

Tricotecenos: micotoxinas causantes de intoxicaciones alimentarias y su empleo en la Guerra NBQ como "Lluvia Amarilla"

R. Pita Pita¹

RESUMEN

Los tricotecenos son micotoxinas de doble interés para la Sanidad Militar. Por una parte son responsables de intoxicaciones alimentarias, y por otra parte se les relaciona con la denominada "Lluvia Amarilla", empleada en la Guerra NBQ. La "Lluvia Amarilla" y los tricotecenos han sido motivo de discusión desde las primeras denuncias sobre su uso en el Sudeste Asiático. En el presente trabajo se hace una revisión químico-toxicológica de estas micotoxinas y se discuten los diversos estudios e informes que han intentado demostrar su empleo intencionado en la Guerra NBQ.

PALABRAS CLAVE: tricotecenos - "Lluvia Amarilla" - intoxicación alimentaria - Guerra NBQ

Med Mil (Esp) 1997;53 (2): 147-153

INTRODUCCIÓN

Los tricotecenos son metabolitos secundarios de origen fúngico producidos por varias especies de los géneros *Cephalosporium*, *Cylindrocarpon*, *Fusarium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium* y *Verticimonosporium*, entre otros. Las intoxicaciones más frecuentes son debidas a toxinas producidas por las especies *Fusarium graminearum* y *Fusarium sporothrichioides* que están ampliamente distribuidas en cereales como la cebada, el maíz y el trigo (1,2). Estas dos especies producen los tricotecenos T-2, desoxinivalenol (DON) y nivalenol.

Estas micotoxinas se pueden encontrar en alimentos y piensos, dando lugar a intoxicaciones alimentarias en el hombre y en el ganado (3). Los casos más conocidos son el moho rojo en Japón, la Aleukia o ATA (Alimentary Toxic Aleukia) (4) y las intoxicaciones por satratoxinas H y G, producidas por la especie *Stachybotrys atra*. Las toxinas pueden ingerirse directamente en los cereales pero también pueden estar presentes, aunque en concentraciones no muy elevadas, en la leche (5), en algunos tejidos animales y en productos obtenidos por fermentación (6,7).

Se conoce su presencia en la llamada "Lluvia Amarilla", empleada en la guerra NBQ. Este término proviene de la descripción hecha por tribus H'Mong del Sudeste Asiático. Estos veían caer partículas relativamente grandes, semejantes a las

gotas de lluvia, de color amarillo rojizo y que producían un sonido semejante a la lluvia (8). Este medio de dispersión es muy eficaz ya que los tricotecenos pueden penetrar en el organismo no sólo por ingestión sino por inhalación (9-13) o contacto directo con la piel (11).

Los tricotecenos más tóxicos son los que tienen estructuras macrocíclicas, y son producidos, fundamentalmente, por especies de los géneros *Cylindrocarpon*, *Myrothecium* y *Stachybotrys* (14,15). Poseen también acción antimicrobiana, antiviral, antifúngica e insecticida, de ahí que se estén buscando derivados en los cuales persistan estas acciones y se eliminen las propiedades tóxicas (15).

Desde el año 1989 se han incrementado los estudios de los tricotecenos, como se puso de manifiesto en el Seminario Internacional de *Fusarium* de 1995. Se han identificado varios genes de la especie *Fusarium sporothrichioides* que controlan la producción de los tricotecenos (16), y se han aislado muchos metabolitos iniciales de su ruta sintética. Este tipo de estudios está destinado a controlar la contaminación de alimentos y piensos con estas toxinas (17,18). Los estudios genéticos se ven dificultados por la falta de un ciclo sexual en el hongo productor, los problemas que plantea el manejo de la reproducción asexual y el pequeño tamaño de los cromosomas, que impide su estudio mediante técnicas microscópicas. Este último problema se ha podido solucionar en parte con técnicas basadas en el análisis electroforético (19).

QUÍMICA DE LOS TRICOTECENOS

Son sesquiterpenos tetracíclicos con un núcleo de 12,13-epoxi-tricotec-9-eno. Poseen un doble enlace en los carbonos 9 y 10 y un anillo de tres átomos formado por un átomo de oxígeno y los carbonos en las posiciones 12 y 13. Este grupo epóxido tiene una elevada reactividad por la elevada tensión de los enlaces con ángulos de 60°. Son, por tanto, más reactivos que

¹ Tte.San.Far.

Servicios Farmacéuticos de la Zona Marítima del Mediterráneo. Hospital Naval del Mediterráneo en Cartagena.

Dirección para la correspondencia: D. René Pita Pita. Servicios Farmacéuticos. Hospital Naval del Mediterráneo. Carretera de Tentegorra s/n. Cartagena (Murcia).

Fecha de recepción del manuscrito: 13 de febrero de 1997

Fecha de aceptación del manuscrito: 20 de mayo de 1997

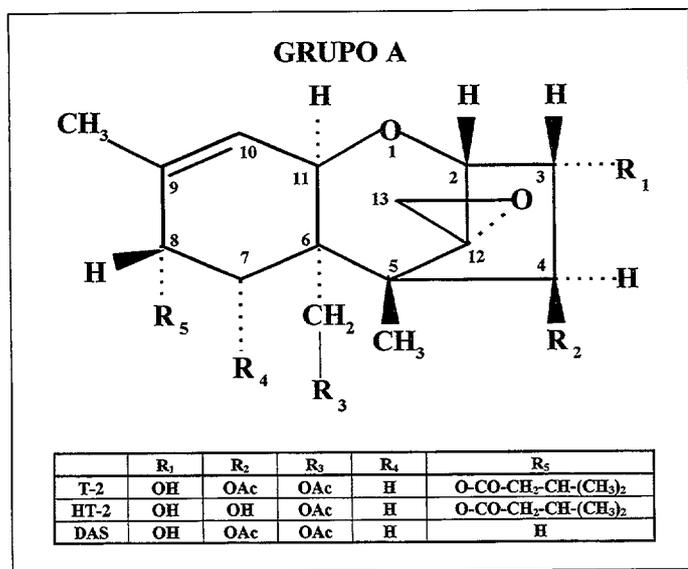


Figura 1. Estructura química de los tricotecenos del grupo A, según la clasificación de Ueno (20).

los éteres ordinarios sufriendo reacciones catalizadas por ácidos y bases.

Se pueden clasificar en función de su estructura (20) y en función de su solubilidad (21).

En función de su estructura se clasifican en cuatro grupos:

— Grupo A: se caracterizan porque el átomo de carbono en la posición 8 no tienen un grupo funcional cetónico, sino un hidroxilo, un éster o simplemente esta posición no está oxidada (diacetoxiscirpenol (DAS), HT-2 y T-2) (figura 1).

— Grupo B: poseen un carbonilo en la posición 8 (desoxinivalenol (DON) y nivalenol) (figura 2).

— Grupo C: tienen un segundo anillo epóxido en el cual el átomo de oxígeno se encuentra formando un anillo con los átomos de carbono de las posiciones 7 y 8 (crotocina) (figura 3).

— Grupo D: tienen un anillo macrocíclico entre los carbonos 4 y 15 (saratoxinas) (figura 4).

Otra clasificación es la que tiene en cuenta su solubilidad:

— Grupo I: son muy solubles en la mayoría de disolventes apróticos, como el cloroformo, acetona y éter dietílico (DAS, HT-2, T-2 y verrucarol).

— Grupo II: son solubles en disolventes muy polares o en disolventes próticos, como el metanol y el etanol (DON, fusarenon-X, nivalenol y T-2 tetraol).

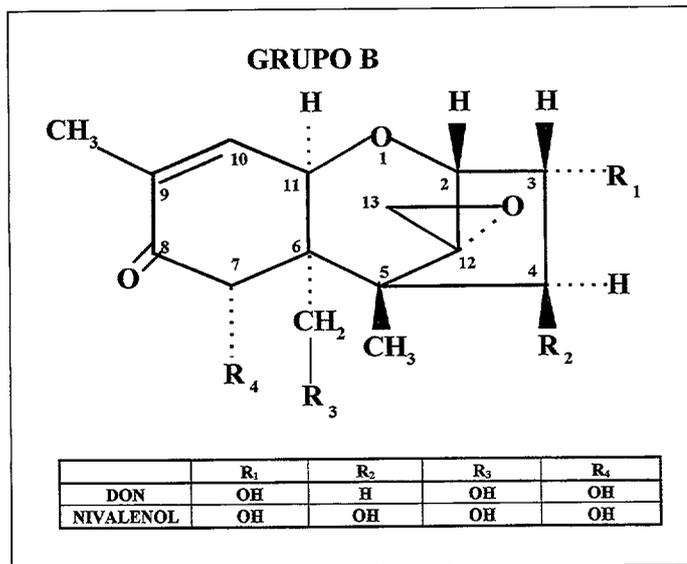


Figura 2. Estructura química de los tricotecenos del grupo B, según la clasificación de Ueno (20).

TOXICOLOGÍA

Los tricotecenos más tóxicos son los del grupo D, seguidos del grupo A y B. Así, la LD₅₀ (mg/kg) intraperitoneal en ratón es de 1,23 para la saratoxina G, mientras que para el T-2 es de 5,2 (22).

No hay trabajos que hayan conseguido establecer una relación entre la dosis y los efectos toxicológicos de los tricotecenos en el hombre. Soldados iraníes expuestos a la "Lluvia Amarilla" fueron estudiados exhaustivamente en varios hospitales europeos, pero fue imposible diferenciar los efectos toxicológicos de los tricotecenos de los efectos toxicológicos de otros agentes a los que también fueron expuestos. Estos agentes eran la Iperita (HD), Tabún (GA) (23,24), y Heyndrickx *et al.* indican la posible exposición a un cuarto agente (25).

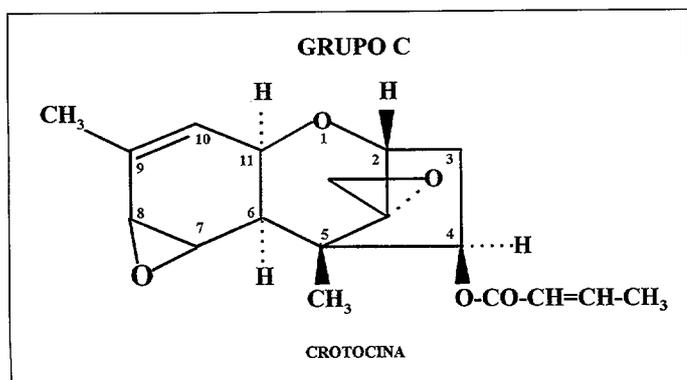


Figura 3. Estructura química de los tricotecenos del grupo C, según la clasificación de Ueno (20).

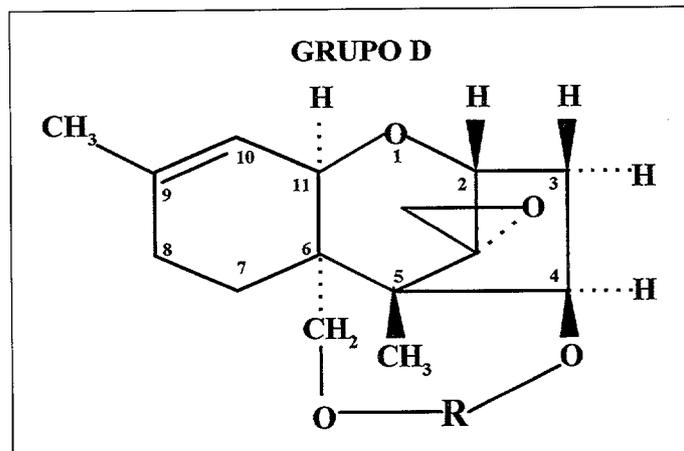


Figura 4. Estructura química de los tricotecenos del grupo D, según la clasificación de Ueno (20).

Las manifestaciones clínicas más características de la intoxicación alimentaria por tricotecenos son los vómitos y diarreas con sangre (26-28), con una mortalidad superior al 10% (27). La diarrea es el primer síntoma que aparece a las pocas horas de la ingestión. El vómito es producido por una estimulación directa del centro del vómito en el sistema nervioso central (22). Es por este motivo que el DON se conoce también como vomitoxina.

El T-2 en contacto con la piel produce edema, eritema y lesiones en las mucosas (26).

Tienen una elevada citotoxicidad por lo que se ven sobre todo afectados aquellos órganos y tejidos cuyas células se dividen más rápidamente (linfa, tejidos hematopoyéticos, mucosa intestinal y gónadas) (22). La elevada toxicidad sobre las células de las glándulas mamarias llevó a que algunos derivados se estudiasen como antitumorales en el tratamiento del cáncer de mama (22). Producen también, una importante degeneración de la médula ósea (26).

El DON se encuentra dentro de las cuatro toxinas fúngicas más estudiadas en bromatología (19), y puede aumentar el poder carcinogénico de otras toxinas como la aflatoxina (29).

Desde 1977 hasta 1981 hubo una elevada incidencia de muertes súbitas en refugiados H'Mong en Estados Unidos, que fueron achacadas a efectos a largo plazo de los tricotecenos (30).

El mecanismo de acción no está aún claro pero se sabe que inhiben la síntesis del DNA, así como la síntesis de proteínas por un bloqueo de los ribosomas y por inhibición de la enzima peptidil transferasa (15,26,31). En dosis elevadas el T-2 actúa directamente sobre las membranas celulares (32).

Hay pocos datos sobre la biotransformación de los tricotecenos. Se distribuyen y metabolizan rápidamente, y después de tres semanas no se pueden detectar en muestras biológicas (33). El T-2 sufre desacetilaciones para dar lugar a metabolitos como el HT-2 o el neosolaniol, que tienen una toxicidad algo menor. En animales de experimentación se han encontrado otros metabolitos como el 3'-hidroxi-T-2 que tiene una toxicidad muy parecida al T-2 pero una vida media mayor (22).

El hecho de que se metabolicen rápidamente y se puedan seguir detectando en personas expuestas a la "Lluvia Amarilla", incluso después de varias semanas, hace pensar que la piel puede actuar como reservorio (24). Mirocha *et al.* plantean también la posible existencia de un ciclo entero-hepático para el T-2, previa conjugación con el ácido glucurónico (34).

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Como medida de profilaxis se estudiaron anticuerpos monoclonales que eran eficaces *in vitro*, aunque *in vivo* esta eficacia era nula por la inestabilidad del anticuerpo (22,35-37). La elevada toxicidad dérmica hace imprescindible el uso del equipo de protección individual (EPI) siendo también buenos protectores dérmicos mezclas de carbón activo y detergentes (38).

La intoxicación por tricotecenos no tiene un tratamiento específico. Se deben tratar los cuatro síntomas principales: lesión dérmica, diarrea, vómito y shock (39).

En el caso de los soldados iraníes, expuestos a la "Lluvia Amarilla" en 1984 y posteriormente trasladados a distintos hos-

pitales europeos, se consiguieron buenos resultados con tratamientos basados en las siguientes medidas (23,39-41):

- Aplicación, sobre las heridas, de toallas empapadas con soluciones de cloramina-T, durante 2 horas el primer día. A continuación aplicación de pomadas de sulfadiazina argéntica.

- Administración oral de carbón activo (40 g cada 4 horas) y soluciones de sulfato magnésico como laxante.

- Hemoperfusión con filtros de carbón activo 3 horas/día durante siete días.

- Administración intravenosa de acetilcisteína (150-300 mg/kg cuatro veces al día) y vitamina C (1 g tres veces al día).

- Profilaxis antibiótica (debido a la acción inmunosupresora de los tricotecenos).

Tras la ingestión se podría intentar disminuir su absorción, y por tanto su toxicidad oral, administrando sustancias que formen complejos con los tricotecenos (42). Los inductores enzimáticos no serían de mucha utilidad ya que, como se ha explicado, los metabolitos presentan también una elevada toxicidad.

TÉCNICAS ANALÍTICAS DE IDENTIFICACIÓN

Para la determinación de tricotecenos en sangre, heces y orina previamente se debe hacer una extracción y limpieza de la muestra, por ejemplo en columnas XAD-2 (43). La elección de los disolventes para la extracción dependerá de la solubilidad del tricoteceno, según la clasificación de Pathre *et al.* (21) y en función del tipo de muestra que se va a analizar. El "screening" inicial con cromatografía gaseosa (GC), con columnas tubulares de sílice fundida (FSOT), y detectores de captura electrónica (ECD) con níquel-63, tiene una elevada sensibilidad (entre 0,02 y 2 ppm, en función del tricoteceno) (43-45). Es necesario previamente derivatizar los tricotecenos empleando heptafluorobutirilimidazol (HBFI), calentando a 60°C durante una hora. Estos derivados no son estables a temperatura ambiente ni en frío por lo que el análisis se debe realizar lo antes posible (43). El principal medio para la derivatización es el benceno porque no interfiere con el detector de captura electrónica (46).

Esta técnica fue empleada en la determinación de tricotecenos en muestras de sangre, orina y heces de los soldados iraníes, encontrándose niveles entre 0,07 y 0,7 ppm de T-2, HT-2, DAS y nivalenol (40,47). Estas cantidades son muy elevadas y supondrían, en una intoxicación alimentaria, la ingestión de hasta 2 mg/kg día en el caso del T-2. Se realizaron analíticas con muestras de otros soldados que estuvieron presentes en la misma zona, con el mismo régimen alimenticio, pero que no estuvieron expuestos a la "Lluvia Amarilla", no detectándose presencia alguna de tricotecenos (47).

Si el resultado es positivo se debe realizar una confirmación con un estándar, bien empleando el mismo extracto derivatizado y analizando mediante GC/ECD, o bien empleando otra porción de la muestra inicial, sin derivatizar, y analizando mediante cromatografía gaseosa acoplada con espectrometría de masas (GC/MS) (24). La GC/MS, con fuentes de impacto de electrones y fuentes de ionización química, se empleó para la determinación de tricotecenos en muestras de fluidos biológicos, tejidos, y muestras de agua y vegetación recogidas en el Sudeste de Asia (34).

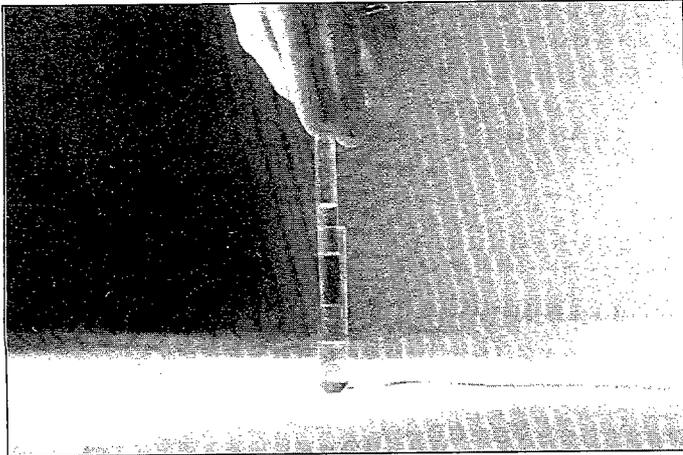


Figura 5. Columna MycoSep™ de Romer Labs.

Los tricotecenos se siguieron detectando en muestras de orina conservadas durante un mes, mientras que en muestras de sangre sólo durante una semana (48). Algunas muestras de sangre se conservaron a 4°C y se analizaron seis semanas después, sin que apareciesen picos de tricotecenos en el cromatograma (47). Los tricotecenos, por tanto, son poco estables en tejidos o fluidos biológicos. No se mejoró esta estabilidad ni siquiera con agentes conservantes como la azida sódica (24).

Se ha conseguido detectar tricotecenos, mediante GC/MS, en muestras de terrenos hasta cuatro semanas después de la dispersión (49). Son, por lo tanto, relativamente estables y persistentes en el suelo.

El gobierno de Finlandia encomendó a la Universidad de Helsinki un programa de investigación para establecer y estandarizar métodos analíticos de identificación de agentes químicos de interés militar. Los informes finales incluían la identificación sistemática de siete tricotecenos por métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), espectroscopia de infrarrojo (IR) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) de carbono-12 y de protón (50).

En bromatología se dispone de equipos comerciales para el análisis de tricotecenos en los alimentos. Las columnas MycoSep™ #225 y #227 (figura 5) contienen mezclas especiales de carbón, específicas para tricotecenos, capaces de eliminar

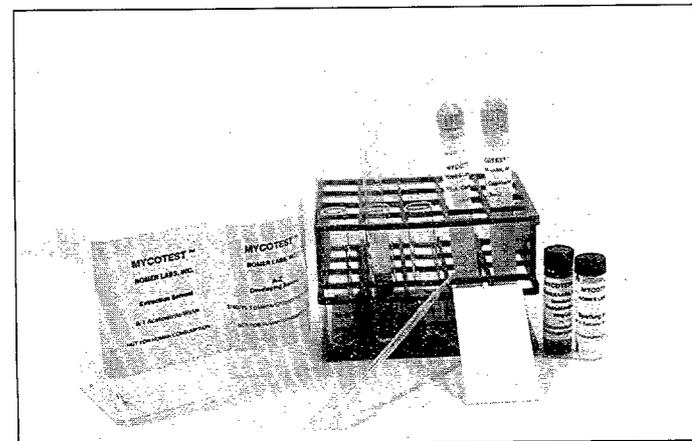


Figura 6. Mycotest Kit™ de Romer Labs.

sustancias que puedan interferir en el análisis posterior. Las técnicas más empleadas son la cromatografía gaseosa acoplada con espectroscopia de infrarrojo (GC/IR) (51), GC/MS y GC/ECD. El FluoroQuant™ Kit permite la determinación de DON en menos de 30 minutos. También hay equipos para la determinación de mezclas complejas de tricotecenos como el Mycotest Kit™ (figura 6) que permite cuantificar el 3-acetil DON y el 15-acetil DON en una misma muestra.

Se están comercializando equipos de diagnóstico rápido basados en técnicas inmunológicas (52-56). Es el caso del EZ-Screen™ de la casa Editek Inc. (para la determinación del T-2); y Agri-Screen™ y Veratox™ de Neogen Corporation (para la determinación de DON y T-2).

LA "LLUVIA AMARILLA"

Se denunció el uso de la "Lluvia Amarilla" a finales de los años 60 en Yemen (57); desde 1975 hasta 1980 en Laos y Kampuchea (58-65); desde 1980 a 1982 por la Unión Soviética en Afganistán (58-65); y desde 1983 a 1988 por Irak contra Irán (26,59,60,65-67). En 1985 se denunció su empleo contra la guerrilla nicaragüense (61), aunque en este caso la documentación ha sido nula.

Los primeros informes sobre el uso de la "Lluvia Amarilla" los elaboró el gobierno americano en 1980 (68,69), y se basaban en entrevistas y reconocimientos médicos a miembros de las tribus H'Mong que supuestamente habían sido víctimas de la "Lluvia Amarilla". El caso más documentado es el ataque de Irak en la isla Majnoon en marzo de 1984 (26).

El desarrollo de la "Lluvia Amarilla" se atribuyó a científicos soviéticos dedicados al estudio de los tricotecenos tras la epidemia de Aleukia en el invierno de 1943-1944 en Orenburg (63,70).

Las primeras identificaciones de tricotecenos en la "Lluvia Amarilla" se producen en Kampuchea, a partir de una muestra de hojas y tallos (71); y en Afganistán, en noviembre de 1982, en una máscara que portaba un soldado soviético muerto en combate (72).

De forma natural los tricotecenos se producen en cantidades muy pequeñas, pero se podrían obtener concentraciones de g/l mediante técnicas de ingeniería genética. La presencia de elevadas cantidades de tricotecenos en una zona, difícilmente se podría explicar por procesos naturales. En los casos descritos los síntomas aparecieron rápidamente, lo que hace dudar de una intoxicación natural. Si los tricotecenos hubiesen entrado en la cadena alimenticia el proceso habría sido lento y prácticamente toda la población se habría visto afectada.

Una muestra obtenida en Ban Long Tien en 1981 presentaba 48 ppm de T-2, 42 ppm de DAS y 58 ppm de DON (73). Estas cantidades son muy elevadas en comparación con las producidas en un hipotético proceso natural en el que los tricotecenos se encontrarían en cantidades de unas pocas ppb. Esta mezcla es además atípica y sólo sería posible si estuvieran presentes varias especies de hongos. Otra muestra recogida en Laos en marzo de 1981 por la American Broadcasting Company (ABC) contenía tricotecenos y polietilenglicol, sustancia sintética fabricada por el hombre (73).

Tricotecenos y Guerra NBQ

Algunos autores cuestionan el uso intencionado de los tricotecenos y atribuyen las intoxicaciones a una defecación masiva de abejas (74-76). Se basan en que tanto el polen transportado por las abejas como sus heces pueden ser colonizados por hongos productores de tricotecenos (figura 7). Sin embargo, estudios realizados muestran la dificultad de la producción de tricotecenos en el polen, puesto que se requieren condiciones especiales como una temperatura constante de 25°C y oscuridad (74).

La Academia de las Ciencias de la Unión Soviética también presentó ante la ONU una teoría sobre la "Lluvia Amarilla". Se basaba en que el empleo de defoliantes en Vietnam habría alterado la vegetación, favoreciendo así el desarrollo de especies del género *Fusarium* productoras de tricotecenos. Las esporas de estos hongos serían transportadas por el viento hasta Laos y Kampuchea, siendo responsables de las intoxicaciones (65).

Recientemente UNSCOM (United Nations Special Commission on Iraq) emitió un informe en el que se afirma que Irak tenía un plan de desarrollo de toxinas, entre las cuales se encontraban varios tricotecenos (77).

La demostración definitiva del uso intencionado de la "Lluvia Amarilla" en los casos descritos no ha sido posible debido a una serie de lagunas existentes en las misiones de verificación de estos agentes:

1. No se realizaron estudios epidemiológicos con rigor.
2. No existen protocolos para la toma y transporte de muestras. En algunos casos las muestras pasaron por muchas manos antes de llegar al laboratorio. Tampoco se han establecido los tipos de recipientes más adecuados para el transporte.
3. No existen técnicas estándar de identificación. Esto puede llevar a resultados contradictorios por distintos laboratorios, a partir de una misma muestra.
4. Los síntomas de la intoxicación por tricotecenos son poco específicos, por lo que es difícil hacer un diagnóstico rápido.
5. El hecho de que los tricotecenos sean sustancias de origen natural dificulta, aún más, la demostración de su uso intencionado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snyder WC. Introduction. En: Nelson PE, Toussoun TA, Cook RJ, editores. *Fusarium: Diseases, Biology and Taxonomy*. Pennsylvania: Pennsylvania State University Press, 1981:3-8.
2. Bamberg JR, Strong FM. Trichothecene mycotoxins. En: Kadis S, Ceigler A, Aji SJ, editores. *Microbial Toxins*. Vol.7. New York: Academy Press Inc, 1971:207.
3. Smith TK. The use of trichothecene-contaminated grains in feeds. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:1000-1003.
4. Joffe AZ. Alimentary Toxic Aleukia. En: Kadis S, Ceigler A, Aji SJ, editores. *Microbial Toxins*. Vol.7. New York: Academy Press Inc, 1971:139-189.
5. Vudathala DK, Prelusky DB, Trenholm HL. Analysis of trace levels of deoxynivalenol in cow's milk by high pressure liquid chromatography. *J Liq Chromatogr* 1994;17:673-683.
6. Malizia E, Pirovine C, Cesta MG. Mycotoxins, "Yellow Rain" and food contamination. En: Heyndrickx B, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation*. Proceedings. Second World Congress. Ghent: University Press, 1986:496-499.
7. Greenhalgh R, Miller JD, Neish G, Schiefer HB. Mycotoxin production by thirteen fusarium isolates from Thailand. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation*. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:56-60.



Figura 7. Gotas amarillas, consecuencia de la defecación masiva de abejas de la especie *Apis dorsata*.

8. Seagrave S. Medicine from the sky. En: Seagrave S, editor. *Yellow Rain. Chemical Warfare-the deadliest arms race*. New York: M. Evans and Company Inc., 1981:11-35.
9. Thurman JD, Creasia DA, Trotter RW. Mycotoxicosis caused by aerosolized T-2 toxin administered to female mice. *Am J Vet Res* 1988;49(11):1928-1931.
10. Croft WA, Jarvia BB, Yatawara CS. Airborne outbreak of trichothecene toxicosis. *Atmosph Environ* 1986;20:549-552.
11. Beardall JA, Miller JD. Human diseases in which mycotoxins have been suggested as among the causal factors. En: Miller JD, Trenholm HL, editores. *Mycotoxins in grain: compounds other than aflatoxin*. Minnesota: Eagan Press, 1993:487-540.
12. Nikulin M, Reijula KE, Jarvis BB, Vejjalainen P, Hintikka EL. Effects of inhalation exposure to spores of *Stachybotrys atra* in mice. *Fund Appl Toxicol*. En prensa.
13. Creasia DA, Thurman JD, Jones LJ, Nealley ML, York CG, Wannemacher RW, et al. Acute inhalation toxicity of T-2 mycotoxin in mice. *Fund Appl Toxicol* 1987;8:230-235.
14. Bean GA, Jarvis BB. A biological assay for the detection of *Myrothecium spp.* produced macrocyclic trichothecenes. *Mycopathology* 1992;116:175-180.
15. Jarvis BB, Salemme J, Morais A. *Stachybotrys Toxins*. *Natural Toxins* 1995;3:10-16.
16. Proctor RH, Hohn TM, McCormick SP, Desjardins, AE. Tri6 encodes an unusual zinc finger protein involved in regulation of trichothecene biosynthesis in *Fusarium sporotrichioides*. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:1923-30.
17. Beremand MN. Genetic and mutational tools for investigating the genetics and molecular biology of trichothecene production in *Gibberella pulicaris* (*Fusarium sambucinum*). *Mycopathology* 1989;107:67-74.
18. Hon TM, Beremand MN. Regulation of trichodiene synthase in *F. sporotrichioides* and *G. pulicaris* (*F. sambucinum*). *Appl Environ Microbiol* 1989;55:1500-1503.
19. Fekete C, Nagy R, Hornok L, Szecsi A. Electrophoretic karyotypes of *Fusarium* species. *Hod Rosl Aklim Nasien* 1993;37:147-152.
20. Ueno Y. Mycotoxins in human and animal health. En: Rodrickx JV, Hesseltine CW, Mehlman MA, editores. *Pathotox*. Illinois: Pathotox Publishers, 1977:189.
21. Pathre SV, Mirocha CJ. Mycotoxins in human and animal health. En: Rodrickx JV, Hesseltine CW, Mehlman MA, editores. *Pathotox*. Illinois: Pathotox Publishers, 1977:299.
22. Ueno Y, Muto A, Kobayashi J. Toxicological properties of T-2 toxin and related trichothecenes. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation*. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:160-172.
23. Colardyn F, De Bersaques J. Clinical observations and therapy of injuries with vesicants. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological*

- and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:298-301.
24. Heyndrickx A, Van Den Heede M. The toxicological analysis of chemical warfare agents in samples originating from Iranian soldiers. En: Heyndrickx B, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. Second World Congress.* Ghent: University Press, 1986:598-619.
 25. Heyndrickx A, Heyndrickx B. Comparison of the toxicological investigations in man in Southeast Asia, Afghanistan and Iran, concerning gas warfare. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:426-434.
 26. Kadivar H, Adams SC. Treatment of chemical and biological warfare injuries: insights derived from the 1984 Iraqi attack on Majnoon island. *Mil Med* 1991;156(4):171-177.
 27. Gisbert JA. Intoxicaciones alimenticias. En: Gisbert JA, editor. *Medicina Legal y Toxicología.* 4^a ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S.A., 1991:767-774.
 28. Beardall JM, Miller JD. Diseases in humans with mycotoxins as possible causes. En: Miller JD, Trenholm HL, editores. *Mycotoxins in grain.* Minnesota: Eagan Press, 1994:487-540.
 29. Ueno Y, Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Masuda M, Kim DJ, et al. Enhancement of GST-P positive liver cell foci development by nivalenol, a trichothecene mycotoxin. *Carcinogenesis* 1992;13:433-7.
 30. Sudden, unexpected, nocturnal deaths among Southeast Asian Refugees (editorial). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* Centers for Disease Control, Dec. 4, 1981.
 31. Azcona-Olivera JJ, Ouyang Y, Murtha J, Chu FS, Pestka JJ. Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;133:109-120.
 32. Vanyi A, Glavits R, Bata A, Kovacs F. Pathomorphological changes caused by T-2 trichothecene fusariotoxin in geese. *Acta Vet Hung* 1994;42(4):447-57.
 33. Heyndrickx A. Summary. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:441-442.
 34. Mirocha CJ, Pawlosky RJ, Chatterjee K. Analytical methodology, detection of trichothecenes from Southeast Asian samples and their residue in animal tissue. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:210-218.
 35. Chanh TC, Rappocciolo G, Heweston JF. Monoclonal anti-idiotype induces protection against the cytotoxicity of the trichothecene mycotoxin T-2. *J Immunol* 1990;144:4721-4728.
 36. Chanh TC, Kennedy RC, Heweston JF. Anti-idiotype vaccines in toxicology. *International Journal of Clinical Laboratory Research* 1992;22:28-35.
 37. Hunter KW, Brimfield AA, Knowler AT, Powell JT, Feuerstein GA. Reversal of intracellular toxicity of the trichothecene mycotoxin T-2 with monoclonal antibody. *J Pharmacol Exp Therap* 1990;255:1183-1187.
 38. Biehl ML, Lambert RJ, Haschek WM, Buck WB, Schaeffer DJ. Evaluation of a superactivated charcoal paste and detergent and water in prevention of T-2 toxin-induced local cutaneous effects in topically exposed swine. *Fund Appl Toxicol* 1989;13:523-532.
 39. Heyndrickx A, Heyndrickx B. Treatment of Iranian soldiers attacked by chemical and microbiological war gases. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:157-159.
 40. Mandl H, Freilinger G. First report on victims of chemical warfare in the Gulf-war treated in Vienna. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:330-340.
 41. Neyrinck B, Wauters A, Heyndrickx A. Treatment of intoxicated soldier by war gases. En: Heyndrickx B, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. Second World Congress.* Ghent: University Press, 1986:539-541.
 42. Kubena LF, Harvey RB, Huff WE, Elissalde MH, Yersin AG, Phillips TD, et al. Efficacy of a hydrated sodium calcium aluminosilicate to reduce the toxicity of aflatoxin and diacetoxyscirpenol. *Poultry Sci* 1993;72:51-59.
 43. Heyndrickx A, Sookvanichsilp N, Van den Heede M. Gas chromatography and toxicological determination of trichothecenes in biological and environmental materials: applicability to environmental samples associated with "Yellow Rain". En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:110-131.
 44. Croteau SM, Prelusky DB, Trenholm HL. Analysis of trichothecene mycotoxins by gas chromatography with electron capture detection. *J Agric Food Chem* 1994;42:928-933.
 45. Heyndrickx A, Sookvanichsilp N, Van den Heede M. A gas chromatography procedure for the toxicological determination of trichothecenes in human and body fluids. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:132-142.
 46. Romer TR, Boling TM, MacDonald JL. Gas liquid chromatographic determination of T-2 toxin and diacetoxyscirpenol in corn and mixed feeds. *J Ass Off Anal Chem* 1978;61:801-808.
 47. Heyndrickx A, Sookvanichsilp N, Van Den Heede M. Detection of trichothecene mycotoxins (Yellow Rain) in blood, urine, and faeces of Iranian soldiers treated as victims of a gas attack. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984: 143-146.
 48. Heyndrickx A, Sookvanichsilp N, Heyndrickx B. Extraction of the cartridge used during the hemoperfusion therapy of the intoxicated soldiers. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:155-156.
 49. Johnsen BA, Blanch JH. Analysis of snow samples contaminated with chemical warfare agents. En: Heyndrickx A, editor. *New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress.* Ghent: University Press, 1984:22-30.
 50. Rautio M, Ylitalo P, Rizzo A, Björk H, Kuronen P, Hesso A, et al. Methodology and instrumentation for sampling and analysis in the verification of chemical disarmament. Systematic identification of mycotoxins. B.5.- Identification of selected trichothecenes, aflatoxins, and related mycotoxins. Helsinki: University of Helsinki, 1986.
 51. Young JC, Games DE. Analysis of Fusarium mycotoxins by gas chromatography-Fourier transform infrared spectroscopy. *J Chromatogr* 1994;663:211-218.
 52. Park JJ, Chu FS. Assessment of immunochemical methods for the analysis of trichothecene mycotoxins in naturally occurring moldy corn. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 1996;79:465-471.
 53. Chu FS. Immunoassay for mycotoxins, current state of the art, commercial and epidemiological applications. *Veterinary and Human Toxicology* 1989;32 Suppl:42-50.
 54. Chu FS. Development and use of immunoassays in detection of the ecologically important mycotoxins. En: Bhatnagar D, Lillehoj EB, Arora DK, editores. *Handbook of Applied Mycology. Vol.V. Mycotoxins.* New York: Marcel Dekker Inc, 1991:87-136.
 55. Morgan MR, Lee HA. Mycotoxins and natural food toxicants. En: Rittenburg JH, editor. *Development and Application of Immunoassay for Food Analysis.* London: Elsevier Applied Science, 1990:143-170.
 56. Pestka JJ. Enhanced surveillance of foodborne mycotoxins by immunochemical assay. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 1988;71:1075-1081.
 57. Seagrave S. The Pogo equation. En: Seagrave S, editor. *Yellow Rain. Chemical Warfare-the deadliest arms race.* New York: M. Evans and Company Inc, New York, 1981: 240-262.
 58. Haig AM. Chemical warfare in Southeast Asia and Afghanistan. Report to the Congress from Secretary of State. Washington, DC: U.S. Department of State, 1982.
 59. Hu H, Cook-Deagan R, Shukri A. The use of chemical weapons: conducting an investigation using survey epidemiology. *JAMA* 1989;262:640-643.
 60. Carter BG. The last three decades 1960-1990. En: Carter BG, editor. *Porton Down: 75 Years of Chemical and Biological Research.* London: HSMO, 1992:69-94.
 61. Robinson PR. *Chemical and Biological Warfare Developments: 1985.* Oxford: Oxford University Press, 1986.

Tricotecenos y Guerra NBQ

62. Robinson JP. Chemical and biological warfare: developments in 1985. En: Stockholm International Peace Research Institute, editores. World Armaments and Disarmament. SIPRI Yearbook 1986. Oxford: Oxford University Press, 1986:159-179.
63. Harris R, Paxman J. A Higher Form Of Killing. The Secret Story of Gas and Germ Warfare. London: Chatto & Windus, 1982.
64. Seagrave S. A rampage of pestilence. En: Seagrave S, editor. Yellow Rain. Chemical Warfare-the deadliest arms race. New York: M. Evans and Company Inc., 1981:174-189.
65. Crocker GB. The evidence of chemical and toxin weapon use in Southeast Asia and Afghanistan. En: Heyndrickx A, editor. New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:384-412.
66. Danon YL, Shemer J. Eighty years of the threat and use of chemical warfare: the medical- organizational challenge. En: Danon YL, Shemer J, editores. Chemical Warfare Medicine. Jerusalem: Geffen Publishing House Ltd., 1994:19-25.
67. Mershon MM, Tennyson AV. Chemical hazards and chemical warfare. J Am Vet Med Assoc 1987;190:734-745.
68. Reports of the use of chemical weapons in Afghanistan, Laos and Kampuchea. U.S. State Department, Bureau of Public Affairs, 1980.
69. Update to the compendium on the reports of the use of chemical weapons. U.S. State Department, Bureau of Public Affairs, 1981.
70. Harris ED. Sverdlovsk and Yellow Rain: two cases of Soviet noncompliance?. International Security 1987;11(4):41-95.
71. "Fact Sheet" on chemical warfare. U.S. State Department press conference, Washington D.C., Sept.14, 1981.
72. Shultz GP. Chemical warfare in Southeast Asia and Afghanistan: An update. Special Report No.104. U.S. State Department, Bureau of Public Affairs, Nov. 1982.
73. Rosen JD. Presence of mycotoxins and a man-made material in a "Yellow Rain" sample. En: Heyndrickx A, editor. New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:173-176.
74. Cohen H, Neish G. Pollen: evidence and controversy. En: Heyndrickx A, editor. New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:177-209.
75. Tell the truth about Yellow Rain (editorial). St. Louis Post-Dispatch 1989 Oct 4:2C.
76. Meselson M. Yellow rain: chemical warfare or natural phenomenon. En: Heyndrickx A, editor. New Compounds in Biological and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Proceedings. First World Congress. Ghent: University Press, 1984:88-89.
77. United Nations Special Commission on Iraq. Report of the Secretary-General on the status of the implementation of the special commission's plan for the ongoing monitoring and verification of Iraq's compliance with relevant parts of section C of Security Council Resolution 687 (1991). New York: United Nations, October 11, 1995.