN; X₃ = cualquier halógeno, CN; R = O-alquilo (derivado de fosfato) o alquilo (derivado de fosfonato). (Kloske y Witkiewicz, 2018)

3.3.1 Estructuras según Mirzayanov

Vil S. Mirzayanov ha informado acerca de casi todo lo que sabemos sobre Novichoks, y lo ha constatado en sus reportajes y memorias (Chai *et al.*, 2018). Leonid Rink, quien estaba haciendo investigación doctoral con Novichok y fue procesado en 1994 por la venta ilegal de sustancias de esta familia, confirmó indirectamente que las estructuras que describió Mirzayanov eran correctas (Kloske y Witkiewicz, 2019). Las estructuras que afirma este ex científico soviético son amidinas que se aprecian en la figura 13.

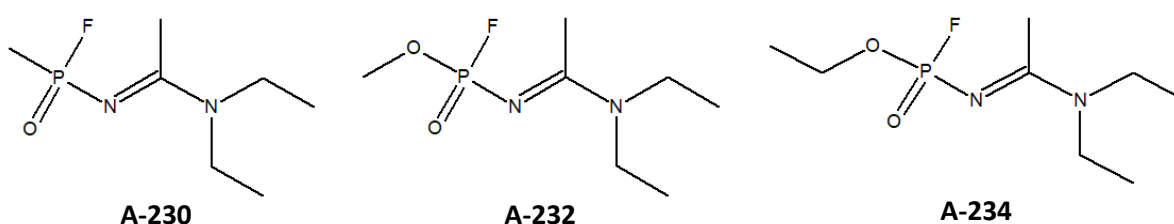


Figura no. 13. Estructuras químicas que afirma Mirzayanov sobre los agentes A-230, A-232 y A-234 (Nepovimova y Kuca, 2018; Kloske y Witkiewicz, 2019).

3.3.2 Estructuras según Hoenig

En su libro “Compendium of Chemical Warfare Agents”, Steven L. Hoenig hace una excelente recopilación de estas armas químicas con la poca información disponible. Este autor establece que las estructuras químicas de las sustancias A-230, A-232 y A-234 son las oximas de formaldehído que se pueden apreciar en la figura 14.

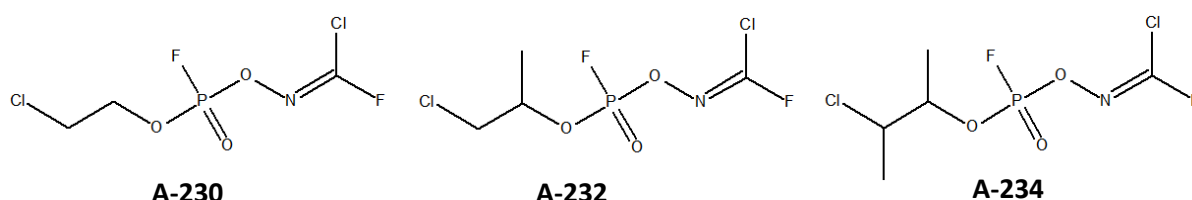


Figura no. 14. Estructuras químicas que asegura Hoenig sobre los agentes A-230, A-232 y A-234 (Hoenig, 2007; Kloske y Witkiewicz, 2019).

Las estructuras que este autor confirma han sido empleadas en reiteradas ocasiones (Chai *et al.*, 2018; Nepovimova y Kuca, 2018; Kloske y Witkiewicz, 2019). Sin embargo, este mismo autor afirma lo siguiente: “Por favor tome en cuenta que mucho de ésto es una suposición educada y que no podría estar totalmente correcto.” (Hoenig, 2007, pp. 79).

3.3.3 Estructuras según el grupo de trabajo de Hossein

Estos químicos iraníes tomaron como punto de partida la clase de compuestos organofosforados de la lista 2.B.04 de la CWC que no tenían estudios de investigación de fragmentación de masas. Su trabajo está centrado en la espectroscopía de masas de estos compuestos. “La disponibilidad de este conocimiento es importante para asegurar que la CWC sea respetada” afirman los autores, ya que será empleada en

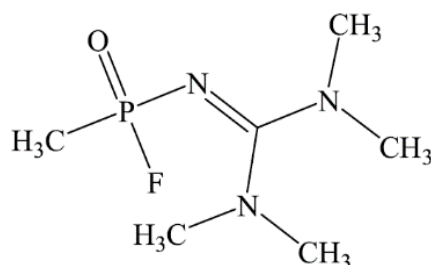


Figura no. 15. Fluoruro O-alquil N-[bis(dimetilamino)metileno]-P-metilfosfonamídico, el compuesto que Hossein afirma que es la base de la familia de los agentes Novichok. Sin embargo, no se especifica cuál es, o qué hay que cambiar para obtener los otros agentes A (Hossein *et al.*, 2016).

el análisis de muestras ambientales para detectar trazas de compuestos peligrosos (Hossein *et al.*, 2016). Su trabajo se basa en el compuesto de la figura 15.

3.4 Posibles rutas de síntesis de agentes Novichok

Debido a que estamos hablando acerca de armas binarias, es un paso obligado para esta investigación reportar cuáles son los precursores involucradas en esta familia de armas. Ya se ha explicado que existen diferentes versiones de la estructura química de los agentes A por las discrepancias que origina la confidencialidad de estas sustancias. Este hecho es importante, ya que para cada versión existe una síntesis diferente.

3.4.1 Síntesis según Mirzayanov

Según lo establece Mirzayanov, la reacción de preparación de A-232 requiere de metil fosforocianidofluoridato con N,N-dietiletanimidamida (este último precursor es un producto de la reacción de dietilamina con acetonitrilo) (Nepovimova y Kuca, 2018). Se puede apreciar esta ruta sintética de manera general, no solo para A-232, en la figura 16.

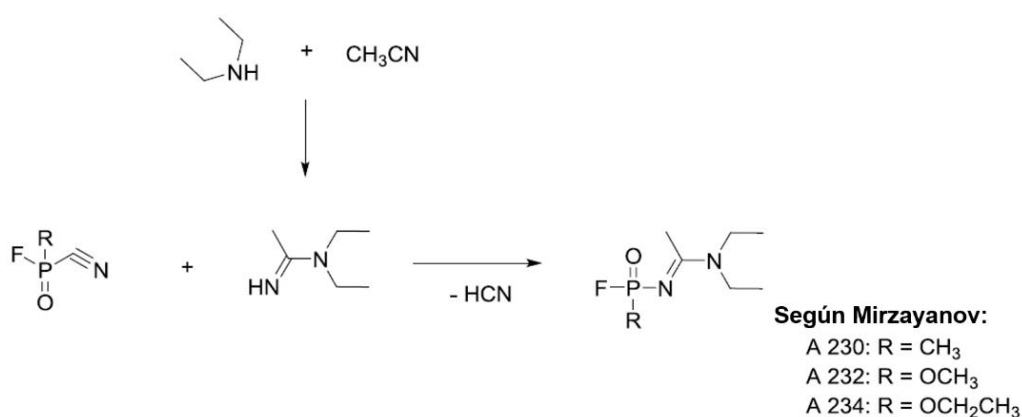


Figura no. 16. Ruta sintética que da como resultado fosforoamidatos descrita por V. Mirzayanov (Nepovimova y Kuca, 2018).

3.4.2 Síntesis según Hoenig

Si los agentes A son oximas fosforiladas y su síntesis involucraría tres pasos:

- i. La reacción de tricloruro de fósforo con el diol apropiado, para la formación de un dioxafosfolano.
- ii. Una subsecuente sustitución nucleofílica del átomo de cloro por el de flúor.

iii. El 2-fluoro-1,3,2-dioxafosfolano estaría listo para reaccionar con dicloro(fluoro)nitrosometano.

La última reacción es un subtipo de la reacción de Michaelis-Arbuzov entre fosfitos trialquilados y haluro de alquilo para formar fosfonatos.

(Es de recalcar que el dicloro(fluoro)nitrosometano es un compuesto con estructura similar a agentes sofocantes, tal como cloropicrina, fluoropicrina o trifluoronitrosometano.)

La estabilidad del intermediario formado es probablemente dependiente de la

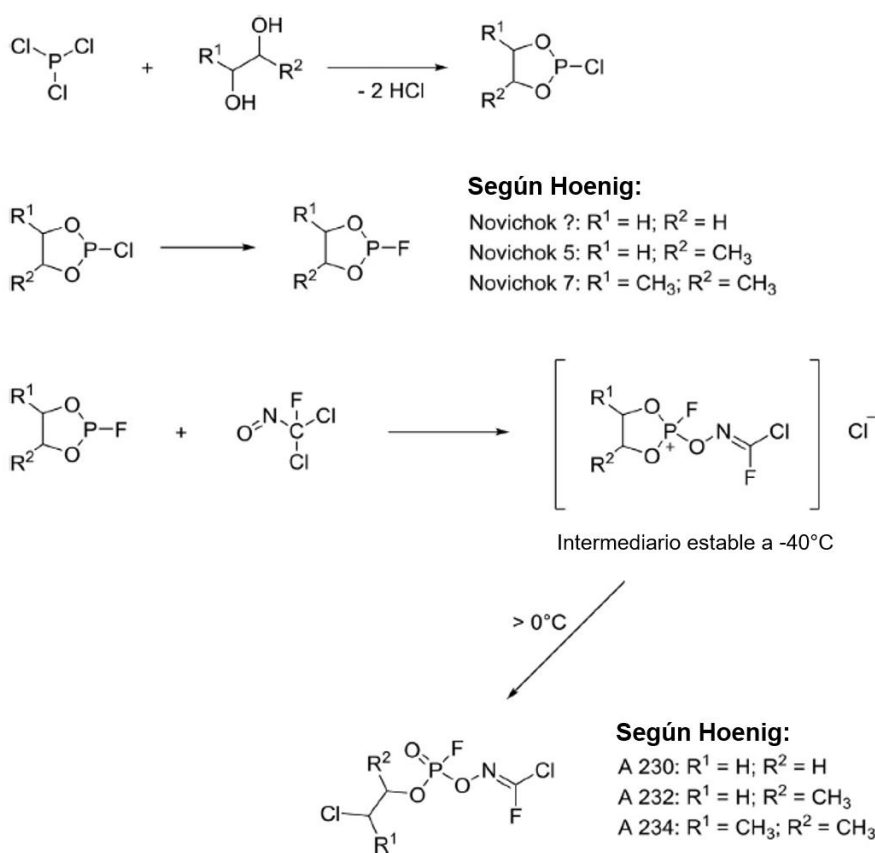


Figura no. 17. Posible método sintético que da como resultado oximas fosforiladas, descrita por S. L. Hoenig (Nepovimova y Kuca, 2018).

temperatura. Por debajo de temperaturas bajo 0°C debe de ser estable, pero, al ser calentado, el ataque nucleofílico por parte del anión cloruro sería facilitado. Esto daría como resultado la apertura del anillo fosfolano. Esta ruta sintética propuesta se puede apreciar en la figura 17.

3.4.3 Síntesis según el equipo de trabajo de Hossein

Esta microsíntesis se puede apreciar en la figura 18 y constó de dos pasos:

- i. N,N,N',N'-tetrametilguanidina (0.60mmol) y trietilamina (0.65mmol) en diclorometano (DCM, 500 μ L) se agregaron lentamente a una solución de difluoruro metilsulfónico (0.40mmol) en DCM (500 μ L), mientras se agitó a una temperatura de 0-5°C. Después de 30min, el precipitado resultante se filtró.
- ii. Posteriormente, a este precipitado se le agregó hidruro de sodio lavado previamente con hexano, el cual se manejó en una solución de DCM (500mL) y agitándose a 0-5°C. La solución del alcohol apropiado se agregó lentamente y la solución se agitó a 0-5°C durante 30min.

Los autores de este estudio describieron de manera detallada la síntesis de estos compuestos tóxicos. Las cantidades que se manejan son muy pequeñas por el tipo

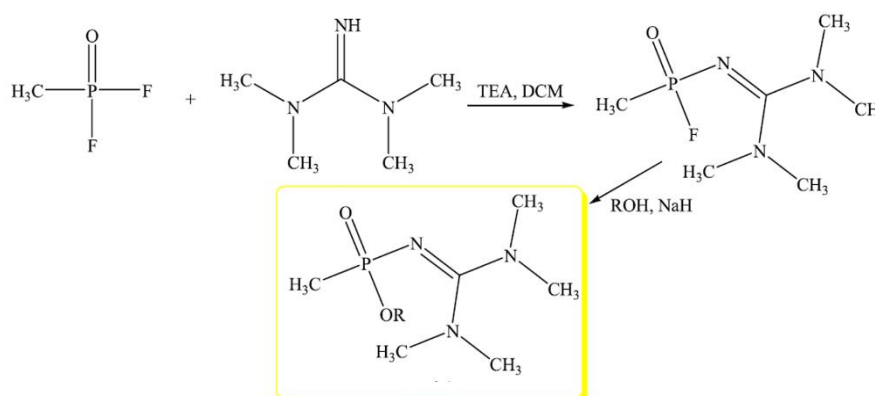


Figura no. 18. Método general de síntesis de agentes A. Los derivados dependen del alcohol empleado, y esta variación en la estructura final se representa con el grupo funcional OR. (Hossein *et al.*, 2016).

de trabajo riesgoso involucrado, y en todo momento respetaron los lineamientos de la CWC. A pesar de ser pequeñas las cantidades, la toxicidad extrema de estos compuestos hizo que la separación y purificación se volviera extremadamente difícil. Este proceso de downstream se llevó a cabo con una campana de gases eficiente y con un sistema de filtración de carbón activado (Hossein *et al.*, 2016).

3.5 Modo de acción de los agentes Novichok

El modo de acción de los Novichok es la inhibición irreversible de la AChE, así como sucede con el resto de los agentes nerviosos. Bajo condiciones fisiológicas, el trío Ser-His-Glu, localizado en el sitio activo de la AChE, hidroliza a la ACh, reduciendo su concentración neuronal en las uniones colinérgicas sinápticas y neuromusculares.

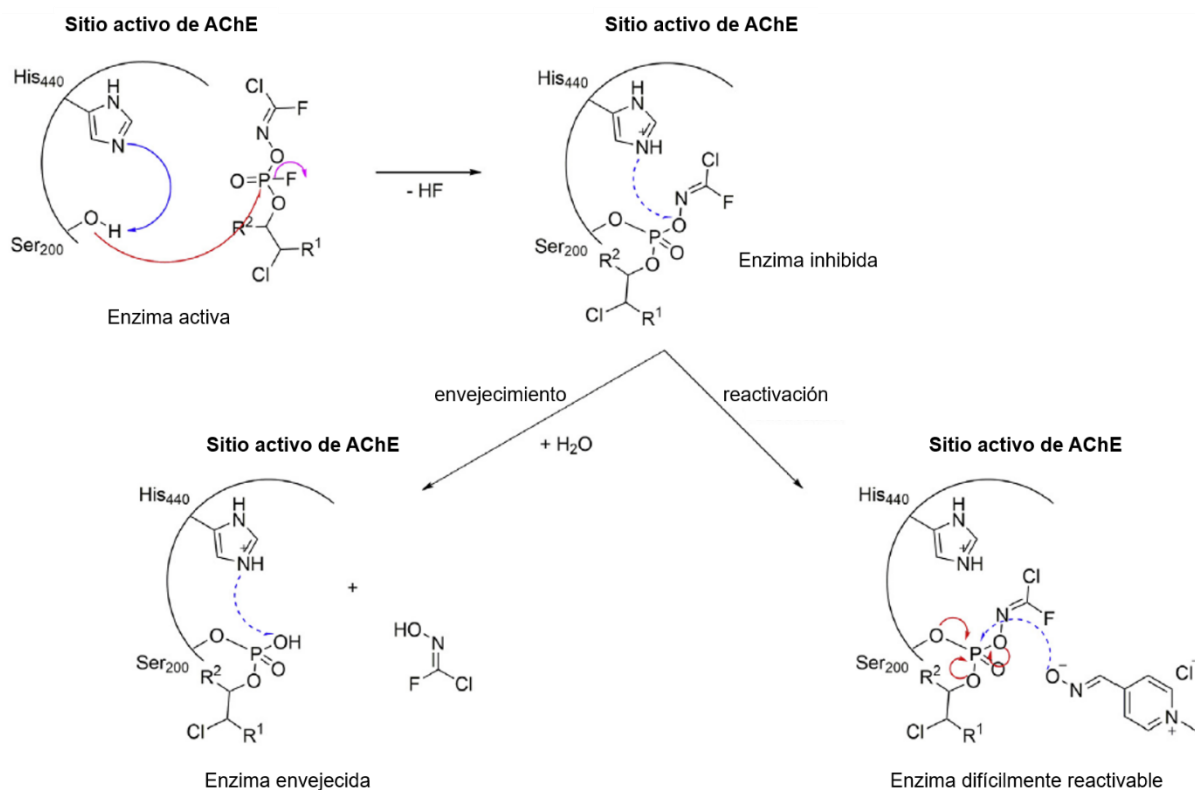


Figura no. 19. Mecanismo de la inhibición de AChE por un agente A, basado en la estructura propuesta por Hoenig (Nepovimova y Kuca, 2018).

Una vez que un agente Novichok alcanza el sitio activo de la enzima, el ataque nucleofílico del átomo de fósforo en el grupo hidroxilo de la serina se lleva a cabo. Este ataque es acompañado por una salida simultánea del ion fluoruro y la fosforilación de la enzima. Debido a la formación del enlace covalente entre el átomo de fósforo del agente nervioso y la serina de la AChE, la hidrólisis espontánea de la enzima fosforilada es extremadamente lenta, tardando de horas a días.

Posteriormente viene una hidrólisis rápida del enlace =N-O- en el complejo "Novichok-AChE", en lo que se denomina envejecimiento, donde el oxanión fosfórico forma un puente salino (interacciones iónicas de regiones de proteínas que no se encuentran solvatadas, las cuales dan estabilidad a la conformación proteíca) con la histidina protonada que estabiliza fuertemente al conjugado. Una vez que ocurre el

envejecimiento, la enzima es inactivada permanentemente y no hay terapia por ataque nucleofílico que pueda recuperar su actividad. Según la literatura, el tiempo medio de envejecimiento del A-230 es similar al del somán (ver tabla 6), por lo que en pocos minutos después de la exposición se lleva a cabo la inactivación irreversible de AChE (Nepovimova y Kuca, 2018).

3.6 Efectos en el cuerpo por envenenamiento con agentes Novichok

La toxicidad aguda de estos agentes se debe a la inactivación por unión irreversible de forma rápida de la AChE, lo cual lleva a una acumulación de niveles tóxicos de acetilcolina.

La acumulación tóxica de ACh a nivel sinapsis (sitio de transmisión de impulsos eléctricos nerviosos entre dos nervios, o entre un nervio y una glándula o un músculo) inicialmente estimula y posteriormente paraliza la transmisión colinérgica sináptica (proceso donde se usa la molécula de ACh como neurotransmisor). Esta sinapsis colinérgica se lleva a cabo en el sistema nervioso central, en la terminación de nervios somáticos, en la sinapsis ganglionar de nervios autónomos, en terminaciones de nervios parasimpáticos y en algunas terminaciones de nervios simpáticos.

	A-232	A-234
LC _{t50} (mg·min/m ³)	6 - 10	7
LD ₅₀ administración percutánea (mg/persona)	1 - 2	5

Tabla no. 6. Parámetros toxicológicos de algunos agentes Novichok (Nepovimova y Kuca, 2018).

Los agentes nerviosos, incluyendo los Novichok, también se unen a otras esterasas y a otros receptores colinérgicos (un receptor es una proteína que recibe señales químicas para una célula) además de la AChE. Dichas enzimas hidrolizan ésteres en ácidos y alcoholes. La inactivación de esterasas neurotóxicas puede dar como resultados efectos neuropáticos periféricos a largo plazo (Sidell y Borak, 1992).

La ACh puede funcionar como neurotransmisor excitatorio en los receptores nicotínicos, mientras que resulta inhibitorio para los receptores muscarínicos (Sanabria-Castro *et al.*, 2017). En 1914 Sir Henry Dale clasificó en dos tipos a los receptores de acetilcolina al evaluar sus efectos farmacológicos como “muscarínicos” o “nicotínicos”, según fueran activados por dichos alcaloides.

Es importante mencionar que la mayoría de los experimentos llevados a cabo para conocer la toxicidad de los agentes nerviosos han sido llevados a cabo en modelos animales. La diferencia de sensibilidad entre especies se debe a la existencia de enzimas endógenas que pueden tener actividades degradatorias de los agentes nerviosos (Munro *et al.*, 1994). Más adelante se hablará más al respecto de estos mecanismos naturales de protección.

3.6.1 Sintomatología

Los síntomas del toxindrome colinérgico producido por efecto de los agentes nerviosos, incluyendo a los agentes Novichok, pueden ser divididos en grupos (Sidell y Borak, 1992; Nepovimova y Kuca, 2018), según los efectos que corresponden a los receptores que afectan:

Efectos muscarínicos:

- Miosis (constricción excesiva de la pupila del ojo)
- Hipersecreción por parte de las glándulas salivales, sudoríparas, lagrimales y bronquiales
 - Diaforesis (sudoración excesiva)
 - Salivación
 - Lagrimeo
 - Producción excesiva de esputo (flemas)
- Broncoconstricción (reducción del diámetro bronquial por el estrechamiento de la musculatura lisa)
- Náusea
- Vómito
- Diarrea
- Cólicos
- Palidez
- Incontinencia urinaria y fecal
- Bradicardia (frecuencia cardíaca lenta)

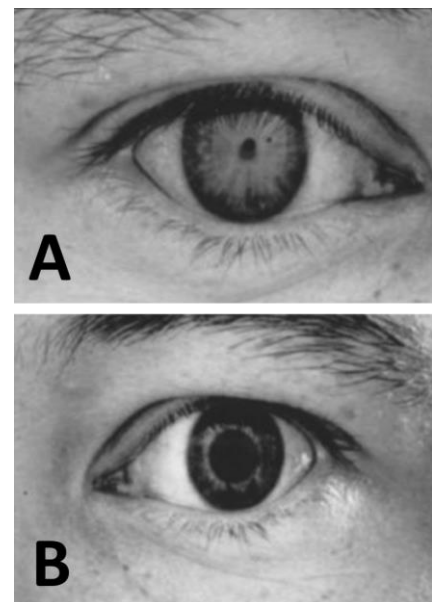


Figura no. 20. El ojo A ha desarrollado miosis, en contraste con el ojo B que está normal. Esta constricción de pupila conlleva fotofobia, dolor de cabeza y dolor ocular por cambios de luz (Timperley *et al.*, 2015).

Efectos nicotínicos:

- Fasciculaciones (pequeñas contracciones musculares involuntarias)
- Espasmos musculares (calambres)
- Parálisis flácida (debilidad extrema y ausencia total de reflejos)
- Taquicardia
- Hipertensión

Se ha reportado que los agentes nerviosos provocan estimulación de la médula adrenal, generando una alteración de los niveles hormonales, especialmente de epinefrina. Esta afectación produce efectos adicionales de taquicardia e hipertensión en los pacientes que han sufrido de exposición aguda (Sidell y Borak, 1992).

Asimismo, los efectos de la concentración mayor a la fisiológica de ACh tiene repercusiones en el sistema nervioso. Estos se presentan a continuación:

Efectos del sistema nervioso central:

- Irritabilidad
- Nerviosismo
- Malestar general
- Vértigo
- Fatiga
- Letargo
- Cefalea (jaqueca) severa
- Desórdenes de balance y de habla
- Deficiencia mental
- Depresión
- Ataxia (descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo)
- Convulsiones
- Coma
- *Status epilepticus* (crisis epiléptica única o repetida que persiste por un tiempo suficiente para producir daño neurológico)
- Depresión respiratoria (respiración lenta e ineficaz)

Hay evidencia que indica que los agentes nerviosos en dosis cercanas a la letal afectan los mecanismos de receptores no colinérgicos en el sistema nervioso central (SNC). Los efectos antagonísticos resultantes en los sistemas de ácido γ -aminobutírico (GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC que reduce la excitabilidad neuronal) podrían explicar la actividad convulsiva después del envenenamiento organofosforado (Sidell y Borak, 1992).

La exposición aguda a los agentes nerviosos altera los niveles cerebrales de AMP cíclico y GMP cíclico (nucleótidos cíclicos que funcionan como segundos mensajeros, los cuales son liberados después de que una hormona se une a su receptor correspondiente) como resultado de efectos inhibitorios en los sistemas de adenil ciclasa y fosfodiesterasa, que son las enzimas que catalizan respectivamente a los dos nucleótidos. La reducción de los niveles de estos dos segundos mensajeros tiene efectos negativos en el potencial de acción y la supervivencia de neuronas cerebrales, así como de la memoria a largo plazo y el aprendizaje. Asimismo, puede propiciar el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos y tumores cerebrales (Munguia *et al.*, 2009).

Algunos síntomas sutiles del sistema nervioso central pueden continuar por semanas después de la exposición al agente nervioso, pero una recuperación completa usualmente ocurre a menos que una anoxia severa haya causado daño cerebral residual. Varios efectos psicológicos, tal como depresión, fatiga, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, y deficiencia de memoria han sido reportados tiempo después de la recuperación (Sidell y Borak, 1992).

Efectos del sistema nervioso periférico:

- Neuropatía periférica retardada (condición que afecta a los nervios que transmiten la información del cerebro y la médula espinal)

Los efectos neuropáticos periféricos retardados son ocasionados por la inactivación de esterasas neurotóxicas por parte de los agentes nerviosos. Se ha reportado que esta neurotoxicidad, conocida por el nombre de OPIDN (“Organophosphate-Induced Delayed Neurotoxicity”, o “Neurotoxicidad Retardada Inducida por Organofosforados” en español), genera un desgaste de los axones (fibras nerviosas que transmiten impulsos eléctricos) de la médula espinal, lo que propicia una condición neurológica

progresiva que provoca debilidad, ataxia (falla en la coordinación muscular), parálisis de las extremidades y neurodegeneración en ciertas partes del cerebro (Callaghan, 2003).

Se ha mencionado en reportes no autorizados que los síntomas de intoxicación por agentes nerviosos son virtualmente incurables. Esta afirmación puede ser apoyada con el ya mencionado “síndrome de la Guerra del Golfo”. Igualmente, se ha mencionado que los agentes nerviosos pueden ser carcinogénicos. También se ha reportado que la intoxicación por agentes nerviosos genera susceptibilidad a enfermedades infecciosas, de hígado, de médula ósea y daño ocular a largo plazo (Kloske y Witkiewicz, 2019). Por otro lado, no parece que tengan efectos sobre la función reproductiva, por lo que se descarta que sean teratogénicos (sustancia capaz de provocar un defecto congénito durante el periodo de gestación) (Munro *et al.*, 1994).

Como ya se mencionó anteriormente, la muerte por exposición a cualquier agentes nerviosos se debe a una falla respiratoria resultante de una depresión del centro respiratorio, parálisis de músculos respiratorios, y obstrucción causada por broncoespasmos y broncorrea (secreciones bronquiales excesivas de flemas) (Sidell y Borak, 1992; Munro *et al.*, 1994; Nepovimova y Kuca, 2018; Chai *et al.*, 2018).

3.6.2 Exposición por diferentes vías

Debido a que estos compuestos son incoloros, inodoros, no tienen sabor y no son irritantes, su ingesta al cuerpo puede no ser percibida por cualquier individuo hasta que aparecen los síntomas (Munro *et al.*, 1994).

Los efectos iniciales y su tiempo de arranque varían dependiendo de la ruta de exposición cuando la dosis va de pequeña a moderada. Por otro lado, cuando la dosis es grande, los efectos son similares sin importar la ruta de exposición, aunque el tiempo de arranque varía según el agente que se use. Los agentes Novichok, al igual que los agentes V y el somán, actúan rápidamente.

La exposición a pequeñas concentraciones de vapor puede afectar solamente a la conjuntiva del ojo, la piel y las vías respiratorias. Miosis, trastornos visuales (como visión borrosa), rinorrea (nariz escurriente), y/o algún grado de disnea (dificultad para

respirar por falta de aire) se desarrollan de entre algunos segundos a algunos minutos. La severidad de la disnea depende de la dosis suministrada. Usualmente, estos efectos no progresan significativamente una vez que el paciente ha sido retirado y aislado de la fuente de contaminación.

El arranque de síntomas cuando ha habido exposición a grandes concentraciones de vapor es muy rápido, y las víctimas pueden perder la consciencia entre uno y dos minutos después de la exposición.

Se menciona la exposición a los vapores para tener un registro completo ante cualquier emergencia, ya que los síntomas son similares para todos los agentes nerviosos. Sin embargo, la probabilidad de ser expuesto por gases es muy baja debido a la baja volatilidad de los agentes Novichok.

En forma de líquido, puede ser absorbidos a través de la piel, conjuntiva, y el tracto gastrointestinal superior. Después de la exposición a agentes nerviosos en forma líquida, se puede presentar un cuadro asintomático que varía entre 30 minutos a 18 horas antes de dar inicio a los síntomas de envenenamiento. Se ha descrito que inicialmente se presenta sudoración en el sitio de contaminación de la aplicación de estos agentes en líquido. El arranque en conjunto de los síntomas descritos anteriormente es repentino. Las víctimas a veces reportan sentirse mal segundos antes de perder la consciencia.

El nivel de toxicidad por absorción percutánea (que pasa a través de la piel) varía dependiendo del sitio del cuerpo expuesto y la temperatura del medio ambiente. En un experimento, las dosis de VX necesaria para causar el 70% de inhibición de la AChE cuando fue aplicado en áreas equitativas del cachete, frente, abdomen y la palma de la mano fue de 0.0051, 0.0112, 0.0318 y 0.04 mg/kg, respectivamente (Munro *et al.*, 1994). En otro experimento, la absorción se incrementó marcadamente cuando la temperatura subió de 18 a 46°C (Sidell y Borak, 1992).

3.7 Descontaminación de agentes Novichok

La primera regla para el manejo de urgencias químicas relacionadas con cualquier agente nervioso es que el personal de emergencias debe protegerse de la exposición secundaria resultante del contacto con los heridos o el medio ambiente. Esto se puede

lograr tanto con el uso de equipo de protección personal apropiado, como por la descontaminación del paciente y de la escena (Sidell y Borak, 1992). La descontaminación debe llevarse a cabo en la primera oportunidad posible, y debe ser de manera minuciosa.

3.7.1 Vestimenta de protección

El personal de emergencia que se encargue de la limpieza y auxilio debe portar como mínimo un traje NBQ (ver figura 21), una máscara de protección que contenga un filtro de carbono o un ERA (equipo de respiración autónoma, esta opción es la más recomendable para las personas que van a intervenir primero en la escena contaminada) y guantes gruesos de caucho de butilo para evitar el contacto directo de los agentes nerviosos con la piel hasta que la descontaminación sea realizada exitosamente.

La piel es la primera línea de defensa contra cualquier arma química. Los guantes son extremadamente importantes porque protegen las manos, la parte del cuerpo que puede quedar más expuesta a estos agentes cuando hay manipulación de los pacientes y la escena. En general, el caucho de butilo es impermeable por más tiempo que el nitrilo. En un experimento llevado a cabo por el ejército de EE.UU. se demostró que un guante de nitrilo de 4mil (0.1mm) duró 53 minutos antes de presentar exposición interna a sarín, mientras que uno de caucho de butilo de 30mil (0.76mm) duró 1440 minutos. Lo recomendable es usar los guantes más gruesos posibles, sin embargo, esto puede disminuir la destreza manual. Por lo tanto, se recomienda que el grosor de los guantes empleados sea de 14mil (0.35mm). Para garantizar la máxima



Figura no. 21. Colocación del traje NBQ, con cintas velcro para asegurar el cierre hermético con el cuerpo(superior). La máscara M-6-87 cuenta con un cartucho de carbón activado y un filtro mecánico (medio). Colocación de guantes exteriores de goma especial (inferior). Recuperado de <https://manualzz.com/doc/5571531/manual-nbq>

protección, se recomienda usar una combinación de guantes de nitrilo y encima los de caucho de butilo, misma que se debe cambiar esta combinación cada 360 minutos (CHEMM, 2017a).

3.7.2 Limpieza y descomposición

Si bien en el caso Skripal se colocó piso nuevo y tierra en varios lugares para mantener tranquila a la población (Stoye, 2018), la mayoría de la descontaminación se realizó por medio de métodos químicos.

La mayoría de los agentes nerviosos se descompone lentamente en agua, pero al elevar el pH con una solución descontaminante se puede acelerar la hidrólisis. Se pueden emplear soluciones básicas de NaOH, Na₂CO₃ o NaClO para llevar a cabo la descontaminación de la escena. Según Andrea Sella, “La descontaminación [de la escena] no es particularmente difícil porque la hidrólisis alcalina es muy efectiva. La operación de limpieza involucra soluciones básicas caseras, y solo tallar las superficies hasta que queden limpias”. Para muchos agentes nerviosos, la hidrólisis alcalina convierte a estas sustancias en fosfatos y productos secundarios de menor importancia (Stoye, 2018). En el caso de los agentes Novichok, su hidrólisis produce ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, cianuro de hidrógeno y oximas que también pueden producir efectos colinérgicos, aunque en menor grado de intensidad. Es importante evitar el uso de CaClO₂ para este fin, ya que se ha reportado que este compuesto puede hidrolizar a los agentes nerviosos en metabolitos tóxicos (Chai *et al.*, 2018).

Robert Chilcott, profesor de toxicología de la Universidad de Herthfordshire, afirma que cualquier agente Novichok se degradará con el tiempo si se encuentra en la intemperie. “Tienes los efectos del clima – los efectos de bacterias, la luz del sol y, normalmente, dilución [de la lluvia]. Si ves al [agente nervioso] VX, su vida media en el medio ambiente es de entre tres y cinco días” (Stoye, 2018). Asimismo, las declaraciones de Mirzayanov son útiles para entender cómo el proceso de descontaminación que se llevó a cabo por la interacción con el medio ambiente cambió el destino de los Skripal:

Solo un ‘tonto’ escogería usar estas armas para cometer un asesinato en Inglaterra con su cien por ciento de humedad. Lo más probable es que los

Skripal fueron salvador por el clima británico y su interacción con la manija contaminada de la puerta.

(Carroll, 2018)

No obstante, se realizó un estudio que evaluaba la persistencia de VX en el suelo después de explosiones de cartuchos contenedores de este agente nervioso. A 46 días después de la exposición, el pasto contaminado fue dado como alimento a conejillos de indias. Este pasto resultó matar a 4 de 10 cuyos (Munro *et al.*, 1994). Por lo tanto, se debe de confiar más en la descontaminación artificial que en la que ocurra naturalmente en el medio, puesto que hay muchos factores que influyen para que ocurra por medio de factores climáticos.

La ropa expuesta a agentes G puede emitir vapores atrapados en la tela hasta por 30min. Para los agentes V y Novichok los vapores no son tan significantes. Pero, tanto la ropa como la joyería contaminada debe ser removida, ya que en estos objetos porosos se puede acumular algún líquido de estas sustancias. La piel debajo de esta debe ser también descontaminada.

La descontaminación inmediata de la piel puede aumentar las probabilidades de supervivencia y prevenir la progresión de efectos dañinos asociadas de la intoxicación. Para este fin se puede emplear una solución de hipoclorito de sodio al 5.0%v/v o jabón alcalino, pero lo más recomendable es usar emplea loción descontaminante reactivadora de piel (RSDL). Si no se cuenta con ninguna de estas opciones, una abundante cantidad de agua puede usarse, sin tallar



Figura no. 22. Instrucciones del fabricante para el uso de RSDL. 1) Identificar la posible contaminación. 2) Abrir el paquete con la esponja aplicadora rápidamente. 3) Limpiar el área afectada. 4) Lavar con agua cuando las condiciones lo permitan. Recuperado de RDSL (s.f.).

durante el proceso; el agua diluirá y lavará físicamente al agente, pero no lo hidrolizará totalmente.

La solución de RSDL contiene Dekon 139 y una pequeña cantidad de 2,3-butadiona monooxima (DAM) disuelto en una mezcla de polietilenglicol monometil eter (MPEG) y agua. La mezcla de los disolventes con DAM promueve la descontaminación por medio de la desorción y secuestro del agente organofosforado, mientras que el Dekon 139 reacciona con éste y lo neutraliza rápidamente. La neutralización completa queda completa en dos minutos. Se ha demostrado en experimentos que la aplicación de RSDL 15 minutos después de la exposición a VR aumentó la probabilidad de supervivencia al 100%, mientras que a los 30 minutos caía al 50%. Por otro lado, la probabilidad de supervivencia fue de 50% cuando se aplicó RSDL en animales 4 minutos después de una exposición de 5x la LD₅₀ de somán (CHEMM, 2017b).

Se debe tener mucho cuidado de lavar correctamente debajo de las uñas, las áreas intertriginosas (que se ubican entre dos áreas de piel que pueden tocarse o frotarse juntas) y el cabello, siempre de manera minuciosa. Si hubo exposición en los ojos, también se deben lavar, aunque de preferencia con solución salina normal (suero fisiológico, que contiene NaCl al 0.9%).

3.8 Tratamiento de intoxicación por agentes Novichok

La terapia general para la intoxicación por cualquier agente nervioso, sin importar el grupo al que pertenezca, incluye métodos farmacológicos y no farmacológicos.

3.8.1 Procedimiento no farmacológico

En los métodos no farmacológicos, se incluye la administración de oxígeno, la resucitación y la descontaminación. La descontaminación es el primer paso obligado. En la sección anterior ya se discutió a detalle este procedimiento.

El objetivo de los primeros auxilios es restaurar o mantener las funciones corporales vitales. El protocolo de soporte vital avanzado debe ser llevado a cabo con todas las víctimas que presenten algún deterioro de las funciones respiratorias. La administración de O₂ y/o la ventilación asistida debe ser llevada a cabo lo más pronto posible con cualquier aflicción respiratoria. Para pacientes inconscientes, se debe

seguir la técnica de “ABC” de resucitación (Air, Breathing, and Circulation, o Aire, Respiración y Circulación en español, respectivamente) con la ayuda de un desfibrilador portátil. En un envenenamiento severo con un paciente apnéico e inconsciente, la entubación endotraqueal con ventilación asistida debe ser llevada a cabo lo más pronto posible. Una succión de aire puede ser necesaria para cuando se presenten secreciones bronquiales abundantes (Sidell y Borak, 1992).

Si no hay otra opción para la ventilación, se puede usar un procedimiento estándar de respiración de boca a boca con extrema precaución. Se estima que menos del 10% del sarín inhalado es expirado, por ende, el aire expulsado por el paciente intoxicado presenta un riesgo muy bajo para el personal de primeros auxilios (Timperley *et al.*, 2019).

3.8.2 Procedimiento farmacológico

Una vez que se ha asegurado el tratamiento no farmacológico a los pacientes y se aseguran las funciones vitales básicas, se continúa con a cabo el tratamiento farmacológico.



Figura no. 23. Kit MARK I “Nerve Agent Antidote Kit” (Kit de Antídoto de Agentes Nerviosos) con autoinyectores de 1) atropina; y 2) pralidoxima. Se deben inyectar en el cuadrante superior externo de los glúteos o en el muslo (Newmark *et al.*, 2018).

Si se cuenta con kits de emergencia ante el envenenamiento a agentes nerviosos, se debe suministrar MARK I “Nerve Agent Antidote Kit”, un autoinyector que contiene atropina (2mg) y 2-PAM (600mg). Los autoinyectores funcionan más rápido que las inyecciones normales, ya que estos funcionan como espray dentro del músculo, y los fármacos se liberan más rápidamente (Timperley *et al.*, 2019). Este kit se emplea con las siguientes dosis, y con repeticiones cada 10-15min según se requiera:

- 1 solo kit: miosis y rinorrea severa
- 2 kits al mismo tiempo: aflicción severa respiratoria

- 3 kits al mismo tiempo: dificultades severas para respirar, apnea, convulsiones y pérdida de conocimiento

Un hecho es que no en todos lados se cuenta con estos kits de grado militar, especialmente para atender a la población civil, por lo que a continuación se incluye el tratamiento farmacológico hospitalario que es parte del procedimiento estándar de EE.UU. (el tratamiento a seguir varía entre países, sobre todo ante la elección de reactivador de AChE). Durante la discusión de cada droga se profundizará en el funcionamiento de los fármacos empleados:

1) Aplicación de una droga anticolinérgica.

La atropina compite contra los agentes nerviosos por el mismo receptor colinérgico. Cuando se introduce este antídoto, la acetilcolina es alejada y el músculo se puede relajar (Simmons, 2018). La atropina combate los efectos muscarínicos y algunos efectos del sistema nervioso central producidos por el agente nervioso, pero no tiene efecto sobre la debilidad musculo-esquelética o algún fallo respiratorio; tampoco tiene efecto sobre la pérdida del conocimiento.

La dosis mínima inicial en adultos es 2mg IM (intramuscular) o IV (intravenosa). En niños, las dosis varían de 0.02 a 0.08mg/kg según el grado de toxicidad. Para pacientes adultos severamente intoxicados la dosis indicada es de 6mg, pero la atropina no puede ser suministrada IV a pacientes hipóxicos. Si el paciente es hipotensivo, la atropina puede ser suministrada mediante un tubo endotraqueal para una absorción más rápida a través de los vasos sanguíneos peribronquiales. La atropina debe ser repetida cada 5-10min hasta que las secreciones sean mínimas, la piel esté seca y la ventilación pulmonar sea adecuada, ya sea asistida o espontánea. Sin embargo, se debe cuidar al paciente de los daños producidos por hipertermia, un efecto secundario de la atropina por efecto de la inhibición en la producción de sudor. Adicionalmente, si se suministra atropina en personas anóxicas, se corre el riesgo de inducir una fibrilación ventricular (problema de las cámaras inferiores del corazón que ocasiona un ritmo cardiaco elevado con arritmias) (Sidell y Borak, 1992; Timperley *et al.*, 2019)

Es necesario continuar la atropinización por al menos 24h. Pero, para las primeras horas después del envenenamiento la dosis total de atropina no puede sobrepasar

los 20mg. Asimismo, no es necesario que esta droga sea suministrada rutinariamente, aunque puede ser necesaria en caso de recaídas menores.

2) Administración de un agente anticonvulsivo.

Se deberá de administrar diazepam en las siguientes dosis: 5-10mg IV cada 3-5min en adultos y 0.24-0.4mg/kg IV cada 2-3min en niños. Cuando hay convulsiones severas, se puede dar una dosis de hasta 40mg. Hay evidencia de estudios con animales que el uso rutinario de este fármaco en envenenamiento con agentes nerviosos reduce la severidad de las convulsiones y también el daño cerebral morfológico. Por esta razón, las autoridades médicas militares recomiendan el uso rutinario de diazepam (10mg IM por dosis) para todas las víctimas por envenenamiento de agentes nerviosos, sea cual sea su estado (Sidell y Borak, 1992).

Lorazepam y midazolam también son efectivos en este tratamiento. Este último fármaco es más potente que diazepam, y puede usarse en casos de extrema urgencia debido a que reacciona más rápidamente en el cuerpo (Timperley *et al.*, 2019).

Es importante recalcar que cuando se ha suministrado una sobredosis, sea cual sea la benzodiazepina usada, puede haber un deterioro en la depresión respiratoria causada por los agentes nerviosos.

3) Uso de agentes reactivadores de AChE.

Los primeros dos pasos forman parte de la terapia sintomática, enfocándose exclusivamente en la supervivencia del paciente. Este paso ahora corresponde a la terapia específica, con el objetivo de atacar a la molécula que inhibe a la AChE.

Las oximas de piridinio son útiles para la reactivación de la AChE fosforilada a través de un ataque nucleofílico hacia el anión oximato en el grupo donde se encuentra el P (ver figura 19). Un corte en la unión de P-Ser libera a la oxima fosforilada, por lo que esta disociación regenera a la AChE en su forma activa.

La pralidoxima (2-PAM), la obidoxima y el cloruro de asoxima (HI-6) son los fármacos de la familia de las aldoximas piridiniadas (oximas cuaternarias) más empleados que permiten reactivar la acetilcolinesterasa al revertir la fosforilación de la

acetilcolinesterasa, a menos de que haya mucho envejecimiento. Sus efectos son visibles en órganos con receptores nicotínicos.

El fármaco preferencial que se emplea en EE.UU. para envenenamiento con cualquier agente nervioso es 2-PAM. Este tratamiento consiste en una dosis mínima inicial en adultos de 1-2g IV en un lapso de 20-30 minutos. En niños, las dosis varían de 15-25mg/kg, suministradas de forma lenta. (Sidell y Borak, 1992). Hay que tomar en cuenta que una sobredosis puede resultar en efectos tóxicos por la inhibición directa de AChE por parte de las oximas (Cadieux *et al.*, 2016), por lo que se recomienda no sobrepasar la administración de 2g por hora, o de lo contrario se presentarán efectos de taquicardia, náusea, vómito y problemas visuales.

Sin embargo, ya se platicó anteriormente que las oximas cuaternarias podrían tener poca efectividad contra el envenenamiento ante el somán, agentes V y Novichok, puesto que el proceso de envejecimiento se lleva a cabo de manera rápida con estos agentes en particular (Nepovimova y Kuca, 2018). El intermediario formado entre el sitio activo de la AChE y estos agentes genera una carga parcial positiva ya debilitada en el átomo de P, lo cual dificulta el ataque nucleofílico por parte de los reactivadores (ver figura 19).

Otro problema que presentan las oximas cuaternarias es que debido a su carga positiva permanente en la parte del piridinio no pueden cruzar la barrera sanguínea del cerebro, por lo que los fármacos de la terapia habitual no son efectivos para reactivación de la AChE que afecta directamente a receptores del sistema nervioso central.

A pesar de los esfuerzos que se han llevado a cabo durante los últimos 60 años, ningún método práctico y completamente funcional para la reactivación del complejo envejecido de AChE-agente nervioso ha sido encontrado. Se incluyó la información detallada de este tratamiento solamente con la finalidad de presentar el esquema completo de terapia estándar ante cualquier emergencia por envenenamiento por agentes nerviosos.

Como ya se ha mencionado, el envejecimiento de los agentes Novichok es un proceso muy rápido. Por lo tanto, y con mayor razón, esta terapia reactivadora de AChE no es recomendable para este caso. La única solución es recibir soporte vital con equipo

especializado hasta que el cuerpo pueda generar nuevos receptores de ACh y recicle los viejos. Este proceso puede tardar semanas. En el comunicado oficial del Hospital de Salisbury se mencionó que “tratar a personas que están agudamente mal, habiendo sido envenenadas por agentes nerviosos, requiere su estabilización, y mantenerlos vivos hasta que sus cuerpos sean capaces de producir más enzimas [AChE] para reemplazar aquellas que han sido envenenadas” (Al Jazeera, 18 de mayo de 2018). Así fue como sucedió con los Skripal en el atentado de homicidio que sufrieron.

Por otro lado, se cuenta con un pretratamiento en caso de que se sepa con anticipación que habrá una exposición a agentes nerviosos. Este pretatamiento puede volver más efectiva la terapia específica. No obstante, este caso es poco probable hablando en términos prácticos debido a que casi ninguna de las personas envenenadas con agentes nerviosos saben que serán expuestos. Quizás esta terapia le sea útil a las personas que brindarán servicios de emergencia.

0) Pretratamiento con carbamatos.

Se pueden usar carbamatos como tratamiento pre-exposición en contra de agentes nerviosos debido a su capacidad para carbamoilar (generar un grupo funcional carbámico) la AChE, previniendo que el agente nervioso se una a la enzima. Los conjugados de AChE-carbamoil se descomponen rápidamente, contrario a los conjugados de agente nervioso-AChE. Cuando los carbamatos se usan como pretratamiento, la carbamoilación de alrededor de 30% de AChE en el cuerpo humano puede prevenir la fosforilación de esta fracción de AChE. Entonces, después de la descarbamoilación la AChE se libera, restaurando la función normal de esta fracción de enzimas en el cuerpo y el correcto funcionamiento de los procesos sinápticos.

El carbamato más usual es la piridostigmina. Este fármaco se emplea en dosis de 30mg cada 8h. En conjunto con la terapia post-exposición, una buena protección ante un envenenamiento letal se puede obtener dentro de las 2 horas de la primera dosis, pero no es óptima sino hasta después de la tercera dosis. Este pretratamiento debe ser detenido una vez que se hayan observado síntomas de envenenamiento por agentes nerviosos, o que la terapia específica haya empezado.

Una sobredosis puede ocasionar un envenenamiento por carbamatos. Este efecto es similar a la intoxicación por agentes nerviosos debido a que se inactiva la AChE del cuerpo, y sus efectos incluyen diarrea, cólicos, opresión en el pecho, rinorrea, dolor de cabeza y miosis (Timperley *et al.*, 2019).

3.8.3 Seguimiento hospitalario

Ya que los efectos pueden tardar en aparecer hasta 18 horas después de la exposición dérmica, todos los pacientes expuestos o con sospecha de haber sido expuestos a un agente nervioso deben ser observados cuidadosamente durante este periodo de tiempo. El tratamiento de apoyo incluye transfusiones, restauración de electrolitos, y control de la acidosis (una condición de acidez excesiva en fluidos del cuerpo o en tejidos) (Timperley *et al.*, 2019). Las víctimas deben recibir atención inmediata y después quedar en observación hasta que queden libres de todo síntoma o signo, excluyendo la miosis, la cual perdura por algún tiempo después de su tratamiento (Sidell y Borak, 1992).

De ser posible, se debe llevar a cabo un monitoreo electrocardiográfico de los pacientes. Por otro lado, el monitoreo de la actividad de AChE de los eritrocitos es un método no invasivo para darle seguimiento a esta condición y cuenta con gran efectividad porque la colinesterasa de los glóbulos rojos es similar a la que se encuentra en la sinapsis de los nervios (Munro *et al.*, 1994). En pacientes con exposición ligera a vapores hay poca correlación entre síntomas y actividad enzimática sanguínea. Este punto es particularmente importante para los vapores liberados por los agentes V y Novichok. No obstante, la enzima es inhibida bastante rápido después de una exposición a una gran cantidad de vapor (especialmente ante los agentes G). Con respecto a la exposición dérmica, la actividad en las pruebas de sangre puede no caer sino hasta varias horas después. Por esta misma razón, la presencia de actividad de eritrocitos normal algunas horas después de una exposición dérmica no significa que el paciente pueda ser dado de alta.

Debido a la variabilidad de la actividad de AChE en la sangre en individuos sin exposición, es difícil determinar con certeza a partir de un solo test si una persona ha tenido recientemente exposición a un inhibidor de ChE, por lo que esta medición no es confiable para decidir si dar terapia o no. Asimismo, una prueba sanguínea que

muestre una actividad baja de AChE en un paciente asintomático tampoco significa que el paciente deba recibir antídotos. Como la terapia es principalmente sintomática, se deberá suministrar antídotos sólo hasta que se presenten síntomas.

3.8.4 Respuesta al tratamiento

Los primeros signos de recuperación para cualquier agente nervioso son pequeños movimientos musculo-esqueléticos. Estos progresan a espontáneos de las extremidades y luego una lucha contra el ventilador pulmonar. La recuperación puede ser indicada por periodos alternantes de respiración espontánea y apnea.

Una vez que el paciente ha recuperado la conciencia y es capaz de respirar espontáneamente y de realizar movimientos voluntarios, hay usualmente un periodo de días en el que están presentes la debilidad generalizada y un estado de confusión. La recuperación es usualmente rápida en los primeros días, pero la miosis y algunos cambios mentales sutiles pueden durar por semanas (Sidell y Borak, 1992). Examinar a los pacientes con electromiografía para evaluar la velocidad de conducción de los nervios es útil para ayudar en el diagnóstico de polineuropatías retardadas e intervenir en ellas (Timperley *et al.*, 2018). Estas neuropatías retardadas son unas de las preocupaciones principales después de la exposición a agentes Novichok (Zoltani, 2009).

IV. EL PORVENIR DE LA FAMILIA NOVICHOK

Si bien este capítulo se enfoca en el futuro de las armas químicas principales para este trabajo, es importante hacer primero un último repaso a través de la historia para poder entender su regulación actual, así como las acciones que se han tomado y se seguirán tomando en el futuro para la protección de la humanidad ante estos agentes.

4.1 Tratados para la prohibición de armas químicas en la historia

En los antecedentes se discutió acerca de la historia del desarrollo de armas químicas y se presentó una tabla del tiempo que abarca desde la antigüedad hasta nuestros días (ver figura 1). Desde 1855 el almirante inglés Dundonald había propuesto el uso de sustancias químicas tóxicas para ofrecer una ventaja contra sus adversarios, con la finalidad de ocasionar una muerte rápida y digna, sin dolor (aparente) a todas aquellas bajas ocasionadas (Bajgar *et al.*, 2015). Sin embargo, nadie más compartió su punto de vista. Desde hace varios siglos la humanidad ha sido testigo de las atrocidades que ocasiona la aplicación de sustancias en el campo de batalla; en consecuencia, han surgido tentativas para frenar su uso en conflictos internacionales a través de los años.

El acuerdo más temprano en la historia de la humanidad para prohibir el uso de armas químicas a nivel internacional se firmó en 1675 en Estrasburgo entre Francia y el Sacro Imperio Romano Germánico (Johnson *et al.*, 2015). Esto ocurrió después del asedio de Groninga, una batalla importante de la Guerra franco-neerlandesa (1672-1678). Durante este asedio, ejércitos europeos usaron artefactos incendiarios para liberar belladona (planta de la cual su follaje y sus frutos son extremadamente tóxicos), azufre y otros compuestos.

Dos siglos más tarde, en 1874 y a sugerencia del Tsar Alejandro II de Rusia, se firmó en Bruselas la Declaración Internacional, un acuerdo internacional relativo a las leyes y usos dentro de la guerra. Esta declaración incluía una prohibición en contra de veneno y armas envenenadas, los cuales tenían el potencial de causar sufrimiento innecesario. Se proclamó que la guerra justa no provee de libertad ilimitada a la hora de elegir herramientas para la destrucción del enemigo (Pitschmann, 2014). No obstante, este acuerdo no tuvo la aceptación de todos los gobiernos involucrados y no fue ratificado.

En 1899 varias naciones acordaron no usar “proyectiles con el único objetivo de la difusión de gases asfixiantes o nocivos” en la Convención de la Haya de 1899. Posteriormente se continuaron las mismas negociaciones durante la segunda Convención de la Haya que se llevó a cabo en 1907 (Erlanger, 2013). Estas negociaciones surgidas a partir de ambas conferencias de paz fueron un buen intento de poner reglas justas dentro del campo de batalla, pero resultaron ser tratados infructuosos porque no detuvieron el uso inaudito de agentes químicos durante la primera guerra mundial.

Debido a los efectos desastrosos tanto en humanos como al medio ambiente ocasionados por las armas químicas de la primera guerra se firmó el “Protocolo de Ginebra para la Prohibición del Uso en Guerra de Gases Asfixiantes, Venenosos y demás, y de Métodos Bacteriológicos en el Armamento” el 17 de junio de 1925. Aunque este fue el primer tratado global para prohibir armas químicas, su aplicación sólo se reducía al campo de batalla, no incluía provisiones para su verificación efectiva o prohibiciones en su desarrollo, almacenamiento y transferencia (OPCW, s.f.). Ni siquiera se tenía una definición de qué era arma química. Sin embargo, ni este tratado, ni el Tratado de Versalles (firmado en 1919) evidentemente pudieron frenar el desarrollo de acumulación de agentes nerviosos por parte del Tercer Reich. Es importante también recalcar que durante este conflicto ambos bandos tenían listo un arsenal de armas químicas listo para usarse, sobre todo en caso de represalias. Afortunadamente no se usaron.

En 1952 la Asamblea General de la ONU creó la Comisión de Desarme de las Naciones Unidas (UNODA) y en 1968 se llevó a cabo la Conferencia de Desarme de Armas Químicas y Biológicas en esta misma ciudad. Este evento sentó un precedente para la no proliferación de armas biológicas, químicas y nucleares, cuyos esfuerzos continuaron en los siguientes años.

En 1972 se firmó la BTWC (Biological and Toxin Weapons Convention, o Convención de Armas Biológicas y Toxinas en español). Este tratado obligó a sus estados miembros a seguir con negociaciones sobre armas químicas. Dichas negociaciones tardaron mucho más de lo previsto y siempre estuvieron acompañadas de factores políticos que las frenaban. Sin embargo, hubo un gran impulso a finales de los años 1980 debido al foco mediático que surgió después del ataque de Halabja y a inicios

de 1990 por la inminente Guerra del Golfo, por lo que se anunció el acuerdo bilateral entre EUA y URSS para destruir la mayoría de sus reservas de armas químicas y abstenerse de cualquier producción en el futuro. Ambas naciones estaban dispuestas a colaborar mutuamente, puesto que su arsenal de armas químicas unitarias estaba expirando; si hubieran seguido con su renovación y almacenamiento, los costos (al igual que los riesgos) hubieran resultado muy grandes a largo plazo. Finalmente, estos factores sentaron las bases para la organización de la CWC (Chemical Weapons Convention, o Convención de Armas Químicas en español)

4.2 CWC y OPWC

En 1992 el Comité de Desarme adoptó el borrador de la convención que estuvo gestándose por varios años. Todo el desarrollo anterior culminó en la Convención de Armas Químicas, la cual empezó a ser firmada el 13 de enero de 1993. Los primeros dos días, 130 países firmaron la Convención, y entró en vigor el 29 de abril de ese año (ver figura 24).

La OPCW (Organization for the Prohibition of Chemical Weapons, u Organización para la Prohibición de Armas Químicas en español) es el organismo ejecutor para la CWC y tuvo su primera sesión el 6 de mayo de 1997, una semana después de que entrara en vigor la CWC. Este organismo supervisa los esfuerzos para eliminar permanente y verificablemente las armas químicas. Su meta es prevenir que la química sea usada con fines bélicos, mediante el refuerzo de la seguridad internacional. Las claves de este organismo son las siguientes:

- Destruir todas las armas químicas bajo verificación internacional.
- Monitorear a la industria química para prevenir que las armas químicas reaparezcan.
- Proveer de asistencia en contra de amenazas químicas para los estados miembros.
- Promover la cooperación internacional para fortalecer la implementación de la Convención y promover el uso pacífico de la química.

La CWC cuenta con un listado de sustancias prohibidas, las cuales se dividen en tres según su uso y alcance:

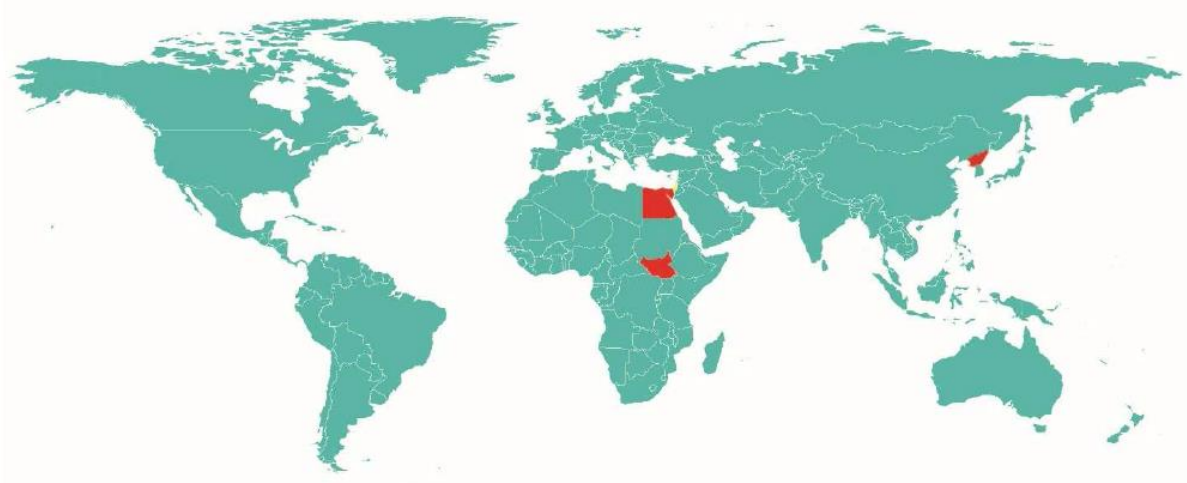


Figura no. 24. Mapa que muestra a los estados miembros de la CWC como áreas verdes. Para septiembre de 2018, solo cuatro estados no son miembros y se encuentran en rojo: la República Democrática Popular de Corea, Egipto, Israel y Sudán del Sur (Forman y Timperley, 2018).

- **Lista 1:** Sustancias químicas que pueden ser usadas como armas químicas o usadas en la manufactura de armas químicas, pero tienen usos limitados o nulos fuera de las armas químicas. Pueden ser producidos para usos médicos o farmacéuticos, pero esta no puede exceder 100g por año.
- **Lista 2:** Sustancias químicas que pueden ser usadas como armas químicas o usadas en la manufactura de armas químicas, pero tienen aplicaciones a pequeña escala fuera de las armas químicas, las cuales pueden ser producidas legítimamente en pequeñas escalas después de ser declaradas.
- **Lista 3:** Sustancias químicas que pueden ser usadas como armas químicas o usadas en la manufactura de armas químicas, pero también tienen aplicaciones industriales a gran escala. Producciones de más de 30 toneladas anuales deben ser declaradas.

Técnicamente, según la definición de la OPWC, cualquier sustancia química que tenga el propósito de ser usada como arma química es considerada un arma química, sin importar que se encuentre o no en estos listados. Pero, por el otro lado, las sustancias químicas listadas dejan de considerarse armas químicas cuando son usados para propósitos pacíficos, en cantidades consistentes para este propósito.

4.3 Prohibición de Novichok

El 14 de enero de 2019, 41 miembros del Órgano Ejecutivo de la OPCW votaron a favor de “incluir dos familias de sustancias químicas altamente tóxicas, incluyendo el agente usado en Salisbury”, según Sabine Nolke, el embajador de Canadá (Reuters, 2019). Este cambio, el cual entrará en vigor en 90 días (en espera de alguna objeción), será la primera modificación de la lista de la Convención desde que la OPWC entró en vigor.

Los agentes Novichok y sus predecesores serán una preocupación más para la OPCW a partir del 14 de abril de 2019 y probablemente entrarán en la lista 1 de la convención. Eso trae nuevos retos para esta organización en materia de identificación de estos compuestos. Las primeras preguntas ante este cambio serán: ¿Qué estados cuentan con reservas de estas armas químicas? ¿Qué países cuentan con instalaciones que las producen?

4.4 Destrucción

Una vez que se hayan identificado los depósitos de estos compuestos, el siguiente paso es la destrucción de ellos y de sus instalaciones de producción bajo la estricta supervisión de la OPCW. Según la CWC, todos los estados miembros deben declarar y destruir cualquier reserva de armas químicas que posean, sin importar o no que estén deterioradas. La eliminación de las armas químicas hace de este mundo un lugar más seguro, disminuyendo la posibilidad que estos compuestos químicos tóxicos puedan ser producidos y usados para producir daño tanto a seres vivos como al medio ambiente. Hasta el día de hoy se han destruido más de 69,410 toneladas de armas químicas, lo que corresponde a alrededor del 97% de armas químicas en todo el mundo (Forman y Timperley, 2018). Esto obviamente incluye a todos los agentes nerviosos.

La destrucción de los agentes químicos requiere su degradación a desechos inofensivos. El método preferencial en el pasado era la incineración de estas sustancias en hoyos al aire abierto. Adicionalmente, los Estados Unidos llevaron a cabo la operación CHASE (es un acrónimo que proviene de “Cut Holes And Sink ‘Em”, o “haz hoyos y húndelos” en español) para desechar alrededor de 32,000 toneladas de agentes nerviosos y vesicantes en el océano Atlántico, entre Florida y las

Bahamas, entre los años 1964 y 1972 (año en que prohibieron esta práctica) (Simmons, 2018). Varios métodos de destrucción más limpios se han desarrollado en años recientes, incluyendo procesos catalíticos y microbiales. La hidrólisis es la base de estos procedimientos.

En cuanto a procesos microbiales, se puede llevar a cabo la remediación del suelo, la destrucción de las reservas de armas químicas, la descontaminación de materiales, equipos de protección y agua contaminada a través de lacasas, que son oxidoreductasas fenólicas de hongos. Estas lacasas se han empleado en la remediación de colorantes y pesticidas, y en experimentos donde se aislaron estas enzimas de *Pleurotus ostreatus* y *Trametes versicolor* se demostró la degradación de VX y VR, en conjunto con 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato) (ABTS) como mediador (coactivador transcripcional) (Masson *et al.*, 2015).

Alrededor de 71,000 toneladas de armas químicas y precursores han sido declaradas por los estados miembros. La intención original de la OPCW era destruir todas las armas químicas a los 10 años después de la entrada en vigor de la CWC, que fue en abril de 2007. Sin embargo, varios países han pedido la prolongación de la destrucción de las armas químicas restantes hasta 2023.

Debido al hermetismo alrededor de los agentes Novichok, existe un gran camino por delante para la destrucción verificable de estos compuestos.

4.5 Nuevos tratamientos específicos para tratar el envenenamiento

Como ya se explicó en el desarrollo de este trabajo, el problema de muchos agentes nerviosos, incluyendo a los agentes Novichok, es que fosforilan a la AChE y envejecen rápidamente haciendo que la terapia de pralidoxima se vuelva inefectiva. Tomando este punto como referencia, se han desarrollado dos grandes áreas de investigación, las cuales se mencionan a continuación:

4.5.1 Tratamientos reactivadores de AChE novedosos

Últimamente se ha realizado investigación en relación a nuevas moléculas de aminas terciarias que tengan mayor potencial para llevar a cabo un ataque nucleofílico efectivo que pueda reactivar a la AChE fosforilada. Una molécula prometedora es

monoisonitrosoacetona (MINA), la cual a diferencia de las aminas cuaternarias sí tiene la capacidad de cruzar la barrera sanguínea cerebral para reactivar la AChE que afecta directamente al sistema nervioso central (Cadieux *et al.*, 2018). No obstante, su potencia de reactivación de AChE es menor en comparación con las oximas comerciales.

También se ha estudiado el efecto dual de la tetrahidroisoquinolina (THIQ) y la salicilaldoxima; la primera molécula forma un ligando de sitio periférico con la AChE intoxicada y envejecida, e incrementa la afinidad por la parte fosforilada de la enzima; mientras que la segunda, sin ser un reactivador iónico, tiene efecto hidrolizante en la garganta del sitio activo de la AChE fosforilada (Wei *et al.*, 2018).

Asimismo, se ha encontrado que la sustitución de benzamidas y piperidina en la posición *orto*, y grupos metilados o halogenados en la posición *para* de los grupos fenólicos de estas dos moléculas ha aumentado la capacidad de reactivación de estos compuestos, llegando a exceder la potencia de 2-PAM y HI-6 ante la exposición a sarín, tabún y VX (Wei *et al.*, 2018). De igual manera, estos compuestos son lipofílicos y no tienen carga, por lo que tienen una capacidad prometedora para cruzar la barrera sanguínea cerebral y reactivar la AChE que afecta directamente al sistema nervioso central.

Sin embargo, hacen falta experimentos *in vivo* por hacer en estas oximas terciarias. Se plantea que la fuerza del ataque nucleofílico de estos compuestos no aniónicos es producto del grupo fenol de estas moléculas. Por esa razón se siguen diseñando más estructuras transformadas y modificaciones a partir de MINA, THIQ y salicilaldoxima para encontrar sustancias más reactivantes. Todavía hay retos, pero los resultados que se han obtenido hasta el momento son prometedores.

4.5.2 Terapia enzimática

Con el desarrollo de la biología molecular, se han descubierto enzimas naturales en el cuerpo que actúan como defensores naturales contra compuestos organofosforados y ayudan a desintoxicar la AChE. Estas enzimas se encuentran en la piel, el hígado y el torrente sanguíneo. Varios estudios actuales se han centrado en la reducción de agentes nerviosos en el plasma sanguíneo usando dichas enzimas, de tal manera que los compuestos organofosforados no puedan llegar hasta los

blancos neuronales y neuromusculares para producir la intoxicación, o si lo hacen, para que los efectos tóxicos sean mucho menores (Kern *et al.*, 2015).

Esta nueva estrategia consiste en los siguientes métodos:

A. Elevar los niveles intravasculares de colinesterasas

Las B-esterasas son proteínas que se unen a los compuestos organofosforados, inhibiéndolos y secuestrándolos. Básicamente funcionan como trampas biológicas. Aquí se incluyen proteínas naturales, como las colinesterasas (ChEs).

Se ha comprobado que la butilcolinesterasa (BChE) humana es una proteína limpiadora efectiva, capaz de purificar cualquier agente nervioso y ya ha alcanzado el nivel de “Investigational New Drug” por parte de la FDA (Nepovimova y Kuca, 2018; Masson, 2015). Sin embargo, se necesita suministrar una cantidad grande de enzimas (alrededor de 3mg/kg para tratar una LD₅₀). Siguiendo el manual de buenas prácticas, 1L de plasma sanguíneo humano alcanza para purificar solamente 1mg de BChE. Por lo tanto, se requiere mucha materia prima cara para obtener los antídotos. Su costo de producción mediante proteínas recombinantes también resulta elevado.

B. Utilizar bioscavengers, enzimas hidrolizantes de organofosforados endógenos

Las carboxilesterasas (CarbEs) son B-esterasas secretadas por el hígado y tienen la capacidad de no solo unirse a los agentes nerviosos (selectivamente y de manera reversible) para su inactivación, sino que además pueden desintoxicarlos mediante hidrólisis. Esta hidrólisis se lleva a cabo en el enlace fosfoester, degradando sus cadenas alquilo/arilo por medio de oxidación. Estas enzimas hidrolizantes son estequiométricas, lo que significa que con una de estas proteínas se puede contrarrestar a una molécula de agente nervioso. No obstante, el peso molecular de estas proteínas es de 60-80,000Da, y el peso molecular de un agente nervioso es de 180Da, por lo que en promedio la proporción de enzima-agente nervioso es de 400:1 (Esto, empleando a los agentes G como referencia). Esto significa que una alta concentración de CarbEs será necesaria para igualar la proporción molar necesaria para proteger ante un envenenamiento.

No obstante, se han encontrado enzimas con una alta capacidad catalítica y sin ser estequiométricas, debido al plegamiento de estas proteínas y su capacidad de reusarse, además de contar con una alta velocidad de reacción, por lo que con pequeñas cantidades de enzima se pueden desintoxicar grandes cantidades de agente nervioso.

La paraoxonasa-1 (PON-1) es una lipoproteína de alta densidad del grupo de las A-esterasas que es secretada en el hígado, y se encuentra presente en el plasma sanguíneo. Esta enzima es el candidato más prometedor en los estudios de ingeniería enzimática debido a su capacidad comprobada para hidrolizar tanto a pesticidas como a una gran variedad de agentes nerviosos, dentro de los que se encuentra somán, sarín y VX. La enzima natural del ser humano cuenta con problemas de polimorfismos (variaciones en la secuencia del ADN) y diferencias en la concentración sanguínea, lo que presenta un problema práctico para esta terapia. Sin embargo, se ha trabajado en mutantes que han mejorado esta eficiencia, a tal grado de sobrepasar los efectos de los reactivadores de oximas de la terapia específica (Masson *et al.*, 2015).

Se han planteado combinaciones de enzimas con efectos específicos de secuestro e hidrólisis cuando la terapia casual es inefectiva. Esta nueva estrategia podría ser tanto una alternativa post-exposición como un complemento de la actual.

Si bien aquí se presentaron tres enzimas con mucho desarrollo ya hecho, todavía se siguen escaneando organismos que tengan enzimas con actividades de secuestro e hidrólisis más eficientes. Los requisitos para cualquier enzima que sea un candidato potencial para esta terapia son los siguientes: deben de tener un espectro de actividad grande, su producción en masa debe ser barata y realizable. En el caso de proteínas que no se encuentran naturalmente en el ser humano, se debe cuidar que no existan reacciones inmunológicas. Finalmente, deben presentar tanto estabilidad conformacional como almacenamiento a largo plazo sin pérdida de actividad. Todo esto representa varios retos para el desarrollo de estas enzimas (Kern *et al.*, 2015).

Se han propuesto modelos de producción de estas enzimas recombinantes en sistemas de expresión procarióticos (*E. coli*), eucarióticos (levadura, insectos, CHO), animales transgénicos (lombriz, conejo, cabra) y plantas transgénicas (jitomate, papa y tabaco).

La ingeniería de enzimas tiene una gran área de oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos para compuestos organofosforados. Estas enzimas limpiadoras e hidrolizantes serán parte del arsenal de contramedidas médicas para el tratamiento cualquier agente nervioso en el futuro.

V. CONCLUSIONES

Como se explicó en este trabajo, los agentes nerviosos son parte de las armas químicas, armas de destrucción masiva que tienen la capacidad de perjudicar toda vida humana y generan un terrible impacto al medio ambiente que a la vez evitan la destrucción de estructuras como edificios o el relieve. Este tipo de agentes presentan una toxicidad sin igual al resto de las sustancias producidas por el hombre. Los síntomas ya se han descrito en este trabajo; simplemente el no poder respirar debido a que los músculos no reaccionan, por una obstrucción en las vías respiratorias, o porque el cerebro no puede mandar la señal debe de ser una de las muertes más crueles posibles. Es una tristeza que el desarrollo químico haya llevado a la fabricación de armas con una acción fisiológica tan específica para matar: la inhibición de la acetilcolinesterasa, una enzima sumamente indispensable del cuerpo.

Mucho se ha discutido sobre la historia de los agentes nerviosos y los agentes Novichok. Se ha profundizado en las características fisicoquímicas de estas sustancias para darlas a conocer a todos los lectores de esta investigación. La realidad es que los incidentes con estos compuestos son contados a lo largo de la historia reciente. No obstante, la labor de hacer conciencia de agentes nerviosos va más allá de la aplicación bélica. Hay miles de trabajadores del campo que todos los días están expuestos a compuestos organofosforados. Los pesticidas son sustancias muy similares a los agentes nerviosos y cuyos efectos en la salud son prácticamente los mismos. La información que se ha presentado en este trabajo, tanto de sintomatología como de tratamiento médico, también puede ser útil para cualquier emergencia derivada del uso de plaguicidas.

Durante la guerra fría hubo una carrera armamentística en la que los agentes nerviosos fueron un objeto de deseo de muchas naciones rivales. Estas llamadas “armas nucleares de los países tercermundistas” (Pitschmann, 2014) ocasionaron grandes preocupaciones durante las guerras del Golfo. Además, este tipo de armas químicas introducen en la ecuación una variable más en el panorama internacional: el empoderamiento de grupos terroristas que poseen dichos agentes. Ambos ataques terroristas que llevó a cabo la secta religiosa de Aum Shinrikyo en Japón en la década de 1990 le abrió los ojos al mundo del peligro que significa el empleo de estos agentes nerviosos en lugares frecuentados de localidades densamente pobladas, tal como el

metro. La posesión de estas armas y su uso es un gran riesgo para la seguridad de cada país, por lo que cada uno de los gobiernos tiene que estar listo ante cualquier eventualidad. La cooperación internacional promovida por la OPCW es obligada para combatir el problema que representan estas armas.

La CWC es una piedra angular en la historia de la humanidad para salvaguardar a esta del peligro que representa los agentes nerviosos y el resto de las armas químicas. Después de varias tentativas, por fin hasta finales de la década de 1990 se firmó y se estableció la OPCW, un organismo con la cooperación y poder legal internacional necesario para ponerle un alto a la proliferación de este tipo de armas. Quizás su establecimiento llegó tarde en la historia de la humanidad, quizás pudo haber evitado la muerte de tantas personas en los conflictos bélicos que se llevaron a cabo en el Golfo Pérsico a finales del siglo XX. Sin embargo, este organismo, ganador del Premio Nobel de la Paz por su trabajo eficiente, ha logrado un avance importantísimo para salvaguardar la seguridad de la población mundial. La aparición de los agentes Novichok fue una gran sorpresa para este organismo y para el mundo en general. Este organismo deberá encontrar los depósitos y las instalaciones de producción de estas armas y llevar a cabo su destrucción. Pero, ¿por dónde empezar a buscar?

Desgraciadamente, también han sido actores a nivel de estado los que han empleado esta tecnología para deshacerse de personas importantes, y lo peor de todo es que ha ocurrido fuera de las fronteras de los países coordinadores de dichos crímenes. Hay que recordar el asesinato del hermanastro del líder norcoreano Kim Jong-un en Malasia por medio del uso de VX binario, y el envenenamiento con Novichok de los Skripal en el Reino Unido. En este mundo tan globalizado es tan fácil poder usar estas armas en donde sea, y ordenarlo desde lejos; esto solo refuerza el hecho de que toda la humanidad está en riesgo.

El objetivo principal de este trabajo fue profundizar sobre la información dispersa de los agentes Novichok, la última generación de agentes nerviosos. El desarrollo de este trabajo sirve para entender de manera integral de dónde provienen estas sustancias, cuál fue el desarrollo que tuvieron y qué es lo que se sabe de estas sustancias que siguen siendo secreto de estado. Mediante la selección apropiada y el análisis minucioso de material bibliográfico y hemerográfico diverso, se presentó

una recopilación de información útil que incluso puede ser usada en casos de emergencia. Si este trabajo puede servir de referencia en el futuro para saber cómo actuar ante estos agentes nerviosos, o si este trabajo despertó la curiosidad de alguien que esté dispuesto a contribuir para contrarrestar los efectos destructivos de estos agentes, este autor se sentirá sumamente honrado.

Los agentes nerviosos nos presentan muchos desafíos, especialmente los agentes Novichok. Hay bastante información que dilucidar sobre estos agentes, empezando por sus estructuras, sus propiedades fisicoquímicas y sus rutas sintéticas. Pero también hay mucha tarea que hacer ante la defensa ante estas armas. La investigación continúa alrededor del mundo para una mejor detección, protección y tratamiento de estos y otros agentes nerviosos. Si bien la mayoría de los países han firmado y declarado que no tienen armas químicas, existirán organizaciones terroristas que no estén bajo esas restricciones. En un mundo donde los ataques con agentes nerviosos pueden comenzar a volverse más frecuentes, hay que estar un paso delante, prevenidos ante cualquier situación. La investigación futura enfocada en la síntesis de nuevos fármacos y el descubrimiento de nuevas enzimas que puedan proteger ante la inactivación de la AChE será la clave en el futuro para poder afrontar los efectos letales de los agentes nerviosos. El camino es largo pero esperanzador.

Evidentemente, es necesario fortalecer aún más la educación ética y humanística en la formación científica. El código ético que rige a nuestra sociedad tiene que ser respetado en todo momento. El desarrollo tecnocientífico del siglo XXI se compone de herramientas de trabajo con gran poder, las cuales a su vez requieren de mucha responsabilidad en su aplicación e implementación. Las nuevas generaciones de científicos necesitan aprender a actuar para lograr mejorar la situación en la que se encuentra la humanidad. El egoísmo que ha imperado en las décadas pasadas tiene que eliminarse por completo. Esto sólo se logrará aprendiendo de los errores que se han cometido a través de los años para no volver a cometerlos, siempre recordando que “aquel que no conoce su historia está condenado a repetirla”.

VI. FUENTES CONSULTADAS

- Anderson, J. (5 de marzo de 1980). Soviets attack Afghans with nerve gas. *The Washington Post*. Recuperado el 17 de febrero de 2019 de <https://www.cia.gov/library/readingroom/docs/CIA-RDP90-00965R000100170126-7.pdf>
- Bajgar, J., Fusek, J., Kassa, J., Kuca, K., y Jun, D. (2015). Global impact of chemical warfare agents used before and after 1945. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* [Versión electrónica] (pp. 17-25). Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800159-2.00003-8>
- Bradley, D., (24 de febrero de 2017). VX Nerve Agent in North Korean's Murder: How Does It Work?. *Scientific American*. Recuperado el 19 de febrero de 2019 de <https://www.scientificamerican.com/article/vx-nerve-agent-in-north-koreans-murder-how-does-it-work/>
- Brennan, D. (23 de marzo de 2018). Poisoned Russian Spy May Never Recover Mental Functions, British Judge Says. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/poisoned-russian-spy-may-never-recover-mental-functions-british-judge-says-858925>
- Cadieux, C.L., Wang, H., Zhang, Y., Koenig, J.A., Shish, T.M., McDonough, J., Koh, J., y Cerasoli, D. (2016). Probing the activity of a non-oxime reactivator for acetylcholinesterase inhibited by organophosphorus nerve agents. *Chemico-Biological Interactions* 259: 133-141
- Callaghan, J.P. (2003). Neurotoxic esterase: not so toxic?. *Nature Genetics* 33: 437-438
- Carroll, O. (13 de abril de 2018). What does a 1995 murder say about Russian state involvement in the Skripal poisoning?. *The Independent*. Recuperado el 18 de febrero de 2019 de <https://www.independent.co.uk/news/world/europe/sergei-skripal-yulia-nerve-agent-russia-spy-poisoning-salisbury-murder-ivan-kivelidi-a8303501.html>
- Chai, P.R., Hayes, B.D., Erickson, T.B., y Boyer, E.W. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. *Toxicology Communications* 2(1): 45-48
- Chemical weapons agency agrees to ban Novichok nerve agents. (14 de enero de 2019). *Reuters*. Recuperado el 1 de marzo de 2019 de

<https://www.reuters.com/article/us-britain-russia-novichok/chemical-weapons-agency-agrees-to-ban-novichok-nerve-agents-idUSKCN1P818E>

- CHEMM. (2017). Nerve Agents Wound Management. U.S. Department of Health & Human Services. Recuperado el 26 de febrero de 2019 de https://chemm.nlm.nih.gov/na_woundmanagement.htm
- CHEMM. (2017). Reactive Skin Decontamination Lotion (RSDL) – Medical Countermeasures Database. U.S. Department of Health & Human Services. Recuperado el 26 de febrero de 2019 de https://chemm.nlm.nih.gov/countermeasure_RSDL.htm
- Dawes, G.S. (1945). Amidines, Guanidines and Adrenaline Inactivation in the Liver. *British Journal of Pharmacology* 1: 21-37
- Dearden, L. (22 de noviembre de 2018). Novichok inside bottle used to poison Sergei Skripal ‘could have killed thousands of people’, investigator says. *The Independent*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.independent.co.uk/news/uk/crime/salisbury-novichok-attack-poison-sergei-skripal-nerve-agent-killed-thousands-police-dawn-sturgess-a8647246.html>
- Erlanger, S. (6 de septiembre de 2013). A Weapon Seen as Too Horrible, Even in War. *The New York Times*. Recuperado el 10 de abril de 2019 de <https://www.nytimes.com/2013/09/07/world/middleeast/a-weapon-seen-as-too-horrible-even-in-war.html>
- Evans, M. (15 de enero de 2019). Police officer poisoned by Novichok returns to work. *The Telegraph*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/01/15/police-officer-poisoned-novichok-returns-work/>
- Forman, J.E., y Timperley, C.M. (2018). Is there a role for Green and sustainable chemistry in chemical disarmament and non-proliferation?. *Current Opinion in Green and Sustainable Energy*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2019.01.001>
- Griffin, A. (5 de julio de 2018). Novichok remains active long after it is used and people could be poisoned by picking things up, experts warn. *The Independent*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de

<https://www.independent.co.uk/news/science/novichok-nerve-agent-how-salisbury-amesbury-incident-happen-explained-latest-a8433166.html>

- Gulf War Veteran's Medically Unexplained Illnesses. (s.f.) U.S. Department of Veterans Affairs. Recuperado el 19 de febrero de 2019 de <https://www.publichealth.va.gov/exposures/gulfwar/medically-unexplained-illness.asp>
- Guyton, A.C., y Hall, J.E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. Jackson, EU: Elsevier
- Hoenig, S.L. (2007). *Compendium of Chemical Warfare Agents*. NY, EU: Springer.
- Instrucción NBQ [electrónico]. Recuperado el 27 de febrero de 2019 de <https://manualzz.com/doc/5571531/manual-nbq>
- Hossein, S.E., Saeidian, H., Amozadeh, A., Naseri, M.T., y Babri, M. (2016). Fragmentation pathways and structural characterization of organophosphorus compounds related to the Chemical Weapons Convention by electron ionization and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 30: 2585-2593
- Jameson J., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, EU: McGraw-Hill. Recuperado el 6 de marzo de 2019 de <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192509998>
- Johnson, N.H., Larsen, J.C., y Meek, E. (2015). Historical Perspective of Chemical Warfare Agents. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* [Versión electrónica] (pp. 7-15). Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800159-2.00002-6>
- Kentish, B. (12 de abril de 2018). Poison used on Sergei and Yulia Skripal in Salisbury attack was novichok nerve agent, confirms chemical weapons watchdog. *The Independent*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.independent.co.uk/news/uk/politics/sergei-and-yulia-skripal-in-salisbury-attack-was-a-novichok-nerve-agent-confirms-chemical-weapons-a8301121.html>

- Kern, R.J., Wales, M.E., Tiffany-Castiglioni, E., y Wild, J.R. (2015). Protection of Acetylcholinesterase from Organophosphates: Kinetic Insight into Bioscavengers. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* [Versión electrónica] (pp. 1041-1051). Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-012374484-5.00069-9>
- Kloske, M. y Witkiewicz, Z. (2019). Novichoks – The A group of organophosphorus chemical warfare agents. *Chemosphere* 221: 672-682
- Masson, P. (2015). Catalytic Bioscavengers: The New Generation of Bioscavenger-Based Medical Countermeasures. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* [Versión electrónica] (pp. 1107-1123). Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800159-2.00075-0>
- Maza, C. (7 de marzo de 2018). Former Russian Spy Attacked With Nerve Agent Only Government Could Produce, British Officials Say. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/former-russian-spy-attacked-nerve-agent-only-government-could-produce-british-835312>
- Munguía, S., Hernández, A., Reyes, y J., Mairena, J.R. (2009). Adenosin Monofosfato Cíclico y Cerebro. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca* 6: 59-64
- May, P. (Agosto de 2018). Novichok The notorious nerve agent. Bristol University. Recuperado el 12 de febrero de 2019 de <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/novichok/novichokh.htm>
- Munro, N.B, Ambrose, K.R., y Watson, A.P. (1994). Toxicity of the Organophosphate Chemical Warfare Agents GA, GB, and VX: Implications for Public Protection. *Environmental Health Perspectives* 102 (1): 18-38
- Nepovimova, E. y Kuca, K. (2018). Chemical warfare agent NOVICHOK – mini-review of available data. *Food and Chemical Toxicology* 121: 343-350
- OCCRP. Novichok has already killed. (s.f.). Recuperado el 8 de febrero de 2019 de <https://www.occrp.org/en/projects/28-ccwatch/cc-watch-indepth/7905-novichok-has-already-killed>
- OPCW. (s.f.). What is a Chemical Weapon?. Recuperado el 4 de marzo de 2019 de <https://www.opcw.org/our-work/what-chemical-weapon>

- Ortega-Fuerte, A. (2018). Armas químicas en la primera guerra mundial. Trabajo monográfico de actualización, tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- O'Connor, T. (29 de marzo de 2018). Russia Expels U.S. Diplomats, Closes Consulate And Wants Chemical Weapons Case Over Spy Poisoning. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/russia-expels-us-diplomats-closes-consulate-opens-chemical-weapons-case-spy-866507>
- Pitschmann, V. (2014). Overall view of Chemical and Biochemical Weapons. *Toxins* 6: 1761-1784
- RDSL. (s.f.). About RDSL. Recuperado el 27 de febrero de 2019 de <https://rsdlready.com/about/>
- Real Academia Española[RAE]. (2019). Munición. *Rae.es*. Recuperado el 20 de febrero de 2019 de <https://dle.rae.es/?id=Q5iSDHm>
- Real Academia Española[RAE]. (2019). Toxicidad. *Rae.es*. Recuperado el 22 de febrero de 2019 de <https://dle.rae.es/?id=aAuV7pb>
- Report of the United Nations Mission to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Syrian Arab Republic on the alleged use of chemical weapons in the Ghouta area of Damascus on 21 August 2013. (16 de septiembre de 2013). *ONU*. Recuperado el 19 de febrero de 2019 de <https://undocs.org/A/67/997>
- Rozhdestvenskiy, I. (12 de septiembre de 2018). The Secret Folio. How the nerve agent “Novichok” was created and tested on human beings. *Proekt (The Project)*. Recuperado el 9 de febrero de 2019 de <https://www.proekt.media/narrative/test-novichok-eng/>
- Russia congratulates Yulia Skripal on recovery after attack. (10 de abril de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/04/russia-congratulates-yulia-skripal-recovery-attack-180410091811603.html>
- Russian ex-spy Sergei Skripal discharged from UK hospital. (18 de mayo de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/05/russian-spy-sergei-skripal-discharged-uk-hospital-180518135555333.html>

- Russia-Skripal scandal: What we know so far. (7 de marzo de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/03/russia-skripal-scandal-180327143040753.html>
- Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I., y Monge-Bonilla, C. (2017). Neurotransmisión Colinérgica Central. *Revista Mexicana de Neurociencia* 18: 76-87
- Second suspect in Skripal poisoning identified: Research group. (9 de octubre de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/10/suspect-skripal-poisoning-identified-research-group-181009073954923.html>
- Sidell, F.R. y Borak, J. (1992). Chemical Warfare Agents: II. Nerve Agents. *Annals of Emergency Medicine* 21: 865-871
- Simmons, D. (8 de octubre de 2018). Chemical Warfare: an Assault on your Nervous System. Illinois, EE.UU.: Illinois Science Council. Recuperado el 18 de febrero de 2019 de <http://www.illinoisscience.org/2018/10/chemical-warfare-an-assault-on-your-nervous-system/>
- Sharkov, D. (6 de abril de 2018). Guinea Pigs And Cat Of Poisoned Russian Double Agent Sergei Skripal Are Dead. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/guinea-pigs-and-cat-poisoned-russian-double-agent-sergei-skripal-are-dead-874628>
- Sharkov, D. (26 de abril de 2018). Russian Chemical Weapons Scientist Run Over By Car, But Says It Was An Accident. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/russian-chemical-weapons-scientist-run-over-car-says-it-was-accident-901772>
- Sharkov, D. (4 de mayo de 2018). Novichok Chemical Weapon Developer Says Half A Cup Would Have Killed Skripal And Entire Town. *Newsweek*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.newsweek.com/novichok-weapon-developer-says-half-cup-would-have-killed-skripal-and-entire-910343>
- Skripal poisoning suspects say they were tourists in UK. (13 de septiembre de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/09/skripal-poisoning-suspects-tourists-uk-180913110002250.html>

- Stoye, E. (18 de julio de 2018). Novichok poisoning breakthrough as original container found. Chemistry World. Recuperado el 22 de febrero de 2019 de <https://www.chemistryworld.com/news/novichok-poisoning-breakthrough-as-original-container-found/3009269.article>
- Timperley, C.M. (2015). *Best Synthetic Methods: Organophosphorus (V) Chemistry*. Oxford, RU: Elsevier
- Timperley, C.M., Forman, J.E., Abdollahi, M., Al-Amri, A.S., Baulig, A., Benachour, D., Borrett, V., Cariño, F.A., Geist, M., Gonzalez, D., Kane, W., Kovarik, Z., Martínez-Álvarez, R., Fusaro Mourão, N.M., Neffe, S., Raza, S.K., Rubaylo, V., Suárez, A.G., Takeuchi, K., Tang, C., Trifirò F., van Straten, F.M., Vanninen, P.S., Vučinić, S., Zaitsev, V., Zafar-Uz-Zaman, M., Zina, M.S., y Holen, S. (2019). Advice on assistance and protection provided by the Scientific Advisory Board of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: Part 1. On medical care and treatment of injuries from blister and nerve agents. *Toxicology*. Recuperado el 4 de marzo de 2019 de <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.01.004>
- UK counterterrorism police probing 'unknown substance' incident. (04 de julio de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/europe/2018/07/uk-police-exposed-unknown-substance-salisbury-180704051710253.html>
- UK to send sample to OPCW after nerve-agent attack on former spy. (15 de marzo de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/03/uk-send-poison-sample-opcw-nerve-attack-spy-180315080321509.html>
- UK: Dawn Sturgess dies after exposure to nerve agent Novichok. (9 de julio de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/07/uk-dawn-sturgess-dies-exposure-nerve-agent-novichok-180708205638405.html>
- UK: Russians charged with Skripal nerve-agent poisoning. (5 de septiembre de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/09/uk-charges-russians-skripal-novichok-nerve-agent-attack-180905101911944.html>

- United Nations Mission to Investigate Allegations for the Use of Chemical Weapons in the Syrian Arab Republic. (13 de diciembre de 2013). *ONU*. Recuperado el 19 de febrero de 2019 de <https://undocs.org/A/68/663>
- Vogel, H. (2007). Weapons of Mass Destruction, WMD. *European Journal of Radiology* 63: 205-213
- Wei, Z., Bi, H., Liu, Y.Q., Nie, H.F., Yao, L., Wang, S.Z., Yang, J., Wang, Y.A., Liu, X., y Zheng, Z.B. (2018). Design, synthesis and evaluation of new classes of nonquaternary reactivators for acetylcholinesterase inhibited by organophosphates. *Bioorganic Chemistry* 81: 681-688
- Whatever Happened To The Iraqui Kurds?. (11 de marzo de 1991). *Human Rights Watch*. Recuperado el 19 de febrero de 2019 de <https://www.hrw.org/reports/1991/IRAQ913.htm#4>
- Yulia Skripal: 'Assassination attempt turned my life upside down'. (23 de mayo de 2018). *Al Jazeera*. Recuperado el 6 de febrero de 2019 de <https://www.aljazeera.com/news/2018/05/yulia-skripal-assassination-attempt-turned-life-upside-180523180613840.html>
- Zoltani, C.K. (2015). Cardiovascular System as as Target of Chemical Warfare Agents. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* [Versión electrónica] (pp. 519-533). Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800159-2.00037-3>