

## Envenenamientos célebres en la Historia

Arturo J. Brugger Aubán  
Catedrático de Farmacología

*Excmo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, Excmo. Sr. Vicealcalde del Excmo. Ayuntamiento de Valencia, Excmo. Sr. Vicepresidente de las Corts Valencianas, Ilmo. Sr. Presidente del Instituto Medico Valenciano, Ilmos. Srs. Académicos, compañeros del Colegio del Pilar, compañeros de Curso de nuestra Licenciatura de Medicina, señoras, señores, queridos amigos que me acompañáis en este solemne acto de mi nombramiento como Académico Honorífico de esta prestigiosa Institución, me siento muy honrado; querido José Luis muchas gracias por tu amable presentación, indudablemente inspirada en una gran amistad.*

*Cuando estamos en lo que han dado denominar la tercera edad, que personalmente pienso que es una juventud madura, es preceptivo mirar al pasado y tener un recuerdo para los maestros que de alguna manera influyeron en mi vida profesional, a todos ellos mi agradecimiento.*

*No sería justo olvidar el papel decisivo que ha desempeñado mi querida esposa, con su comprensión y apoyo, ha compartido mis afanes, entregando los mejores años de su vida a este hombre, absorbido en el quehacer diario de la investigación y el estudio.*

*Quiero agradecer a todos los presentes su asistencia, que una vez más reafirma la amistad y cariño mutuos.*

*A todos ustedes muchas gracias.*

Los venenos se han usado ampliamente a lo largo de las distintas etapas de la humanidad, como arma para derrotar al enemigo, con fines cinegéticos, instrumento ejecutor, elemento de eliminación masiva, uso suicida, eliminación del rival o enemigo, venganzas, acelerador de herencias; incluso hoy en día se emplean sustancias venenosas en la ejecución de penas de muerte o para deshacerse de disidentes e individuos molestos para ciertos regímenes políticos. Se describe en el Rig Veda, libro sagrado de la India escrito hace 3600 años, el uso de flechas y jabalinas impregnadas con extracto de acónito. Otras civilizaciones y culturas envenenaban sus flechas o dardos con las sustancias que empíricamente habían demostrado su poder letal, piel de rana, veneno de víboras, hormigas rojas, etc.

Los venenos ocupan un lugar destacado en las leyendas mitológicas, lo que demuestra un amplio conocimiento de los efectos de los mismos por parte de los creadores de estos mitos. Medea, hija del rey Eetes de la Cólquida y de la ninfa Asterodia, después de separarse de Jasón, se unió a Egeo, rey de Atenas; intentó matar a Teseo, hijo primogénito del rey, ofreciéndole una copa con un extracto de acónito, para defender los derechos al trono de su hijo Medo, envenenamiento, que evitó el rey, al reconocer a su hijo, que había regresado de incógnito, cuando vio que portaba su espada (fig. 1 diapositiva 5 de la presentación).



Fig. 1 Medea ofrece una copa con veneno a Teseo



Fig. 2 Hércules luchando contra la Hidra de Lema

Otro relato mitológico narra la victoria de Hércules sobre la hidra de Lema (fig. 2), con cuya sangre envenenó las flechas que utilizó en la lucha contra los Titanes, una de estas flechas hirió accidentalmente al centauro Quirón, produciéndole una llaga dolorosísima que no cicatrizaba, Quirón tuvo que renunciar a su inmortalidad para acabar con su sufrimiento. (Diapositiva 6 de la presentación)

El veneno también ha ocupado un amplio espacio en la literatura. William Shakespeare (1564-1616) en “La trágica historia de Hamlet, Príncipe de Dinamarca”, el fantasma del padre del Príncipe, revela a su hijo que ha sido envenenado: “Tu tío me sorprende en aquella hora de quietud, y trayendo consigo una ampolla de licor venenoso, derrama en mi oído su ponzoñosa destilación” escena XII. Probablemente era extracto de beleño (figs 3 y 4, diapositiva 8 de la presentación).

En “La lamentable tragedia de Romeo y Julieta”, Romeo: “Temerario piloto, lanza tu zarandeada nave contra la roca implacable. Ah, leal boticario, tus drogas son rápidas, con un beso muero”, acto V, escena III. Veneno no identificable, quizás extracto de acónito, por la rapidez de acción.



Fig. 4 Portada de una novela

Oscar Wilde (1854-1900), en “El crimen de Lord Arthur Savile”, crea una trama compleja, narra las propiedades tóxicas del acónito, aunque Lord Arthur no llega a utilizarlo.

En el siglo XX numerosos escritores de las denominadas, entonces, novelas policíacas, actualmente, novelas negras, describen envenenamientos con las más variadas sustancias tóxicas, desde el arsénico al talio, pasando por el monóxido de carbono o el cianuro, estriquina, curare, etc. denotando conocimientos extensos de su poder tóxico y de la forma de administrarlas para que ejerzan su acción letal. Sir Arthur Conan Doyle era médico oftalmólogo, Richard Austin Freeman médico, Edgar Wallace del Cuerpo de Sanidad Militar, Agatha Christie enfermera y farmacéutica, etc., circunstancias que les permitían tener amplios conocimientos de la toxicidad de estas sustancias (fig. 4).

Dejando aparte estos comentarios literarios y centrándonos en el núcleo de esta conferencia, vamos a establecer la definición de una serie de términos, relacionados con el mismo.

Podemos definir el veneno como un tóxico muy potente, utilizado como elemento deletéreo, arma ejecutoria de sentencias judiciales, útil doloso como instrumento de venganza, acelerador de la muerte con fines políticos, lucrativos o suicidas.

La toxicología es la ciencia que estudia los venenos, como definió el menorquín José

THE  
Tragicall Historie of  
HAMLET,  
Prince of Denmark.  
By William Shakespeare.  
Newly imprinted and enlarged to almost as much  
again as it was, according to the true and perfect  
Copie.



AT LONDON,  
Printed by I. R. for N. L. and are to be sold at his  
shoppe vnder Saint Dunions Church in  
Fleetstreet. 1616.

Fig.3 Portada de Hamlet, ed.1605



Fig. 4 Flores de beleño (Hiosciamus Niger) hiosciamina

Mateo Buenaventura Orfila (1787-1853), profesor de la “*Faculté de Médecine de Paris*” en su libro “*Traité des Poisons*”, años más tarde Pedro Mata (1811-1877) en su libro “*Medicina Legal*” define: “Toxicología es la ciencia que trata de la intoxicación y de las sustancias que la producen”, una definición más actual y más precisa, nos la da el profesor valenciano Juan Antonio Gisbert Calabuig (1922-2000): “La ciencia que estudia los tóxicos y las intoxicaciones, estudia el agente tóxico, su origen, sus propiedades, su mecanismo de acción, las consecuencias de sus efectos lesivos, los métodos de análisis e identificación, su prevención en el ambiente laboral”<sup>(1)</sup>. Tóxico es cualquier sustancia capaz de producir alteraciones graves en la fisiología de un ser vivo, los tóxicos pueden ser naturales o sintéticos. (Diapositivas 9 y 10 de la presentación)



Fig. 5 Indígenas del Amazonas cazando

Según Theophrastus Philipus Aureolus Bombastus von Hohenheim, más conocido como Paracelso: “Nada puede ser tóxico, todo puede ser tóxico: La diferencia está en la dosis”, a lo que nosotros podemos añadir: también de la vía de entrada en el organismo, así como las circunstancias del sujeto receptor. Unos ejemplos pueden aclarar este aserto, el curare utilizado por los indígenas de la selva amazónica (fig. 5) es un compuesto muy polar, tiene dos amonios cuaternarios (fig. 6), por lo que no

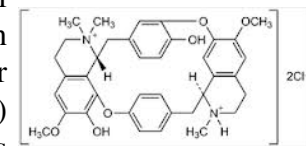


Fig. 6 Molécula de tubocurarina

puede absorberse por vía oral, sin embargo bastan pequeñas cantidades (mg), en un dardo o una flecha para paralizar a un animal que luego sirve de alimento sin peligro para los que lo consumen. En el año 1800 Alexander von Humboldt, tuvo la

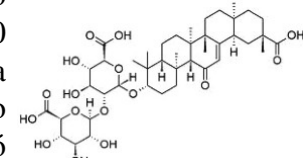


Fig. 7 Ac. Glicirrónico

oportunidad de presenciar como se preparaba este veneno, lo probó, lo encontró amargo, sin tener ninguna consecuencia ya que como se señaló anteriormente, la tubocurarina no se absorbe por vía oral. Sustancias químicas de estructura similar tienen actualmente gran aplicación en cirugía, como relajantes musculares.

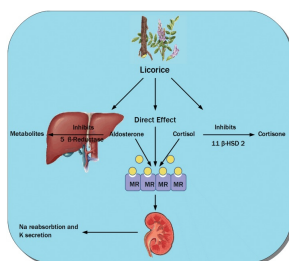


Fig. 8 Mecanismo de acción del ácido glicirrónico

Medicamentos, inicialmente poco tóxicos, pueden ser mortales en recién nacidos, que no tienen todavía desarrollado el sistema enzimático encargado de inactivarlos y facilitar su eliminación, similarmente puede ocurrir en individuos con insuficiencia hepática, renal u otras patologías; el aparentemente inocuo bicarbonato puede producir una alcalosis grave cuando se ingiere en cantidades excesivas, y la atractiva regalicia cuyo extracto, se utilizó para el tratamiento de la úlcera de estómago en el segundo tercio del siglo XX, a la que ahora se le han encontrado otras propiedades muy interesantes, como anticanceroso, protector hepático, mejoría de la isquemia cerebral tras traumatismos, etc.<sup>(2,3,4y5)</sup>, puede causar

intoxicaciones graves si se consume sin medida, ya que el ácido glicirrónico, su principal componente, tiene una estructura similar a los mineralocorticoides (fig 7), como consecuencia puede producir un pseudoaldesteronismo con hipertensión, alteraciones electrolíticas e hipokalemias graves, debido a la coexistencia de un triple mecanismo de acción: 1º.- inhibición de la 11-β-hidroxiesteroide-dehidrogenasa tipo 2, que transforma el cortisol en cortisone, disminuyendo su actividad, 2º.- inhibición de la 5-β-reductasa, que metaboliza la aldosterona y 3º.- combinación con los receptores renales de los mineralocorticoides, activándolos<sup>(6)</sup> (Fig 8); como consecuencia de la hipertensión se pueden producir hemorragias intracraneales y edemas

cerebrales<sup>(7,8,9 y 10)</sup>, las alteraciones electrolíticas conllevan retención de  $\text{Na}^+$ , edemas, eliminación excesiva de  $\text{K}^+$  y debilidad muscular, incluso rabdomiolisis<sup>(11 y 12)</sup> (Diapositiva 11 de la presentación).

Hammurabi, rey de los sumerios (1792-1750 a. J. C.), en su famoso código, grabado en un gran monolito de basalto, recoge junto a leyes y normas de vida, tratamientos medicinales y la descripción de tóxicos o venenos, generalmente de origen vegetal, usados para ejecutar sentencias de muerte. El papiro de Ebers (1500 a. J. C.) es un auténtico tratado de medicina y cirugía, compilado por los médicos egipcios en un papel de cáñamo de 20 m. de longitud por 30 cm. de altura, en él se describen más de 700 sustancias, la mayoría de origen vegetal, con propiedades curativas o tóxicas; es sorprendente y a la vez curioso que a su vez sea un tratado de Sanidad Pública, subvencionada por el Estado, en el Antiguo Egipto, que pagaba a los médicos y éstos gozaban de gran prestigio y respeto por parte de los ciudadanos.

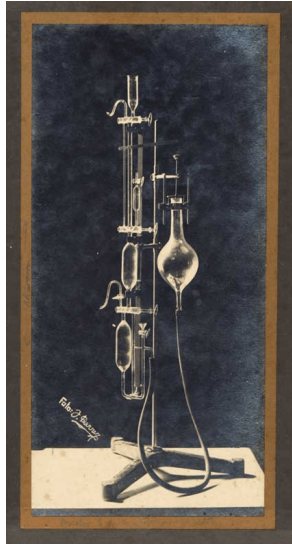


Fig. 9 Aparato para determinar gases tóxicos en la sangre, diseñado por el Dr. Peset

Entre nosotros han existido toxicólogos famosos, como el menorquín Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), Catedrático de la Sorbona, intervino decisivamente en el juicio de la envenenadora madame Lafargue, al detectar arsénico en los huesos de su marido, mediante el ensayo de Mars. El valenciano Juan Bautista Peset Aleixandre (1886-1941), Doctor en Medicina, Ciencias y Derecho, perito químico y mecánico, Catedrático de Medicina Legal y Toxicología, Rector Magnífico de la Universidad de Valencia, apoyándose en sus profundos conocimientos diseñó el primer aparato para detectar y determinar los gases tóxicos en la sangre, que construyó bajo su dirección la fábrica de vidrios de Jena (Diapositivas 12 y 13 de la presentación y fig. 9).

En la diapositiva 14 de la presentación se muestra un cuadro con una serie de hitos históricos referentes a la toxicología, que los autores han considerado relevantes, recopilados, en el año 2005, por Steven G. Gilbert y Antoinette Hayes del Institute of Neurotoxicology and Neurological Disorders y de la Northeastern University (2005), respectivamente; debido a la profusión de la información acumulada no resulta de fácil lectura y comprensión.



Fig.10 Envenenamiento de Sócrates en presencia de sus discípulos

Históricamente el empleo de los venenos, podría dividirse en tres épocas bastante bien definidas: La primera que podría considerarse la del Mundo Clásico, estaría comprendida entre la Grecia del siglo IV a. J. C., hasta la decadencia del Imperio romano, bien entrado el siglo II de nuestra era; una segunda época comprendería desde la convulsa baja Edad Media hasta finales del siglo XVII y una tercera que se podría considerar como actual empezaría a finales del siglo XIX y probablemente no ha terminado todavía.

Describiremos a continuación, sin ánimo de ser exhaustivos algunos envenenamientos, que por las personas implicadas en los mismos o por los métodos utilizados para ejecutarlos han trascendido a la historia.

La justicia griega del siglo IV a. J. C. se servía de la cicuta para ejecutar las sentencias de muerte de una manera limpia y poco cruenta, aunque el coste y la dificultad de la preparación de este veneno limitaba su uso, aplicándose en contadas ocasiones y siempre a sentenciados de cierto relieve ciudadano, como fue el caso de Sócrates, filósofo griego, cuyas enseñanzas y filosofía, recopiladas en los escritos de sus discípulos tienen vigencia actualmente. Terminada la oligarquía de los treinta tiranos, a cuya política se opuso tenazmente y restaurada una democracia débil e inestable, la conducta y las enseñanzas de Sócrates le crearon enemigos entre la aristocracia, el gobierno e incluso entre sus propios discípulos, que consideraban su amistad como peligrosa. Acusado de impiedad, no respetaba a los dioses, y de corrupción de los jóvenes, fue sentenciado a muerte y aunque pudo eludir la pena, su desmedido orgullo le condujo a su cumplimiento, Platón, que no pudo presenciar la muerte de Sócrates, debido a la congoja que le embargaba, relata fielmente, en Fedón, todo el proceso de la muerte tal como se la describieron los otros discípulos que sí la presenciaron. Sócrates tras la ingestión de la cicuta que le entrega el verdugo (fig. 10), le interpela: “ Vamos amigo, tú que sabes de esto, ¿qué es lo que hay que hacer?, el verdugo le responde: “Una vez lo hayas bebido, da unos paseos, hasta que notes las piernas pesadas, entonces te acuestas y el veneno hará el resto”. Efectivamente la parálisis fue ascendiendo y cuando se paralizaron los músculos intercostales y el diafragma, impidiéndole respirar, le sobrevino la muerte, parece ser que la cicuta se administraba con una bebida alcohólica, mezclada con opio, para amortiguar la convulsiones y el sufrimiento que podía provocar la asfixia. Corría el año 399 a.J.C. <sup>(13,14y15)</sup>

Hércules recomienda a Dionisio que ingiera cicuta para poder entrar en el Hades, Aristófanes, 404 años antes de Jesucristo, en su comedia “Las Ranas”.

La cicuta (*Conium maculatum*), contiene como principal compuesto activo un alcaloide, denominado coniina, con una estructura química similar a la nicotina y como la nicotina produce la activación de los receptores colinérgicos nicotínicos, despolarizando las células del órgano efector dotado de este tipo de receptores, que son canales iónicos ( $\text{Na}^+$ ) controlados por ligando (fig. 11), la combinación de acetilcolina o de cualquier otro agonista nicotínico (coniina, nicotina, succinilcolina, etc.) produce la apertura del canal de  $\text{Na}^+$  y la despolarización de la célula efectora, estimulándola; si la despolarización persiste, se produce una inactivación celular, una parálisis en el caso de los músculos, la diferencia entre la acción de la acetilcolina y el resto de los compuestos citados anteriormente es que la acetilcolina se destruye rápidamente, permitiendo la repolarización, estableciéndose un ciclo *on-off*, que permite la contracción muscular voluntaria, imposible tras la acción de estos compuestos despolarizantes <sup>(16)</sup>.

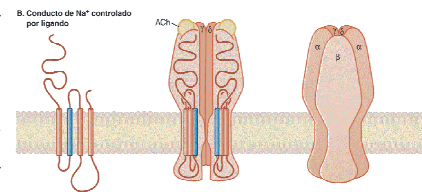


Fig. 11 Receptor colinérgico nicotínico, canal iónico controlado por ligando

Además la cicuta contiene otras sustancias tóxicas, no alcaloideas, que contribuyen a los efectos letales de esta planta, con la cicutoxina, un heptadecadiol poliinsaturado, que se comporta como un potente antagonista no competitivo del GABA, atraviesa la barrera hematoencefálica y causa temblor, convulsiones y muerte. <sup>(17y18)</sup>

La cicuta también tuvo su protagonismo en el siglo XVIII, cuando el pediatra, George Armstrong, ensayó su utilización en el tratamiento de la tosferina, se produjeron bastantes muertes, curiosamente las pruebas se hicieron en el *Dispensary for the Infant Poor* nunca en su consulta particular <sup>(19)</sup>.

La cicuta también puede causar problemas en la ganadería al ingerirla el ganado no estabulado junto a otras hierbas silvestres, se han descrito efectos teratógenos, caracterizados por malformaciones óseas, paladar hendido, etc., que pueden variar dependiendo del tiempo de gestación de las hembras preñadas que ingirieron las hierbas<sup>(20y21)</sup>, produce parálisis y muerte en el ganado bovino, porcino, ovino, caprino, conejos e incluso puede ser mortal para algunos insectos<sup>(16y22)</sup>.

Han pasado 2413 años desde la muerte de Sócrates y en alguno de los estados de los Estados Unidos de América, uno de los componentes, aunque no el único, de la inyección letal (el Pancuronio), produce los mismos efectos que la cicuta, aunque por un mecanismo de acción ligeramente diferente, es una molécula rígida con dos amonios cuaternarios (fig12) que se fijan en los sitios de unión de la acetilcolina del receptor nicotínico (fig13) de la placa motora, impidiendo su activación y la despolarización, el resultado es el mismo, parálisis flácida de los músculos esqueléticos, pero en este

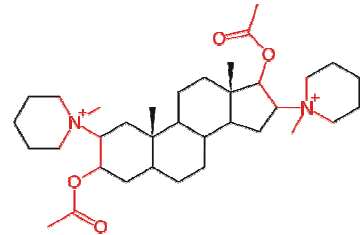


Fig. 12 Estructura química del pancuronio en la que se observan los amonios cuaternarios. En rojo se destacan las partes de la molécula que reproducen la estructura de la acetilcolina

caso la parálisis muscular es fácilmente reversible mediante la utilización de un inhibidor de las colinesterasas<sup>(23)</sup>, como hemos

Fig. 13 Representación esquemática de un receptor nicotínico, se destacan los sitios de unión de la acetilcolina que son los sitios de anclaje del pancuronio

podido observar en los múltiples ensayos clínicos que hemos realizado y Tesis Doctorales que hemos dirigido en colaboración con el Servicio de Anestesiología del Hospital Virgen del Rosell, investigando la relación de la farmacodinamia con la farmacocinética de distintos bloqueantes neuromusculares (fig14)<sup>(23)</sup>, otro aspecto importante es que al ser un derivado con dos amonios cuaternarios es muy polar y no atraviesa la barrera hematoencefálica, careciendo de efectos sobre el sistema nervioso central, tampoco se absorbe por vía digestiva. Este compuesto también ha sido objeto de la atención periodística, generalmente errónea ya que muchos periodistas al carecer de la formación o información científica necesaria cometen errores de bulto muy llamativos, Kile Munzenrieder publicó en el Miami new Times que un hospital fue demandado por la inyección accidental a un paciente del fármaco utilizado en las ejecuciones, sucedió de esta forma: Richard Smith de 79 años ingresa el 30 de Julio de 2010, en el North Shore Medical Center, padeciendo un fuerte dolor de estómago, la enfermera se confundió y le inyectó pancuronio en vez de famotidina, inhibidor de la secreción gástrica, los efectos paralizantes del pancuronio se neutralizaron rápidamente, mediante el empleo de un inhibidor de las colinesterasas (fig. 14) y el enfermo se dio de alta, pero murió un mes más tarde, quizás por otra patología, circunstancia que aprovecharon los periodistas para incriminar al hospital y a la enfermera, y la familia para pedir una indemnización, evidentemente la causa de

investigando la relación de la farmacodinamia con la farmacocinética de distintos bloqueantes neuromusculares (fig14)<sup>(23)</sup>, otro aspecto importante es que al ser un derivado con dos amonios cuaternarios es muy polar y no atraviesa la barrera hematoencefálica, careciendo de efectos sobre el sistema nervioso central, tampoco se absorbe por vía digestiva. Este compuesto también ha sido objeto de la atención periodística, generalmente errónea ya que muchos periodistas al carecer de la formación o información científica necesaria cometen errores de bulto muy llamativos, Kile Munzenrieder publicó en el Miami new Times que un hospital fue demandado por la inyección accidental a un paciente del fármaco utilizado en las ejecuciones, sucedió de esta forma: Richard Smith de 79 años ingresa el 30 de Julio de 2010, en el North Shore Medical Center, padeciendo un fuerte dolor de estómago, la enfermera se confundió y le inyectó pancuronio en vez de famotidina, inhibidor de la secreción gástrica, los efectos paralizantes del pancuronio se neutralizaron rápidamente, mediante el empleo de un inhibidor de las colinesterasas (fig. 14) y el enfermo se dio de alta, pero murió un mes más tarde, quizás por otra patología, circunstancia que aprovecharon los periodistas para incriminar al hospital y a la enfermera, y la familia para pedir una indemnización, evidentemente la causa de

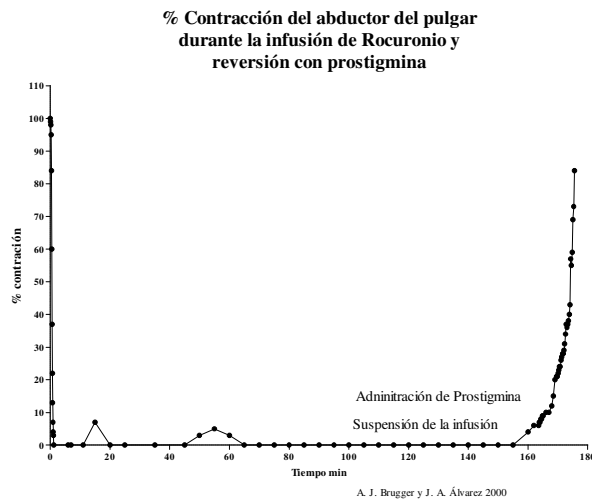


Fig. 14 Efecto inhibitor de la contracción muscular del Rocuronio, similar al Pancuronio y su rápida reversión por un inhibidor de las colinesterasas

la muerte no pudo ser el pancuronio, tal como figura en el titular del periódico<sup>(24)</sup>.

En los siglos IV, III, II a. J. C. y siguientes estaba muy popularizado el uso de los venenos para deshacerse de los adversarios, las familias pudientes tenían esclavos probadores de alimentos y bebidas para resguardarse de los posibles envenenamientos, ¡pobres infelices!, ignorantes de que también existían venenos de efecto retardado que producían la muerte días después de su ingestión. En este ambiente de temor a morir envenenado, aparece una figura mítica, precursora de lo que más tarde se llamaría inmunidad, el longevo Mitrídates VI (132-64 a. J. C.), rey del Ponto, que intentó la búsqueda del antídoto universal, realizó experiencias con esclavos y prisioneros de guerra, a los que administraba pequeñas cantidades de tóxicos, a dosis crecientes, él mismo se incluyó en estas experiencias ingiriendo también dosis mínimas progresivas de las sustancias que habitualmente se utilizaban como venenos, estas experiencias parecen precursoras de la inmunoterapia que en 1890 iniciaron von Behring y Kitasato con el descubrimiento de las antitoxinas.

Mitrídates llegó a confeccionar el llamado Mitridato, pretendido antídoto universal, una pócima muy compleja con más de 50 componentes, descrita y elogiada por Celso, según narra Juniano Justino en su “*Epitoma Historiarum Philippicarum XXXVII 2*” y criticada racionalmente por Plinio el Viejo (23-79 de nuestra era), según se recoge en la edición realizada en Rotterdam de su Enciclopedia *Naturalis Historiæ* dedicada al Emperador Tito (C. Plinii Secundi, *Naturalis Historiæ Tomus primus*, Rotterdam Hakios 1669) (diapositiva 19).

La vieja aspiración de poseer antídotos para los venenos ha estado presente en la mente de la humanidad, incluso en la actualidad. Una publicación reciente recopila toda una serie de tratamientos de posibles intoxicaciones incluyendo desde los gases de guerra hasta los agentes biológicos, sin olvidar toxinas tan potentes como la ricina<sup>(25)</sup> y en otra se exponen los resultados experimentales de toda una serie de extractos vegetales con propiedades protectoras sobre los posibles efectos tóxicos de los xenobióticos<sup>(26)</sup>

En el Imperio Romano, los envenenamientos también tuvieron un gran protagonismo, quizás uno de los más famosos, por el personaje implicado y su gran difusión cinematográfica, fue el de Cleopatra VII (69-30 a. J. C.), la última reina del Egipto Antiguo y de la dinastía de los Ptolomeos; Cleopatra fue una mujer de gran belleza (fig. 15) y de una amplia cultura, educada según la tradición griega seguida por la dinastía Ptoloméica, era versada en lenguas (griego, hebreo, arameo, sirio y latín), sabía música, arte, literatura, ciencias políticas, matemáticas y astronomía, se sirvió de su gran atractivo físico y su inmensa cultura para enamorar a Julio Cesar y posteriormente a Marco Antonio, que le prestaron apoyo militar frente a las aspiraciones de su hermano y esposo Ptolomeo XIII, pero Marco Antonio que llevaba una vida delujo y derroche junto a su amante, se enfrentó al poder de Roma y Octaviano (Octavio) lo derrotó en la batalla naval de Accio, Marco Antonio se suicidó, arrojándose sobre su espada; Octaviano apresó a Cleopatra y quiso exhibirla encadenada en la ceremonia del Triunfo; Cleopatra no estaba dispuesta a sufrir la humillación de ser expuesta como esclava, cuando había sido reina y optó por suicidarse, se recluyó en un mausoleo con el cadáver de Marco Antonio, vigilada por los soldados de Octavio, un campesino portador de un cesto con higos, en el que se escondía una Cobra Marroquí (Moroccan Cobra, *Naja Haje legionis*), burlando la vigilancia de los centinelas que la custodiaban, entró en

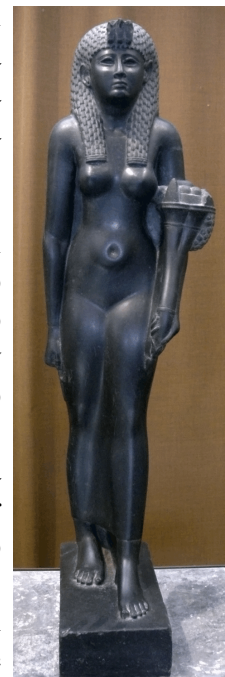


Fig. 15 Cleopatra VII



Fig. 16 Representación poética de la muerte de Cleopatra

el recinto donde se encontraba Cleopatra, acompañada de sus doncellas Iras y Charmian. Existen varias versiones sobre el lugar donde le mordió la serpiente, la romántica versión de la mordedura en el pecho izquierdo (fig. 16), que está más cerca del corazón, no se sustenta, predominando la teoría de que fue en las venas del brazo, donde realmente dejó su veneno la cobra, estos hechos no se pueden confirmar, ya que hasta el momento, no se ha encontrado la tumba donde reposan los restos de Marco Antonio y Cleopatra. Cleopatra muere a los pocos minutos abrazada al cadáver de Marco Antonio, final romántico de una vida

excepcional.

El veneno de las cobras y en general el de los elápidos (familia de las serpientes altamente venenosas) es muy complejo, los análisis proteómicos muestran que contiene un total de 76 proteínas, agrupadas en 9 familias, entre las que destacan

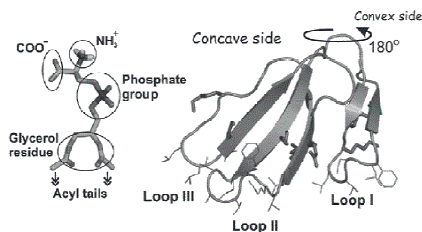


Fig. 17 Representación de la interacción de la cardiotoxina (veneno de tres dedos) con la fosfatidil serina

varias neurotoxinas paralizantes, proteasas, oxidasas de l-aminoácidos, venenos similares a la muscarina, fosfolipasas, metaloproteinasas cardiotoxinas, citotoxinas, etc.<sup>(27)</sup>, la mayoría de estas sustancias son las denominadas toxinas de tres dedos (3FTx), con distintos efectos sobre los procesos fisiológicos que interfieren. Algunas de ellas son similares al activador del plasminógeno, encontrado en los extractos de próstata y de testículo, con amplia actividad fibrinolítica<sup>(28)</sup>, otras tienen actividad neurotóxica, bloqueadoras de los receptores nicotínicos pre y postsinápticos<sup>(29)</sup>, produciendo una parálisis flácida<sup>(30,31)</sup>, curiosamente coexisten otras proteínas que sin ser tóxicas potencian dramáticamente la acción de las neurotoxinas, al unirse con ellas formando complejos mucho más activos<sup>(30)</sup>; hay también toxinas bloqueadoras de los receptores adrenérgicos, muscarínicos, de los canales de  $Ca^{2+}$ , de la acetilcolinesterasa<sup>(32)</sup>. Las citotoxinas y cardiotoxinas lisan muchas células y despolarizan los miocardiocitos<sup>(33)</sup>, desorganizando la bicapa lipídica de las membranas celulares al unirse a la fosfatidilserina (fig.17) y causando la muerte celular<sup>(33)</sup>, Todo este conjunto de acciones conduce a la muerte en pocos minutos y aunque existen sueros antiveneno de serpiente, se tiene que actuar muy rápidamente para conseguir neutralizar los efectos de estas toxinas, según se explica en el artículo publicado por los australianos Kornhauser y colaboradores en *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*<sup>(34)</sup>

Octavio una vez derrotada la armada conjunta de Marco Antonio y Cleopatra VII y muertos estos amantes, regresa a Roma, donde se proclama emperador con el nombre de Cesar Augusto; es el comienzo del Imperio Romano, periodo de intrigas, conjuras, incestos, asesinatos y envenenamientos.

A Octavio le sucede Tiberio y durante su mandato mueren envenenados sus sucesores naturales, a Germánico, su sobrino, lo envenena Cneo Calpurnio Pisón, aunque no existe constancia del veneno utilizado; Agripina la Mayor, esposa de Germánico, sospechó que Tiberio había sido el inductor del envenenamiento para favorecer a su hijo, Druso el Joven, en la sucesión al trono Imperial. Druso estaba casado con Livila, hermana de Germánico y presunta amante de Sejano, que la induce a envenenar a su esposo.



Muertos Germánico y Druso el Joven la sucesión imperial recae conjuntamente, en el nieto y el sobrino nieto de Tiberio , Tiberio Gemelo y Calígula, este último conspira con Macro y asfixian con una almohada al emperador Tiberio.

Una vez en el poder, Calígula, manda asesinar a su primo Tiberio Gemelo, quedando como único gobernante de Imperio Romano, sus excesos económicos, su libertinaje y crueldad, condujeron a la Guardia Pretoriana a conspirar en su contra y llevar a cabo su asesinato.

Muerto Calígula y asesinados la mayoría de sus parientes, su tío Claudio, que había huido de palacio, fue proclamado emperador por el soldado pretoriano Grato, que lo encontró escondido detrás de una cortina, posteriormente fue reconocido como emperador por el Senado.

Calígula tenía una hermana, Agripina la Joven o la Menor, que estuvo casada en primeras nupcias con el cónsul romano Enobarbo, que opinaba: “*De mi unión con Agripina, solo puede nacer un monstruo*”; en efecto, nació Nerón. Agripina tuvo posteriormente gran protagonismo en el desarrollo de los acontecimientos Imperiales al unirse en matrimonio con Claudio.

Claudio de su tercer matrimonio con Mesalina, tuvo un hijo varón, Británico. Repudiada y ejecutada Mesalina por promiscua, Claudio se casa con su sobrina Agripina la Menor y adopta a su hijo Nerón.

Agripina, mujer ambiciosa, pretende que su hijo, Nerón, herede el trono imperial en detrimento de Británico el hijo de Claudio. Consigue con halagos que Claudio, nombre heredero a su hijo. Por aquél entonces estaba encarcelada y condenada a muerte, una esclava gala, Locusta, que se había criado en el campo y tenía amplios conocimientos del potencial tóxico de las plantas y los minerales, había hecho ensayos en animales e incluso en esclavos, también al igual que hizo Mitridates, ingería pequeñas dosis de tóxicos para inmunizarse a sus efectos. Agripina, conocedora de las habilidades de Locusta, le propuso liberarla a cambio de que le ayudara a deshacerse de su anciano marido Claudio, Locusta accedió, con tal de liberarse de la muerte. Era el mes de Octubre y había abundancia de setas, manjar predilecto de Claudio; Locusta preparó un guiso de estos hongos, entre los cuales había algunos ejemplares del altamente tóxico y mortal “*Amanita phalloides*”, después que el probador oficial, tomara uno de los hongos inofensivos, el emperador Claudio /diapositiva 22), devoró con fruición el resto del guiso, al cabo de cierto tiempo, se sintió mal, su estado se fue agravando paulatinamente hasta que falleció al cabo de tres días. Probablemente además e los hongos venenosos, Locusta debió añadir al guiso algún otro tóxico, ya que los síntomas de la intoxicación carecieron del periodo de latencia típico de la intoxicación por “*Amanita phalloides*”

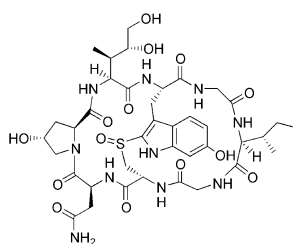


Fig. 18  $\alpha$ -amanitina

La “*Amanita phalloides*” sintetiza unas ciclopeptinas (fig.18), la  $\alpha$ -amanitina y la  $\beta$ -amanitina, ambas muy tóxicas siendo la  $\alpha$ -amanitina la más potente, basta 0,1 mg. kg<sup>-1</sup> para producir la muerte de un individuo adulto, la  $\alpha$ -amanitina ocupa y bloquea de forma permanente el sitio activo de la RNA polimerasa tipo II, (fig. 19) bloqueando de esta forma la síntesis proteica<sup>(35)</sup>, las primeras células afectadas son las del tracto gastrointestinal, produciéndose vómitos y diarreas, tras un periodo de latencia de 6 a 8 horas, posteriormente se afectan

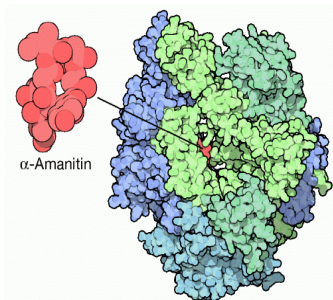


Fig. 19 Bloqueo del sitio activo de la RNA polimerasa tipo II, por la  $\alpha$ -amanitina

los hepatocitos, produciéndose una hepatólisis, existe circulación hepatoentérica, que mantiene más tiempo la toxina en el organismo, se produce afectación renal (síndrome hepatorenal) y encefalopatía hepática, están aumentadas la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa y la láctico deshidrogenasa, los niveles de estas enzimas orientan sobre el pronóstico de la intoxicación, también se produce un desequilibrio iónico con una acidosis muy marcada<sup>(36)</sup>. El tratamiento de la intoxicación debe ser muy temprano, si transcurren más de 24-30 horas, prácticamente, la única solución es el trasplante hepático y no siempre resulta efectivo<sup>(37)</sup>, tampoco da buenos resultados la plasmaféresis. Se ha ensayado la administración de fármacos protectores hepáticos, como la acetil-cisteína, la bencilpenicilina, el ácido tióctico (ácido  $\alpha$ -lipóico, potente antioxidante y evacuador de radicales libres, que se extrae del lúpulo), cimetidina y silibinina<sup>(38)</sup>, aunque no siempre dan buenos resultados<sup>(39)</sup>.

De especial interés es la silibinina, un flavolignano que se extrae de las hojas, flores y semillas del Cardo Mariano (*Silybum marianum*, fig. 20), con la estructura molecular de las flavononas (fig. 21), se combina con la



Fig. 20 Cardo Mariano

proteín-disulfuro-isomerasa ERp57, favoreciendo la formación del complejo ERp57/REF1, que protege del estrés oxidativo y además favorece la redistribución intracelular del ERp57<sup>(40)</sup>, que

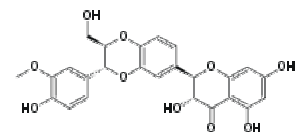


Fig.21 Estructura química de la silibinina

acoplado al retículo endoplásmico actúa como controlador de la calidad de las glicoproteínas de nueva síntesis, así como del correcto plegamiento de las mismas, favoreciendo la formación de uniones disulfuro en las glicoproteínas nacientes<sup>(41)</sup>, interviniendo en el ensamblaje del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC class I) y en la reparación del DNA<sup>(42)</sup>. La silibinina actúa como protector celular tanto en el hígado como en el riñón<sup>(43)</sup>, tiene acción antiinflamatoria, protege a los epitelios de los agentes irritantes como las mostazas<sup>(44)</sup> (fig 22) y previene el cáncer de piel inducido por los rayos UV<sup>(45)</sup>,

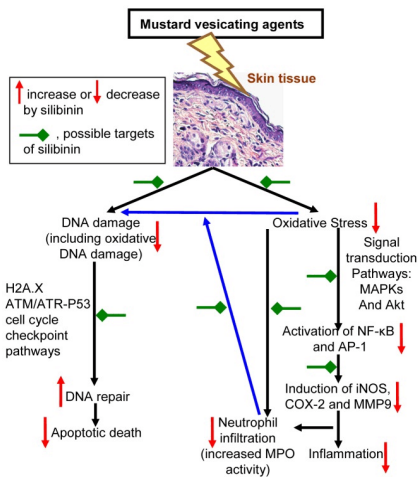


Fig. 22 Punto de acción de la silibinina como protector celular

es una de las sustancias de elección para el tratamiento de cualquier tipo de lesión hepática incluidas las producidas por paracetamol y de las lesiones renales causadas por la quimioterapia con cisplatino o vincristina, probablemente si en tiempos de Claudio se hubieran conocido estas propiedades del extracto de cardo mariano, podría haber sobrevivido. Pero la interacción silibinina-ERp57, con una constante de disociación casi nanomolar<sup>(40)</sup>, no se limita a la acción protectora celular y vigilante de la correcta síntesis de las proteínas, al parecer también puede tener un papel importante en detener el desarrollo de los melanomas<sup>(46)</sup> y del cáncer de mama<sup>(47)</sup>; además experimentalmente se ha demostrado que disminuye la acumulación de placas de  $\beta$ -amiloide y la expresión de la proteína precursora de amiloide<sup>(48)</sup>.

A partir del envenenamiento de Claudio, Locusta ocupó un lugar preeminente en la corte imperial, prestando sus conocimientos y servicios a las ricas patricias que deseaban desembarazarse de sus rivales o de sus maridos infieles, Nerón, temiendo que su primo Británico le arrebatara el poder, conminó a Locusta para que lo envenenara y tras un primer intento que ocasionó a Británico una diarrea, Locusta ante el temor de que Nerón tomara represalias por el



Fig. 23 Ranunculus scleratus

fracaso, preparó una nueva pócima con un alto contenido de sardonía, el jugo de una ranunculácea (*Ranunculus sceleratus* fig. 23, diapositiva 24), de gran toxicidad. Le sirvieron a Británico un guiso demasiado caliente, que el esclavo probador oficial mandó a enfriar convenientemente, ocasión que aprovechó Locusta para añadir el veneno, Británico murió a los pocos minutos entre convulsiones y con un rictus facial que semejava una sonrisa forzada (sonrisa sardónica), similar a la que produce la toxina tetánica, este efecto le da el nombre a este tóxico. Nerón arguyó que Británico había muerto a causa de un ataque epiléptico, quedando como único emperador de Roma.

La sardonía, jugo de algunas ranunculáceas, contiene un glucósido, la ranunculina, compuesto por una molécula de glucosa y la lactona del ácido  $\gamma$ .hidroxivinilacrílico, molécula de una estructura muy sencilla<sup>(49)</sup>, muy irritante y tóxica, también para los insectos incluidas algunas

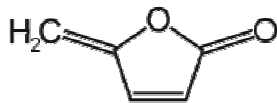


Fig. 24 Protoanemonina

especies de abejas no especializadas en recoger el polen de las ranunculáceas<sup>(50)</sup>. Cuando se hidroliza y pierde la glucosa, la lactona, denominada protoanemonina<sup>(51)</sup> (fig.24), tiene mayor actividad, localmente produce ampollas y úlceras amplias de evolución lenta<sup>(52)</sup> (ver diapositiva 24 de la presentación), los mendigos profesionales hindúes la utilizan para mantener llagas abiertas e inspirar mayor compasión<sup>(53)</sup>, algunas tribus africanas usan los ranúnculos en rituales mágicos para proteger al recién nacido de los las posibles enfermedades que supuestamente podría transmitirle el útero materno<sup>(54)</sup>, los resultados no suelen ser muy halagüeños. Si se ingiere aparte de producir intensos dolores gastrointestinales, induce contracciones musculares violentas y una contractura de los músculos de la cara adoptando el intoxicado una expresión de risa sardónica.

No existe literatura acerca de los mecanismos tóxicos de esta sustancia, por lo menos personalmente no he podido encontrarla, al parecer podría estar implicada una redistribución del  $Ca^{++}$ , con una considerable disminución de la concentración intracelular de este ión, pero los estudios se han realizado sobre músculo liso vascular aislado, por lo que resulta arriesgado extrapolar los resultados<sup>(55)</sup>

Las ranunculáceas y otras especies herbáceas que contienen protoanemonina son las causantes de la denominada enfermedad de la hierba en los caballos del Reino Unido<sup>(56)</sup> y alteraciones en el ganado vauno irlandés<sup>(57)</sup>

Este potente veneno ha despertado la atención de los homeópatas, que recomiendan su uso en individuos débiles, pusilánimes, deseosos de cariño, escrupulosos en sus costumbres, trastornos femeninos aunque como las medicaciones homeopáticas debe tener un mero efecto de placebo; sin embargo se recomienda tener mucha precaución con este remedio ya que estudios relativamente serios, advierten que la dosis límite diaria no debe sobrepasar los 180  $\mu$ g diarios ya que sobrepasarla puede ser peligrosa<sup>(58)</sup>.

La protoanemonina es un compuesto muy curioso que espontáneamente o con ayuda de calor se dimeriza formando la anemonina, totalmente inocua e in cluso se le han encontrado propiedades antiinflamatorias y facilitadoras de la recuperación de las neuronas cerebrales después de un período de anoxia<sup>(59)</sup>, estos son estudios experimentales que quizás dentro de algún tiempo tengan trascendencia clínica.

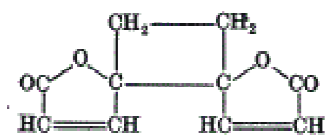


Fig. 26 Anemonina

Locusta ocupó un puesto relevante en la corte de Nerón, ayudando a a cortesanos y patricias a deshacerse de las personas incómodas, se calcula que fueron más de 400 los romanos

que murieron envenenados, como consecuencia de las pócimas preparadas gracias a los conocimientos y malas artes de esta experta en botánica. Cuando Neón se suicida el pretor Galva, la apresa y ordena que sea descuartizada por las fieras. No obstante su nombre a quedado ligado a la devastación ya que Linneo denominó "*Locusta migratoria*" a la langosta que arrasa las cosechas, el nombre español langosta deriva del latín locusta.

Tras la muerte de Nerón, el Imperio Romano pasa por un periodo de tranquilidad interna, aunque siguen las batallas con los pueblos fronterizos, en el año 161 d. J. C. Es proclamado Emperador Marco Aurelio, el tercer Emperador hispánico y el último de los llamados "Los Cinco Buenos Emperadores", muere en Vindobona, actual Viena, enfermo de viruela, no como nos han contado las dos versiones cinematográficas de su muerte, "La Caída del Imperio Romano" dirigida por Antony Mann en el año 1964, o "Gladiator" del director Ridley Scott, año 2000, en las que Marco Aurelio muere envenenado. Le sucede Cómodo, que fue un Emperador egocéntrico y narcisista, enamorado de su físico y propenso a todo derroche y libertinaje, vaciando las arcas del Imperio en combates con gladiadores. Estos desmanes despiertan la ira de la oficialidad del ejército, llegados a este punto, el prefecto Quinto Emilio Laeto y el chambelán Eclético, convencen a la amante de Cómodo, Marcia para que lo envenene, Cómodo ingiere la comida envenenada, pero la vomita y se baña, el liberto Narciso lo estrangula en el baño, ante el temor de que se descubriera el complot y el Emperador tomara represalias.

Dejando atrás el periodo clásico y llegando a la edad media, también pródiga en el uso de los venenos, proclive a todo tipo de fabulaciones sin fundamento, sobre su uso por parte de familias preeminentes, objetivos de envidiosos ávidos de poder, ansiando ocupar los puestos de relevancia de sus enemigos, sin reparar en insidias o leyendas que persisten, incluso años y siglos después de la muerte del rival.

En Roma la familia Borgia, valencianos nacidos en una época en la que el Reino de Valencia tuvo una gran preponderancia tanto cultural, como económica, había establecido allí su residencia a partir del nombramiento, por el papa Eugenio IV, de Alfonso de Borja y Cavanilles, como cardenal de la Curia. Los Borja, Borgia en italiano, no fueron ajenos a las insidias y maledicencias creadas y propagadas por las poderosas familias italianas, que no veían con buenos ojos que unos españoles ocuparan puestos de relevancia en Roma y el Vaticano.

Años más tarde Alfonso de Borja, accedió al Papado con el nombre de Calixto III, fue un administrador ejemplar, percibió el peligro que corría Europa, pero fracasó en la creación de una Europa Cristiana unida para combatir al turco; las rencillas entre las distintas monarquías reinantes impidieron este proyecto. Reivindicó la inocencia de la Doncella de Orleans, canonizó a Osmundo, el arzobispo de Salisbury y a San Vicente Ferrer. San Vicente era 25 años mayor que Alfonso de Borja, y siendo este último todavía niño, se encontró con San Vicente, que mirándole a los ojos predijo: "Serás Papa y me elevarás a los altares", como efectivamente sucedió <sup>(60)</sup>.

Años más tarde fue elegido Papa, Rodrigo de Borja que toma el nombre de Alejandro VI, impulsor de las artes y las ciencias, experto en leyes y Derecho Canónico, hábil diplomático; su elección fue acogida con júbilo por el pueblo romano, no así por las familias más poderosas (Medici, Orsini, Della Rovere, etc.), propició la restauración y decoración de las iglesias, destacando la de Santa María Maggiore, cuya decoración parece ser que se realizó con el primer oro que trajo Cristóbal Colón de América; resolvió certeramente el contencioso entre España y Portugal sobre el reparto de las tierras del Nuevo Mundo, emitiendo cuatro bulas que dieron lugar al Tratado de Tordesillas. La vida privada de este, por otro lado gran pontífice, no fue ejemplar

ya que tuvo varias amantes y bastantes hijos ilegítimos, lo cual era bastante común entre los cardenales de aquella época, pero como dijo el historiador Dr. Pastor “un mal engarce no hace perder el valor intrínseco de una joya”. No se sustentan sin embargo las afirmaciones de que su elección fuera el fruto de la compra de votos; obtuvo el apoyo del cardenal Ascanio Sforza, cuyo primo Giovanni se había casado con Lucrecia, la hija del Papa, la anulación de este matrimonio que teóricamente no llegó a consumarse por la presunta impotencia del marido, fue considerada como una afrenta y atrajo las iras de la familia Sforza, que propalaron los rumores de las relaciones incestuosas, que nunca existieron, de Lucrecia con su padre y su hermano César. Tampoco se sostiene que Alejandro VI intentara envenenar al cardenal Adriano da Corneto, sin embargo hay varias versiones de su muerte acaecida tras una cena en la casa de este cardenal, prevaleciendo la de una enfermedad infecciosa (¿malaria?), sobre un posible envenenamiento, lo cierto es que casi todos los comensales enfermaron, pero solamente murió el Papa Borgia <sup>(60)</sup>.

Su sucesor, Pío III, solamente fue Papa durante 26 días, sospechándose que fuera envenenado por Pandolfo Petrucci, amigo del poderoso cardenal Giuliano della Rovere, enemigo acérrimo de Rodrigo Borgia. Tras la muerte de Pío III della Rovere fue elegido Papa en el cónclave más breve de la historia (unas horas de duración), tomando el nombre de Julio II.

Lucrecia Borgia, mujer muy culta y bellísima, fue un mero instrumento de su padre para establecer alianzas con las familias poderosas contemporáneas, su primer matrimonio con Giovanni Sforza, no reportó a Alejandro VI los beneficios esperados y declaró el matrimonio nulo por impotencia del marido, este hecho desencadenó las iras de la poderosa familia Sforza, que difundió toda una serie de calumnias, atribuyéndole relaciones incestuosas con su padre y su hermano César y una gran capacidad intrigante con gran destreza para el manejo de un veneno, llamado “cantarella” que pretendidamente llevaba oculto en un compartimento secreto de una vistosa sortija, estas insidias fueron plasmadas por Victor Hugo en su obra teatral “*Lucrecia Borgia*” (1833), por la ópera de Gaetano Donizetti, del mismo nombre, basada en la obra de Victor Hugo y más recientemente en la novela pretendidamente histórica “*Los Borgia*” de Mario Puzo (2001). La realidad dista mucho de estas patrañas, Lucrecia fue una mujer versada en botánica, ciencias, arte y literatura y tras un segundo matrimonio que terminó con el trágico apuñalamiento de su marido por cinco enmascarados, se casó después de un tiempo prudencial con Alfonso de Ercole heredero del ducado de Ferrara, siendo un verdadero modelo de esposa y princesa, alabada por todos por su amabilidad, virtud, caridad y atención a los enfermos <sup>(60)</sup>(diapositiva 25 de la presentación).

En la Serenísima República Veneciana, gobernó, con mano dura el Consejo de los Diez, durante un periodo comprendido entre 1310 y 1797, fue un órgano legislativo y ejecutivo, constituido por diez miembros elegidos por el Gran Consejo de Venecia (*Maggior Consiglio*) presidido por el Dux, que se renovaba anualmente para evitar influencias y corruptelas, operaba en secreto, sin dar cuenta de sus decisiones a los tribunales de la República Veneciana; sus sentencias eran inapelables, de ejecución rápida, que en ocasiones eran sentencias de muerte, de cumplimiento inmediato; algunas ejecuciones eran públicas, otras secretas ejecutadas por verdugos anónimos, con ahogamiento nocturno de los condenados en la Laguna de Venecia, en otras ocasiones se recurría al envenenamiento, usando preferentemente extractos de acónito. Existían en diversas localizaciones una especie de buzones denominados Bocas de León (*Bocca di Leone* o *Boche delle Denuntie*), muy similares a los existentes en numerosas administraciones de correos,



Fig. 27 Buzón para las denuncias anónimas en el Palacio Ducal (Bocca di Leone)

incluso todavía se conserva uno localizado en el propio Palacio Ducal (fig. 27); en estos buzones, los ciudadanos depositaban, de forma anónima, las denuncias de delitos y conspiraciones contra la Serenísima República de Venecia, que el Consejo de los Diez analizaba e investigaba cuidadosamente, para en su caso dictar la sentencia pertinente, cuando esta era de muerte y se recurría con frecuencia al envenenamiento del reo, usándose con frecuencia extractos de acónito.

El acónito (*Aconitum napellus*, diapositiva 26) es una planta herbácea perenne que puede alcanzar hasta 1 m. de altura, tiene unas flores muy vistosas de un color azul intenso (fig. 28) y en sus raíces unos tubérculos parecidos a los nabos, de ahí su nombre; todas sus partes son extremadamente venenosas, contienen una serie de alcaloides de los cuales el principal y más tóxico es la aconitina, 1 mg. puede causar la muerte de un adulto de 80 kg.



Fig. 28 *Aconitum napellus* Fotografía Prof. Morales Olivias



El canal de sodio dependiente de voltaje tiene una estructura tubular, al igual que todos los canales iónicos celulares, pero a diferencia del receptor nicotínico (fig. 13) o del receptor del GABA, que también son canales iónicos, está formado por seis subunidades o dominios en lugar de cinco, en la subunidad  $\alpha$  existen seis sitios receptores que se combinan con ligandos específicos modificando la conformación del canal y sus funciones, la aconitina tiene una gran afinidad por el sitio receptor 2, (fig. 30 y diapositiva 26) produciendo un cambio alostérico en el canal que permite la entrada de Na<sup>+</sup> al interior de las células, aunque su eficacia no es la máxima, si se compara con la batracotoxina, es decir que actúa como un agonista parcial.<sup>(63,64)</sup> pero no por eso menos mortal; la persistente activación de los canales de Na dependientes de voltaje conlleva su vez la activación de los canales de Ca<sup>++</sup> voltaje dependientes y el consiguiente aumento de la concentración de Ca<sup>++</sup> intracelular que favorece la liberación de los neurotransmisores a nivel presináptico<sup>(65)</sup>.

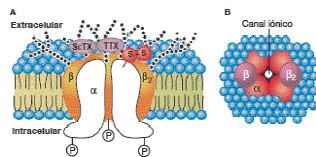


Fig. 30 Estructura del canal de Na dependiente de voltaje

Como se citó anteriormente la aconitina y los otros diterpenos relacionados, que contienen la especie de “*Aconitum*”, son cardiotoxinas y neurotoxinas muy activas, que pueden producir intoxicaciones por la ingesta accidental de la planta silvestre o por el consumo de decocciones de hierbas que contienen raíces de acónito, muy utilizadas en la cocina y medicina tradicional china<sup>(66,67)</sup>. Únicamente se pueden utilizar las raíces del acónito, después de un proceso adecuado para reducir o hidrolizar los componentes tóxicos, sin embargo el uso de cantidades excesivas o un procesamiento inadecuado pueden producir intoxicaciones.

La aconitina se une con una afinidad alta al sitio 2 de los canales de Na dependientes de voltaje de las células excitables del miocardio, de los nervios y de los músculos, que permanecen

abiertos, quedando las células en un estado refractario para nuevas excitaciones, se producen arritmias por interferencia en los procesos de postdespolarización, debilidad muscular y parálisis por disminución de la liberación de acetilcolina en la placa motora y contracciones tónicas del ileón por liberación excesiva de acetilcolina en las terminaciones de los nervios colinérgicos postganglionares<sup>(68)</sup>. El intoxicado presenta síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea y fuertes dolores abdominales; síntomas neurológicos parestesias en la zona perioral y en miembros, debilidad muscular y síntomas cardiovasculares, hipotensión dolor torácico, palpitations extrasístoles, arritmias, fibrilación ventricular y asistolia, refractarias a la cardioversión o los antiarrítmicos y que son la causa de la muerte<sup>(68)</sup>. No existe un tratamiento eficaz para la intoxicación, curiosamente se recomienda el uso de amiodarona y/o flecainida, que prolongan el periodo refractario de los miocitos, para el tratamiento de los casos menos graves<sup>(68)</sup>. Experimentalmente se ha comprobado en ratas que la tetrodotoxina que actúa en el sitio de unión 1 del canal de Na voltaje dependiente, cerrándolo protege en cierta medida la aparición de la fibrilación ventricular, disminuyendo la mortalidad de las ratas<sup>(69)</sup>. Del mismo modo la arctigenina retrasa la aparición de las arritmias inducidas por la aconitina, en ratas, sin que estén perfectamente explicados sus efectos sobre los canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>, pero de hecho retrasa la entrada de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup> en el miocito, acortando el tiempo de repolarización tanto en los controles o tras el tratamiento con aconitina<sup>(70)</sup>.

Los estudios forenses, en suicidas, muestran una amplia difusión de la aconitina en el organismo, encontrándose incluso en el humor vítreo, aunque a pequeñas concentraciones, las más altas se encuentran en el hígado, riñón y orina<sup>(71)</sup>, que superan ampliamente a las halladas en sangre o cerebro<sup>(72)</sup>.

La aconitina se degrada casi por completo en las muestras almacenadas a 20°, durante 30 días, mientras que a 4° o temperaturas inferiores no existe degradación apreciable<sup>(71)</sup>.

En la primavera de 1944 los aliados interceptaron un mensaje secreto alemán que solicitaba la captura de dos agentes soviéticos, armados con pistolas Mauser del calibre 7,65, muy inusual en las tropas rusas, habían disparado al jefe de las SS en Minsk y aunque las lesiones producidas por los proyectiles no asumían gravedad alguna, Kurt von Gottberg, moría al cabo de seis horas, con evidentes signos de envenenamiento; en la autopsia se recuperaron varios extraños proyectiles de pequeño calibre (7,65) y un peso de 4g., estudiados en los laboratorios de la Gestapo en Berlín, se apreció que estaban diseñados para liberar su contenido tóxico (28 mg. de aconitina), tras el impacto (fig. 31). El SS-Reichsführer Heinrich Himmler, mandó fabricar proyectiles similares con un diseño mejorado y probarlos, en el campo de concentración de Sachsenhausen, sobre 5 prisioneros sentenciados a muerte, a los que les dispararon tomando como diana el muslo; 3 de ellos murieron, con evidentes signos de intoxicación, en un espacio de tiempo de 2 horas, los otros 2 sobrevivieron ya que los proyectiles les atravesaron limpiamente los muslos; estas pruebas se llevaron a cabo el 11 de Septiembre, bajo la dirección de Oberführer Joachim Mrugowski<sup>(73)</sup>.

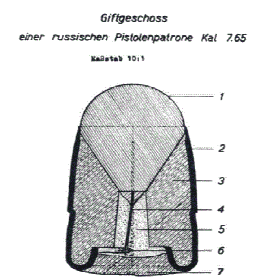


Fig. 31 Diseño de la bala del 7,65 que contenía aconitina en el espacio señalado con el nº 5

Aparte del amplio manejo de los tóxicos por la Serenísima República Veneciana, el siglo XVII, fue pródigo en el uso de los venenos y otras pócimas, unas usadas como filtros de amor, otras para deshacerse de las personas molestas, odiadas o amantes infieles, curiosamente la mayoría de los expertos en la fabricación, suministro y administración de los venenos eran mujeres. Una de las más famosas fue Teofanía d'Adamo (diapositiva 27), fundadora de una saga de

envenenadoras, ya que tanto su hija Giulia d'Adamo como su nieta Girolina d'Ádamo heredaron los secretos de la fabricación de un tóxico denominado "*Aqua Toffana*" al que se le atribuía, según la dosis administrada, el tiempo de aparición de los síntomas y la celeridad con que se producía la muerte. Se desconoce la composición del "*Aqua Toffana*", pero se sospecha que contenía arsénico y extracto de cimbalaria, al parecer era un líquido incoloro trasparente e insípido, que según las confesiones de Teofanía, antes de su ejecución, estaba compuesto por una serie de esencias vegetales, que no dejaba rastro sospechoso en las víctimas y sin que existiera ningún tipo de antídoto. Teofanía d'Adamo vivía en Sicilia y a ella y sus descendientes se les conocía con el sobrenombre de Toffanas, su labor de envenenadora quedó impune hasta que una vecina quiso envenenar a su marido, aderezándole la ensalada con "*Aqua Toffana*", el marido, cuando su mujer había ido a la cocina, cambió los platos y fue la mujer la víctima del envenenamiento, antes de morir confesó al marido su intención de envenenarlo y la procedencia del veneno, se produjo la denuncia correspondiente y el apresamiento y ejecución tras tortura de Teofanía el 12 de Julio de 1633, se le atribuyeron más de 600 envenenamientos.

Su hija Giulia emigró a Nápoles, mejoró la fórmula de su madre, denominándola ahora como "*Aqua di Nappoli*" y siguió con el lucrativo negocio del suministro de venenos, principalmente a mujeres despechadas, herederos impacientes....., cuando surgieron rumores sobre sus actividades se trasladó a Roma, donde siguió con su lucrativo negocio, hasta que un caso raro de un superviviente al envenenamiento la denunció, fue juzgada y ejecutada en 1659. Su hija Girolana siguió con el negocio, también acabo ejecutada atribuyéndosele 580 envenenamientos. No murió con ellas el secreto del "*Aqua Toffana*", pues sus colaboradoras y ayudantes difundieron su uso por Centro Europa, se sospecha que Mozart (muerto en 1791) fue víctima de este veneno, como el mismo declaró a su mujer Constanza, seis meses antes de morir que tenía la terrible sospecha de que había sido envenenado por desconocidos con "*Aqua Toffana*", como recogen Mary y Vincen Novello en su libro "*A Mozart pilgrimage*" escrito tras unas entrevistas con la viuda del insigne compositor realizadas en 1829.

En la corte de francesa de Luis XV, destacó la influencia que tuvo Catherine Deshayes Monvoisin, más conocida como La Voisin, suministradora de filtros amorosos y potentes venenos entre los cortesanos ansiosos de mejorar su potencia sexual o su fortuna, el veneno que fabricaba esta especie de bruja era una mezcla de arsénico y acetato de plomo conocido como los "polvos de la sucesión" o "azúcar de Saturno", nombres referidos a su uso para acelerar las herencias o por su contenido en plomo, a estos elementos químicos esta nigromante añadía huesos de sapo, dientes de topo, moscardones, sangre humana, limaduras de hierro y polvos de restos humanos, todo ello bien triturado. Detenida en 1679, fue condenada a ser quemada viva (fig. 32) junto a su boticario Esteban de Vray, la sentencia se cumplió el 22 de Julio de 1680, los nobles que se aprovecharon de sus servicios fueron desterrados.



Fig. 32 Ejecución de la Voisin

La marquesa de Montespan, amante de Luis XIV, fue una de las clientes más asiduas de La Voisin, con el fin de obtener filtros de amor, para conservar a su amante real, éste al estallar el escándalo de los venenos y salir el nombre de la marquesa, la apartó de la corte, aunque concedió títulos nobiliarios a los 7 hijos que tuvo con ella, la marquesa murió a los 67 años llevando una vida retirada y piadosa, en contraste con lo que fue su juventud.

María Magdalena D'Aubray, marquesa de Brinvilliers, fue otra de las envenenadoras célebres de la corte de Luis XIV, su amante, marques de Sainte-Croix, había aprendido el arte de



la confección de tóxicos con el químico italiano Egidi, ambos amantes entablaron amistad con un afamado boticario llamado Glasier que les proporcionaba las materias primas, principalmente arsénico, para la confección de venenos, que la marquesa ensayaba en sus caritativas visitas a los hospitales que siempre se saldaban con la muerte de varios enfermos, pasó luego a ensayarlos en sus sirvientes y había adquirido tal destreza en su manejo, que los hacía enfermar y recuperarse a voluntad, se sirvió de sus conocimientos para deshacerse de su padre y sus hermanos y apoderarse del cuantioso patrimonio de su familia. La investigación tras la muerte accidental de Sainte-Croix, condujo al hallazgo de un cofre que contenía la correspondencia de la marquesa, en la que relataba detalladamente sus andanzas criminales, en el cofre también se hallaron algunos frascos conteniendo veneno; estas evidencias condujeron a la detención de la marquesa de Brinvilliers a instancias del rey Luis XIV. La marquesa después de un juicio sumarísimo fue sometida a torturas y posteriormente decapitada (fig. 33), pues era noble, el boticario fue ahorcado, sus cuerpos fueron incinerados y sus cenizas barridas y esparcidas al viento.



Fig. 33 Ejecución de la marquesa de Brinvilliers

El arsénico ha sido y probablemente sigue siendo un veneno muy utilizado, debido a su gran disponibilidad, debido a su amplia utilización en las diversas ramas industriales, desde la fabricación de leds y semiconductores, cerámica, pirotecnia, insecticidas, etc. y a sus características organolépticas ya que sus sales no tienen sabor ni olor, es un metaloide que puede actuar como trivalente ( $As_2O_3$ ) o pentavalente ( $As_2O_5$ ), las sales trivalentes son las más tóxicas<sup>(74)</sup>, sin embargo sus compuestos orgánicos prácticamente no son tóxicos; el As inactiva unas 200 enzimas, principalmente las encargadas de suministrar energía a las células (desacoplamiento del metabolismo oxidativo) y las encargadas de la replicación y reparación del ADN, se une a

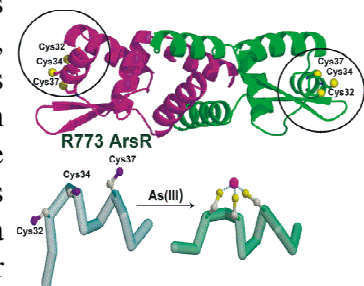


Fig.34 Desestructuración de una proteína por el As

los átomos de azufre de las cisteínas, alterando la estructura espacial de las proteínas (fig. 34), también sustituye al fósforo en las moléculas de ATP, produciéndose su depleción en el interior de las células<sup>(75)</sup>. De hecho el As interfiere en muchos pasos metabólicos (fig 35). El envenenamiento agudo cursa con náuseas, vómitos, diarreas muy intensas muy líquidas por

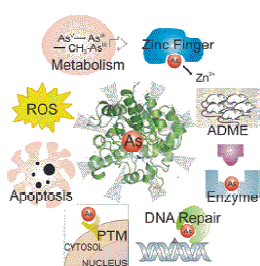


Fig. 35 Múltiples puntos de interferencia del metabolismo por el As

extravasación de suero, dolor intenso abdominal, síntomas que también se producen cuando el envenenamiento se produce por vía intravenosa (caso de un suicidio)<sup>(76)</sup>, la muerte se suele producir por un fallo multiorgánico, apreciándose lesiones en hígado, riñones, mucosa gastrointestinal, pulmones, corazón y vasos, si el intoxicado tarda en morir pueden aparecer rash cutáneo, convulsiones, psicosis, neuropatías periféricas y alteraciones hematológicas. En la intoxicación subaguda o crónica el As se deposita en el hígado, riñones, pulmones tracto digestivo y huesos, altera las vainas de mielina produciendo un síndrome similar al de Guillain-Barre<sup>(77)</sup>; también se acumula en todas las partes del cuerpo ricas

en queratina, como en la piel produciendo hiperpigmentación y queratosis en manos y pies, en las uñas en las que aparecen las líneas de Mee y en pelo<sup>(74)</sup>, donde puede detectarse el As, incluso muchos años después de la muerte, como es el caso de las últimas investigaciones sobre la muerte de Napoleón<sup>(78)</sup>.

La intoxicación aguda se puede tratar, tempranamente, con agentes quelantes, administrados tanto por vía oral, que impiden la absorción del As que se encuentra en el aparato

digestivo, como por vía intravenosa inactivando el As circulante<sup>(74,76)</sup>. La intoxicación crónica es más difícil de tratar, ya que existen daños irreversibles en varios órganos vitales, hígado, riñones....., experimentalmente se han probado agentes antioxidantes y protectores de los ácidos nucleicos como la curcumina<sup>(79)</sup> o la silibenina, ya mencionada anteriormente<sup>(38, 40, 41, 42, 80)</sup>.

El siglo XIX fue pródigo en descubrimientos, revoluciones y avances científicos, se descubrieron muchos alcaloides, había una sana rivalidad entre los científicos franceses, alemanes e ingleses. En Edimburgo, Sir Robert Christison, un prestigioso médico versado en toxicología, que había estudiado en París con el Prof. Orfila, tiene noticias, a través del Rev. Mr. Wadell, misionero en Nigeria, de un extraño ritual que llevaban a cabo los nativos de la tribu Efi, de la región del río Calabar: la ceremonia. a modo de juicios de Dios, consistía en que a los presuntos culpables se les obligaba a ingerir las semillas de una leguminosa, (*Physastigma venenosum*) que tenían forma de haba (“Habas de Calabar”); el individuo que era culpable moría entre convulsiones, paralizándosele el corazón, mientras que el inocente sobrevivía después de tener unos vómitos intensos; ¿cómo podía suceder esto?, la explicación es sencilla, el haba de Calabar (ver diapositiva 30 de la presentación) contiene, entre otras sustancias, un alcaloide, la fisostigmina o eserina, que bloquea la colinesterasa, impidiendo la hidrólisis de la acetilcolina en todo el organismo, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica, un individuo inocente, sabiéndose inocente ingiere sin temor y rápidamente, las semillas de Calabar, que liberan la eserina en cantidades suficientes para ejercer su acción localmente e inducir el vómito y expulsar el tóxico; por el contrario el culpable ingiere las habas con temor y lentamente por lo que la eserina se libera poco a poco sin alcanzar la concentración necesaria para provocar el vómito, absorbiéndose y desencadenando un síndrome colinérgico sistémico, igual que el provocado por los insecticidas organofosforados o los gases nerviosos, el tratamiento de estas intoxicaciones consiste en la administración temprana de atropina por vía intravenosa o intracardiaca<sup>(15, 26, 81)</sup>, como se puede ver en la película “La Roca”, protagonizada por Sean Connery y Nicolas Cage.

El día 17 de diciembre de 1830 moría en Santa Marta, Gran Colombia, Simón Bolívar, también llamado “El Libertador” su muerte está llena de incógnitas, no existiendo certeza sobre los datos de la autopsia realizada por el Dr. Reverend, que lo asistió en los últimos días de su vida<sup>(82)</sup>, Simón, después una serie de intensas campañas, que debilitaron su salud parece que contrajo una tuberculosis pulmonar, que aparece como causa de su muerte en numerosos tratados de historia, sin embargo la realidad puede ser muy diferente, en efecto Bolívar enfermó de tuberculosis o de otra afección pulmonar severa, gravemente enfermo llega a Santa Marta donde



Fig. 36 *Lytta vesicatoria*, cantárida

conoce al Dr. Reverend, hoy se duda si era un verdadero médico o un farsante, que se hace cargo del enfermo y lo trata con emplastos de polvos de cantáridas (diapositiva 29 y fig. 36), sustancia muy vesicante productora de vesículas confluyentes en bullas repletas de un líquido amarillento, que pretendidamente ayudaban a eliminar los humores perjudiciales, en realidad la cantaridina, una molécula relativamente sencilla, es un tóxico potente a la vez que muy irritante; se usó ampliamente como afrodisíaco ya que produce priapismo, la ingestión de una cantidad excesiva produce náuseas, vómitos, diarreas intensas y sanguinolentas, priapismo doloroso, tenesmo vesical, retención de orina, hipotensión, bradicardia, delirio, coma y muerte; no todos los estudios realizados con los restos del Libertador coinciden con esta tesis, atribuyéndose su muerte a una paracoccidiomicosis complicada con una intoxicación crónica por arsénico<sup>(83)</sup>, aunque también se encontraron restos de cantaridina. Simón Bolívar en su lecho de muerte le espetó a su intendente Palacios: “¡Carajo!, ¿Cómo voy a salir de este laberinto?; frase que inspiró al escritor Gabriel García Márquez para escribir su novela “El General en su Laberinto”.

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, surge en la Rusia del Zar Nicolás II, un personaje medio místico, medio brujo, Grigori Yefinovich Rasputin, conocido como el monje loco, que gracias a su carisma, debido a la conjunción de varios factores, mirada fija y penetrante, ojos azules muy claros, verbo fácil y calculadamente ambiguo, que le proporcionó fama de profeta y un pretendido poder sanador, le hizo gozar de la protección de la familia del Zar y el favor de la aristocracia rusa. Nicolas II no tomaba ninguna decisión sin consultárselo previamente, llegó a ser el médico personal del Zarevich Alexei, que padecía hemofilia, actuando como sanador, gozando de una especial protección de la Zarina.

El Gobierno ruso y la corte, consideraba la influencia de Rasputin sobre los Zares como nefasta y perjudicial para el estado, en consecuencia se urdió un complot para deshacerse de este personaje, el Príncipe Yusopov, el líder de la Duma y el gran Duque Dimitri, lo invitaron, el día 16 de Diciembre de 1916,(diapositiva 30) a una recepción en el palacio de Yusupov, los dulces contenían cantidades mortales de cianuro(fig. 37), sin embargo, por mucho que comió y bebió vino dulce no parecía que le hiciera efecto el cianuro; el Principe Yusupov, irritado por el fracaso del veneno le disparó varias veces y cuando ya le daban por muerto salió corriendo por una puerta lateral, lo persiguieron y le dispararon varias veces, incluso le dispararon un tiro de gracia en la cabeza, lo enrollaron en una alfombra y lo arrojaron, a través de un agujero del hielo, a la corriente del río Neva, la autopsia practicada cuando se recuperó el cadáver, mostro que Rasputin había muerto ahogado.



Fig. 37 Cena del Principe Yusupov con Rasputin

La glucosa descompone el cianuro en medio ácido formando una heptosa y detoxificándolo, probablemente es lo que sucedió en el convite del Príncipe Yusupov, por otro lado es presumible que los nervios y la obscuridad contribuyeran a la ineficacia del tiro de gracia.

El Ziclon B, de triste memoria era ácido cianhídrico adsorbido en tierra de diatomeas, que en presencia de humedad liberaban su mortal carga.

El cianuro interfiere en los procesos oxidativos de la cadena respiratoria enzimática celular, por lo que el oxígeno no llega a las células produciéndose la muerte, al igual que ocurre con la intoxicación por monóxido de carbono, el cadáver presenta una coloración sonrosada, pues los hematíes siguen saturados de oxígeno.

El cianuro tiene fama de tóxico muy potente, debido a los relatos de Agatha Christie, entre otros autores, sin embargo los datos no lo confirman, en el Index Merk figura como dosis letal, en ratones, del cianuro 10 y 15 mg kg<sup>-1</sup> según sea sal de sodio o potasio, extrapolando los datos a un individuo adulto de unos 75-80 kg, se necesitaría casi un gramo de cianuro para acabar con su vida; nosotros en una experiencias realizadas en el año 1966 determinamos una dosis letal media en perros de 6 mg. kg<sup>-1</sup> por vía intravenosa<sup>(84)</sup>. El gas cianhidrico se utilizó en Estados Unidos como método de ejecución de los condenados a muerte, inhalado es más eficaz que ingerido por vía oral.

En la Unión Soviética de Stalin, Grigori Moissevitch Mairanovski, un brillante bioquímico experto en toxicología, fue nombrado director del primer laboratorio toxicológico fundado y supervisado, en la más estricta confidencialidad y secreto, por Lenin; posteriormente Lavrenti Beria crea el Laboratorio N° 1 de la NKVD, del que se hace cargo el Dr. Mairanovski, para el desarrollo y ensayo de substancias venenosas letales, que se probaban en prisioneros de guerra o disidentes

del régimen soviético, lo que le valió el sobrenombre de “Dr. Muerte. Profesor Veneno o posteriormente el Mengele ruso”; terminada la Segunda Guerra Mundial, se desplazó a Alemania para estudiar los tóxicos desarrollados por los nazis, constatando que los que había desarrollado en su laboratorio superaban ampliamente a los de los alemanes. La aspiración de Mairanovski era diseñar un veneno indetectable tanto por sus características organolépticas como en los análisis “*post mortem*”, ensayó con aconitina, digital, talio, ricina y otros muchos tóxicos, que fueron empleados en el periodo de la guerra fría, probablemente la bala de aconitina citada anteriormente tuvo su origen en este laboratorio, también en la actualidad parece ser que se han utilizado los conocimientos desarrollados por Mairanovski, como se verá posteriormente. Fue responsable de la muerte de más de 250 personas entre las que se encontraba el arzobispo de la Iglesia Greco-Católica Ucraniana Theodore George Romzha, el asesinato del prelado estuvo organizado conjuntamente con Nikita Khrushchev.

En la mayoría de las autopsias realizadas a sus víctimas no se pudo hallar agente tóxico alguno, diagnosticándose la muerte como insuficiencia cardiaca aguda, ¿halló Mairanovski el veneno perfecto?, si fue así el secreto se lo llevó a la tumba, ya que en 1964, falleció misteriosa e inopinadamente víctima de una insuficiencia cardiaca aguda, probablemente envenenado por orden de Nikita Khrushchev para ocultar sus actividades.

En la madrugada del día 5 de Agosto de 1962, Eunice Murray encuentra el cuerpo sin vida de la famosa actriz cinematográfica Marilyn Monroe, estaba desnuda sobre la cama, los primeros resultados de la autopsia demostraron que existía una gran concentración del barbitúrico nembutal en sangre, lo que parecía indicar que la actriz se había suicidado, pues últimamente abusaba de los fármacos y del alcohol, los informes más detallados de la autopsia mostraron que no aparecía el barbitúrico ni en el estómago ni en el intestino delgado, sin embargo se encontraron restos abundantes de nembutal (diapositiva 32) en el recto, la conclusión era evidente el barbitúrico se había administrado mediante un enema, después de que Marilyn estuviera medio inconsciente por el abuso de alcohol o de algún otro sedante; se descartaba así la tesis del suicidio y cobraba realidad la de un asesinato por autores desconocidos hasta el momento.

Los barbitúricos se combinan en un sitio accesorio del receptor del GABA, potenciando la

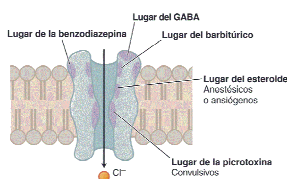


Fig. 38 receptor del GABA, especificando los sitios de unión de los distintos ligandos

unión del GABA a su receptor específico, aumenta la corriente de entrada del ión Cl<sup>-</sup> en las neuronas y disminuyendo la corriente de Ca<sup>++</sup> produciéndose una hiperpolarización e inactivación de las neuronas, en la diapositiva 32 de la presentación puede verse la corriente de entrada de Cl<sup>-</sup> y su efecto sobre el potencial de la célula. Dependiendo de la dosis se produce sedación, hipnosis anestesia y muerte por parálisis de los centros bulbares, respiratorio y vasomotor.

El 7 de Septiembre de 1978 Georgi Markov, escritor búlgaro disidente refugiado en Londres, crítico con el régimen comunista totalitario del dictador Todor Zhiykov, que precisamente ese día cumplía 68 años, se dirigía paseando tranquilamente a su trabajo como reportero en la BBC, al llegar a la parada del autobús del puente de Waterloo, sintió un pinchazo en la parte posterior del muslo (diapositiva 33), que un hombre con paraguas le había producido al parecer accidentalmente<sup>(85)</sup>, pues el hombre se disculpó muy educadamente, al poco de llegar al trabajo, Markov sintió dolor e inflamación en el sitio donde había recibido el pinchazo, comentó el incidente con sus compañeros de la BBC, cuando llegó a casa por la noche tuvo mucha fiebre, ingresó en un hospital y moría el día 11. Los médicos extrañados por la rápida evolución de aquella extraña enfermedad, sospecharon que Markov había sido envenenado y en una meticulosa autopsia

encontraron una esferita de platino iridiado de 1,5 mm de diámetro, atravesada por dos perforaciones de 0,35 mm, en las que encontraron restos de ricina, el volumen de ricina que podía contener el proyectil era de 0,266 mm<sup>3</sup>, que da idea de la gran potencia del tóxico, al parecer el asesinato lo llevaron a cabo agentes búlgaros apoyados por la KGB y el arma y su munición tenían su origen en el laboratorio secreto de la SMERSH. Unos días antes el periodista disidente búlgaro Vladinir Kostov, había sido víctima de un intento de homicidio similar, estando en una estación del metro de París, sintió un pinchazo en la espalda, si bien esta vez el arma estaba oculta en un bolso, Vladimir al encontrarse mal ingresó en un hospital donde le extrajeron un perdigón similar al descrito anteriormente, pero este no había podido descargar la totalidad de su carga mortal, Vladimir se recuperó al cabo de 12 días.

La ricina es una toxialbúmina, formada por dos subunidades la A y la B, que se encuentra en las semillas del ricino (*Ricinus Communis*), tiene un gran poder tóxico, cuando se incorpora al organismo por vía parenteral<sup>(86, 87)</sup>. Cantidades inferiores a una décima de milígramo causan la muerte de una persona adulta en un periodo de tiempo inferior a 5 días, la sintomatología es un cuadro confuso, con fiebre, debilidad muscular, mialgias, náuseas, diarrea, insuficiencia hepática y renal, fallo multiorgánico y muerte, no se conoce antídoto posible frente a esta intoxicación, si bien se están ensayando algún tipo de vacunas que neutralicen la toxina<sup>(88)</sup>. La toxicidad cuando se ingieren semillas de ricino no es tan grave y generalmente no es mortal<sup>(89)</sup>, aunque si se producen diarreas intensas y fuertes dolores intestinales, quizás el carácter albuminoideo del tóxico facilita la degradación del mismo por los enzimas proteolíticos digestivos. La ricina se incorpora al interior de las células, donde a través del aparato de Golgi se transporta al retículo endoplásmico, allí la se desdobra y la subunidad A vuelve al citosol y se incorpora en la fracción 60S de los ribosomas inactivándolos al suprimir una adenina en posición 4324, inhibiendo de esta forma la síntesis proteica y causando la muerte celular<sup>(90)</sup>, ver diapositiva 34 en la que se muestra una animación del proceso de la síntesis proteica.

Estas características citotóxicas se han aprovechado uniendo la ricina a unas fracciones de anticuerpos monoclonales (minibodi o diabody), que actúan como guías o lazarillos que conducen al tóxico hasta las células cancerosas<sup>(91)</sup> donde alcanzan gran concentración y ejercen su toxicidad, ver figuras en la diapositiva 34 donde se muestra la relación entre la concentración plasmática e intracelular, esta última es unas 60 veces superior a la sanguínea.

Un caso similar aunque con diferencias en la causa y el resultado se observó con la súbdita británica Jo Wolacott que compró, por 1€, en 2010 una bonita pulsera a través de eBay, desde el momento que se puso la pulsera empezaron sus molestias, alucinaciones, náuseas, vómitos, diarreas, shock, insuficiencia renal, potencialmente mortal, tras un año ingresada sin que los médicos consiguieran diagnosticar su dolencia, un día decidió quitarse la pulsera, empezando la mejoría hasta la completa recuperación (diapositiva 35). La pulsera estaba compuesta por las semillas del "*Abrus precatorius*" de un vistoso color rojo y una pequeña porción apical negra semejando una mariquita que ha perdido sus manchas (fig 39), estas semillas contienen una toxialbúmina, la abrina, similar a la ricina pero bastante más tóxica<sup>(92)</sup>, se han descrito muertes entre los trabajadores que confeccionaban estas pulseras y collares, por el mero hecho de haberse pinchado con la aguja que utilizaban para ensartar estas semillas, se calcula que solamente una empresa británica llegó a comercializar 2800 piezas confeccionadas con la semilla venenosa, antes de que la Agencia de Salud Pública Británica consiguiera retirar del mercado casi la totalidad de estos abalorios.



Fig.39 Semillas de "*Abrus precatorius*"

El día 23 de Octubre del año 2002, un grupo terrorista checheno armado con fusiles ametralladores invade el teatro Dubrovka, tomando como rehenes a 850 espectadores, tres días más tarde comandos de las fuerzas especiales bombean un gas paralizante, desconocido, a través de los conductos de ventilación, resultando 29 terroristas y 128 espectadores muertos. Muchos intoxicados supervivientes pudieron recuperarse mediante la administración intravenosa de Naloxona, un antagonista de los opiáceos, lo que hace suponer que el gas difundido pudiera ser un opioide gaseoso (diapositiva 36).

Un caso espectacular es el Viktor Adriyovich Yushchenco, líder ucraniano prooccidental, que durante el proceso electoral de 2004, fue envenenado, el 5 de Septiembre, en el transcurso de una cena con una serie de empresarios ucranianos y altos dignatarios rusos, con la dioxina más potente, (tetracloro dibenzo-p-dioxina); en un principio se le diagnosticó una pancreatitis, pero la aparición del cloroacné (diapositiva 37), que le desfiguró la cara para siempre puso de manifiesto el envenenamiento con dioxina, a pesar de las altas concentraciones del tóxico halladas en la sangre Yushchenco sobrevivió y ganó las elecciones el 26 de Diciembre.

Ese mismo año el día 1 de septiembre un grupo de 39 terroristas chechenos irrumpió en la escuela de Belam (Osetia del Norte), apresando entre escolares y profesores un total de 118 rehenes, dos días más tarde las fuerzas especiales rusas asaltaron el colegio con el resultado de 370 muertos, entre ellos 171 niños (diapositiva 38). Este suceso lo cubrió la periodista Anna Politkovskaya, ruso-americana, muy crítica con el régimen político ruso y con la guerra en Chechenia; Anna fue envenenada con un té durante el viaje en avión hacia Beslam, pero sobrevivió, quiso mediar en la tragedia de la escuela de Beslam, sin conseguirlo y realizó un informe muy crítico sobre la tragedia; el 7 de Octubre, murió tiroteada en el ascensor de su apartamento de Moscú. El periódico "Las Provincias" de 10-6-14 trae la noticia de que los asesinos chechenos de Anna han sido condenados a cadena perpetua, mientras que otros tres implicados cumplan penas entre 10 y 20 años de cárcel.

El ex-coronel del servicio secreto ruso Alexander Litvinenko, había denunciado irregularidades en Servicio Federal de Seguridad y realizó una severa política de oposición a Putin, en el año 2001, pidió asilo político en la Gran Bretaña, publicó varios libros muy críticos con el régimen ruso, colaboró con el MI6, inició una investigación sobre la muerte de la periodista Anna Politkovskaya y colaboró con la Fiscalía Anticorrupción española, propiciando la detención de varios capos de la mafia rusa instalada en España, estas actividades sembraron la alarma en varios sectores del gobierno ruso y el día 1 de Noviembre tras una comida, en un hotel de Londres, con dos oficiales de la KGB, Andrey Lugovov y Dimitri Kovlun, Alexander se sintió repentinamente enfermo días más tarde al empeorar, ingresó en un hospital, donde murió el día 23 de Noviembre (diapositiva 40), solamente después de su muerte se detectó que había sido envenenado con polonio 210, ya que este radionúclido no emite radiación gamma, sino solamente partículas alfa que no se pueden detectar con los detectores de radiación habituales, necesitándose unos detectores muy especiales, su viuda, Marina, está intentando desentrañar todas las circunstancias de la muerte de Alexander Litvinenko en los tribunales de Londres.

En España en el año 2011 se dieron dos casos de envenenamiento en restaurantes; en Gijón el pinche de cocina, conocido como Andrés "el Candasu", de la sidrería, bar de tapas y restaurante "El Lavaderu", movido por un ansia de venganza hacia sus compañeros añadió sistemáticamente en la comida de estos, cianamida cálcica, un compuesto que inhibe la aldehído deshidrogenasa, enzima necesaria en el metabolismo del alcohol para convertirlo en ácido acético, fácilmente incorporable en el ciclo tricarbóxico o en la síntesis del colesterol. La cianamida cálcica lo mismo

que el disulfiram se utilizan en las curas de deshabituamiento del alcohol, ya que al inhibir la aldehído deshidrogenasa, se produce una acumulación de etanal en el organismo, produciendo vasodilatación, sensación de sofoco, malestar general, si la acumulación es importante puede causar la muerte(diapositiva 41).

En el restaurante Chef Rubio de Ampuriabrava, se sorprendió a la cocinera E. H. Zoubida añadiendo unos polvos verdes a la comida,¿matarratas?, presuntamente porque quería vengarse de la dueña Radia-el-Amrani, afortunadamente fue sorprendida a tiempo(diapositiva 42).

En los restaurantes chinos que suelen añadir cantidades importantes de glutamato, como potenciador del sabor, puede producirse después de la comida el denominado “síndrome del restaurante chino”, dolor de cabeza pulsátil e intenso atribuido a una vasodilatación cerebral producida por el glutamato monosódico.

En Japón un manjar muy apreciado son los filetes de “fugu”, pez erizo, que contiene en su piel y sus vísceras, tetrodotoxina, una toxina muy potente, que actúa sobre el sitio 1 de los canales de Na dependientes de voltaje (fig.30), cerrándolos <sup>(63,68,69)</sup>, esta propiedad dota a los filetes de “fugu” cuidadosamente preparados, conteniendo indicios de esta toxina, de un sabor muy peculiar y apreciado con sensaciones de un ligero cosquilleo en la lengua (diapositiva 43). Más de un cocinero japonés y algún cliente han muerto por la inexperiencia o el descuido al preparar este manjar.

En el verano de 2011, muy caluroso, concretamente el 28 de Agosto, con un temperatura ambiental de más de 40° se celebró una fiesta “rave” en las ruinas del Monasterio de la Aldehuela, Perales de Tajuña (Getafe), allí se distribuyó una infusión o macerado de estramonio, con un alto contenido en hiosciamina, un potente anticolinérgico que atraviesa la barrera hematoencefálica y produce alucinaciones, impide la sudoración y por lo tanto la evacuación del calor del organismo, pudiendo producir la muerte por un golpe de calor, como les ocurrió a un par de asistentes a dicha ¿fiesta?(diapositiva 44).

Termino con un atardecer en la Albufera (diapositiva 45) y una puesta de sol en la Isla de Mikonos (diapositiva 46), las puestas del Sol en Mikonos están reputadas como las más bellas del Mundo.

He dicho

## **Bibliografía**

- 1) Gisbert Calabuig, JA. Medicina legal y Toxicología. Barcelona. Elsevier Masson. 2004
- 2) Gu XJ, Xu J, Ma BY, Chen G, Gu PY, Wei D, Hu WX. Effect of glycyrrhizin on traumatic brain injury in rats and its mechanism. Chin J Traumatol. 2014;17:1-7.
- 3) Kim SW, Lim CM, Lee HK, Lee JK. The use of Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, in robust neuroprotection in the postischemic brain. Anat Cell Biol. 2011; 44: 304-13.
- 4) Fakhari S, Abdolmohammadi K, Panahi Y, Nikkhoo B, Peirmohammadi H, Rahmani MR, et al. Glycyrrhizin attenuates tissue injury and reduces neutrophil accumulation in experimental acute pancreatitis. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7:101-9.
- 5) Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. Nat Proc Commun. 2013;8: 415-8.
- 6) Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012;3: 125-38.
- 7) Maeda Y, Inaba N, Aoyagi M, Tanase T, Shiigai T. Pseudaldosteronism caused by combined administration of cilostazol and glycyrrhizin Intern Med. 2008;47: 1345-8.
- 8) Johns C. Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars CJEM. 2009;11: 94-96.
- 9) van Beers EJ, Stam J, and van den Bergh VH. Licorice consumption as cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. Critical Care. 2011;15: R64.
- 10) Celik M, Karakus A, Zeren C, Demir M, Bayarogullari H, Duru M et al. Licorice induce hypokalemia, edema and thrombocytopenia. Hum Exp Tox. 2012;31:1295-8.
- 11) Meltem AC, Figen C, Nalan MA, Mahir K, Sebnem B, Mehlika I, et al. A hypokalemic muscular weakness after licorice ingestion: A case report. Cases J. 2009;2:8053.



- 12) Shah M, Williams C, Aggarwal A, Choudhry WM. Licorice related rhabdomyolysis: A big price for a sweet tooth. *Clin Nephrol*. 2012; 77: 491-5.
- 13) Daugherty CC. The death of Socrates and the toxicology of hemlock. *J Med Biogr*. 1995;3:178-182
- 14) Schep LJ, Slaughter RJ, Becket G, Beasley DM. Poisoning due to water hemlock. *Clin Toxicol(Phila)*. 2009;47:270-8.
- 15) Lung DD, Scott BJ, Wu AH, Gerona RR. Prolonged ventilatory failure and flaccid quadriplegia after ingestion of poison hemlock. *J Muscle Nerve*. 2013;48: 823-7.
- 16) Vetter J. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.) *Food Chem. Toxicol*. 2004;42: 1373-82.
- 17) Uwai K, Ohashi K, Takaya Y, Ohta T, Tadano T, Kisara K, et al. Exploring the structural basis of neurotoxicity in C(17)-polyacetylenes isolated from water hemlock. *J Med Chem*. 2000;43:4508-15.
- 18) Heath KB. A fatal case of apparent water hemlock poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2001;43: 35-6.
- 19) Mathisen A. Mineral waters, electricity, and hemlock: devising therapeutics for children in eighteenth-century institutions. *Med Hist*. 2013;57:28-44.
- 20) Panter KE, Keeler RF, Baker DC. Toxicoses in livestock from the hemlocks (*Conium* and *Cicuta* spp.). *J Anim Sci*. 1988;66:2407-13.
- 21) Panter KE, James LF, Gardner DR. Lupines, poison-hemlock and *Nicotiana* spp: toxicity and teratogenicity in livestock. *J Nat Toxins*. 1999;8:117-34.
- 22) Panter KE, Gardner DR, Stegelmeier BL, Welch KD, Holstege D. Water hemlock poisoning in cattle: Ingestion of immature *Cicuta maculata* seed as the probable cause. *J Toxicon*. 2011;57:157-61.
- 23) Álvarez-Gómez JA, Estelles ME, Fabregat J, Pérez FA y Brugger AJ (1994) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Rocuronium Bromide in adult patients. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1994;9:53-6.
- 24) Munzenrieder K. North Shore Medical Center Sued for Accidentally Injecting Grandpa With Execution Drug. *Miami New Times*. 18 Nov 2011. (Disponible en [http://blogs.miaminewtimes.com/riptide/2011/11/family\\_sues\\_miami\\_hospital\\_tha.php](http://blogs.miaminewtimes.com/riptide/2011/11/family_sues_miami_hospital_tha.php))

- 25) Ramasamy S, Liu CQ, Tran H, Gubala A, Gauci P, McAllister J, et al. Principles of antidote pharmacology: an update on prophylaxis, post-exposure treatment recommendations and research initiatives for biological agents. *Br J Pharmacol*. 2010;161:721-48. Verdi:Rigoletto [Disc 2]
- 26) Gasnier C, Laurant C, Decroix-Laporte C, Mesnage R, Clair E, Travert C, et al. Defined plant extracts can protect human cells against combined xenobiotic effects. *J Occup Med Toxicol*. 2011;6:3-13.
- 27) Malih I, Ahmad rusmili MR, Tee TY, Saile R, Ghalim N, Othman I. Proteomic analysis of Moroccan cobra *Naja haje legionis* venom using tandem mass spectrometry. *J Proteomics*. 2014;96: 240-52.
- 28) Rajesh A, Yenugu S. Genomic organization, tissue distribution and functional characterization of the rat Pate gene cluster. *PLoS ONE*. 2013;7:e32633. doi:10.1371.
- 29) Carbajal-Saucedo A, Floriano RS, Dal Belo CA, Olvera-Rodríguez A, Alagón A, Rodrigues-Simioni L. Neuromuscular activity of *Micrurus Laticollaris* (Scamata: Elapidae) venom in vitro. *Toxins*. 2014; 6:359-70.
- 30) Sunagar K, Jackson TNV, Undheim EAB, Ali SA, Antunes A, Fry BG. Three fingered RAVERS, rapid accumulation of variations in exposed residues of snake venom toxin. *Toxins*. 2013; 5:2172-208.
- 31) Bourne Y, Talley TT, Hansen SB, Taylor P, Marchot P. Crystal structure of Cbtx-AChBP complex reveals essential interaction between snake  $\alpha$ -neurotoxins and nicotinic receptors. *EMBO J*. 2005;24:1512-22
- 32) van den Born HKL, Radik Z, Marchot P, Taylor P, Tsigelny I. Theoretical analysis of the structure of the peptide fasciculin and its docking to acetylcholinesterase. *Protein Sci*. 1995;4:703-15.
- 33) Chung-Chuan L, Jui-Hung H, You-Chen S, Chiang CM, Wu Wg, Fann W et al. Effect of D57N mutation on membrane activity an molecular unfolding of cobra cardiotoxin. *Biophys J*. 1998;75: 2382-88
- 34) Kornhauser R, Isbister GK, O'Leary MA, Mirtschin P, Dunstan N, Hodgson WC. Cross-neutralisation of the neurotoxic effects of Egyptian cobra venom with commercial tiger snake antivenom. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;112:138-43.

- 35) Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FM. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65: 491-6.
- 36) Erden A, Esmeray K, Karagöz H, Karahan S, Gümüşçü HH, Başak M, et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: A case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J*. 2013;6:85-90.
- 37) Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:3195–8.
- 38) Tong TC, Hernandez M, Richardson WH, Betten DP, Favata M, Riffenburgh RH, et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med*. 2007;50:282-8.
- 39) Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, , Izykowska I, Nowak M, Szelag A, et al. Failure of benzylpenicillin, N-acetylcysteine and silibinin to reduce alpha-amanitin hepatotoxicity. *In Vivo*. 2009;23:393-9.
- 40) Grillo C, Chiachiarelli S, Gauchi E, Altieri F, Turano C, Cervoni L, et al. The Binding of Silibinin to ERp57. *J Chem Biol Interac*. 2014; 213:37-43.
- 41) Sakono M., Seko A., Takeda Y. and Ito Y. PDI family protein ERp29 forms 1:1 complex with lectin chaperone calreticulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 451:183-95.
- 42) Turano C., Gaucci E., Grillo C. and Chichiarelli S. ERp57/GRP58: a protein with multiple functions. *Cell Mol Biol Lett*. 2011;16: 539-63.
- 43) Sonnenbichler J, Scalera F, Sonnenbichler I, Weyhenmeyer R. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle *Silybum marianum* on kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290:1375-83.
- 44) Tewari-Singh N, Jain AK, Inturi S, Agarwal C, White CW, Agarwal R. Silibinin Attenuates Sulfur Mustard Analog-Induced Skin Injury by Targeting Multiple Pathways Connecting Oxidative Stress and Inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7: e46149.

- 45) Waid M, Katiyar SK. Molecular mechanism of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin a phytochemical from milk thistle (*Silybum Marianum* L.Gaertn) *Int J Oncol.* 2010;36:1053-60.
- 46) Aureli C, Gaucci E, Arcangeli V, Grillo C, Eufemi M, Chichiarelli S, et al. ERp57/PDIA3 binds specific DNA fragments in a melanoma cell line. *Gene.* 2013;524:390-5.
- 47) Gaucci E, Altieri E, Turano C, Chichiarelli S. The protein ERp57 contributes to EGF receptor signalling and internalization in MDA-MB-468 breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2013;114:2461-70.
- 48) Yaghmaey P, Azarfar K, Dezfulian M, Ebrahim-Habibi A. Silymarin effect on amyloid- $\beta$  plaque accumulation and gene expression of APP in Alzheimer's disease rat model. *Daru.* 2014;22: 24-31.
- 49) Benn M, Yelland LJ, Parvez M. Ranunculin. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online.* 2010. E66:o2503.
- 50) Sedivi C, Piskorski R, Müller A, Dorn S. Too low to kill: Concentration of the secondary metabolite Ranunculin in buttercup pollen does not affect bee larval survival *J Chem Ecol.* 2012;38:996-1002.
- 51) Hill R. and Van Heynengen R. Ranunculin: The precursor of the vesicant substance of the buttercup. *Biochem J.* 1951;49:332-5.
- 52) Akbulut S, Semur H, Kose O, Ozhasenekler A, Celiktas M, Basbug M, et al. Phytocontact dermatitis due to *Ranunculus Arvensis* mimicking burn injury: reporting three cases and literature review. *Int J Emerg Med.* 2011;4:7
- 53) Bhargaya K.P., Kishor K., Pant M.C. and Saxena P.R. Identification of triptamine derivatives in *Ranunculus scleratus* L. *Br J. Pharmacol.* 1965;25:743-50
- 54) Savage A, Hutchings A. Poisoned by herbs. *Br Med J.* 1987; 295:1650-1
- 55) Li X. The effect of the extract from *Ranunculus japonicus* on  $[Ca^{2+}]_i$  inside rabbit VSMC by serologic pharmacological test. *Zhong Yao Cai.* 2004 ;27:741-4.
- 56) Edwards SE, Martz KE, Rogge A, Heinrich M. Edaphic and phytochemical factors as predictors of equine grass sickness cases in UK *Front Pharmacol.* 2010;1:122.

- 57) Kerr LA, Adair HS, Boyd GD. Suspected buttercup (*Ranunculus bulbosus*) toxicosis with secondary photosensitization in a Charolais heifer. *Vet Hum Toxicol.* 1992;34:238-9.
- 58) Merz KH, Jochims K. Feasibility study of nonclinical safety assessments on homeopathic preparations using the example of protoanemonin in *Pulsatilla pratensis* L. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;66:104-8.
- 59) Jia D, Han B, Yang S, Zhao J. Anemonin alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion (i/r) in rats by improving antioxidant activities and inhibiting apoptosis pathway. *J Mol Neurosci.* 2014;53:271-9.
- 60) Enciclopedia Católica “on line”
- 61) Catterall WA. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1983;20:15-43.
- 62) Ritchie JM. A pharmacological approach to the structure of sodium channels in myelinated axons. *Ann Rev Neurosci.* 1979;2:341-62.
- 63) Chan TY. Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:279-85.
- 64) Chan TYK. Aconitum Alkaloid Poisoning Related to the Culinary Uses of Aconite Roots. *Toxins.* 2014;6:2605-11.
- 65) Niitsu H, Fujita Y, Fujita S, Kumagai R, Takamiya M, Aoki Y, et al. Distribution of Aconitum alkaloids in autopsy cases of aconite poisoning. *Forensic Sci Int.* 2013;227:111-7.
- 66) Jiang ZH, Xie Y, Zhou H, Wang JR, Liu ZQ, Wong YF, et al. Quantification of Aconitum alkaloids in aconite roots by a modified RP-HPLC method. *Phytochem Anal.* 2005;16:415-21.
- 67) Ono T, Hayashida M, Tezuka A, Hayakawa H, Ohno Y, et al. Antagonist effects of tetrodotoxin on aconitine induced cardiac activity *J Nippon Med Sch.* 2013;30:350-61.
- Quantification of Aconitum alkaloids in aconite roots by a modified RP-HPLC method. *Phytochem Anal.* 2005 Nov-Dec;16(6):415-21.
- 68) Chan TY. Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:279-85.
- 69) Ono T, Hayashida M, Tezuka A, Hayakawa H, Ohno Y. Antagonist effects of tetrodotoxin on aconitine induced cardiac activity. *J Nippon Med Sch.* 2013;80:350-61.

- 70) Zhao Z, Yin Y, Wu H, Jiang M, Lou J, Bai G, et al. Arctigenin, a potential anti-arrhythmic agent, inhibits aconitine-induced arrhythmia by regulating multi-ion channels *Cell Physiol Biochem*. 2013;32:1342-53.
- 71) Bicker W, Monticelli F, Bauer A, Roeder G, Keller T. Quantification of aconitine in post-mortem specimens by validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method: three case reports on fatal “monkshood” poisoning *Drug Test Anal*. 2013;5:753-62.
- 72) Niitsu H, Fujita Y, Fujita S, Kumagai R, Takamiya M, Aoki Y, et al. Distribution of Aconitum alkaloids in autopsy cases of aconite poisoning. *Forensic Sci Int*. 2013;227:111-7.
- 73) Gaillard Y, Regenstreif P, Fanton L. Modern toxic antipersonal projectiles. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014;35:258-64.
- 74) Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad. Med. J*. 2003;79:391-6.
- 75) Shen S, Li XF, Cullen WR, Weinfel M, Le XC. Arsenic binding proteins *Chem Rev*. 2013;113:7769-92.
- 76) Tournel G, Houssaye C, Humbert L, Dhorne G, Gnemmi V, Becert-Robert A, et al. Acute arsenic poisoning: clinical, toxicological, histopathological and forensic features. *J Forensic Sci*. 2011;56 Suppl 1: S275-9.
- 77) Vahidnia A, van der Voet G B, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity-a review. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:823-32.
- 78) Kintz P, Ginet M, Marques N, Cirimele V. Arsenic speciation of two specimens of Napoleon air. *Forensic Sci Int*. 2007;170:204-6.
- 79) Gao S, Duan X, Wang X, Dong D, Liu D, Li X, et al. Curcumin potentially attenuates arsenic-induced hepatic injuries and oxidative stress in experimental mice through activation of Nrf2 pathway, promotion of arsenic methylation and urinary excretion *Food Chem Toxicol*. 2013;59:739-47.
- 80) Muthumani M, Prabu SM. Silibinin potentially attenuates arsenic-induced oxidative stress mediated cardiotoxicity and dyslipemia in rats. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14:83-97.

- 81) Lloyd JU. *Physostigma venenosum* (calabar) Reprinted from "THE WESTERN DRUGGIST", Chicago June 1897.
- 82) Ledermann W. Simón Bolívar y las catáridas. *Rev Chi Infec.* 2007;24: 409-12.
- 83) Auwearter PG, Dave J, Mackowiak PA. Simon Bolívar's Medical Labyrinth: an infectious diseases conundrum. *Clin Infect Dis.* 2011;52:78-85.
- 84) Bedate H, Sainz C, Brugger A J, Esplugues J. Acción del Persantin sobre la intoxicación cianhídrica. *Rev. Esp. Fisiol.* 1966;22;25-30.
- 85) Papaloucas M, Papaloucas C, Stergioulas A. Ricin and assassination of Georgi Marcov. *Pak J Biol Sci.* 2008;11:2370-1.
- 86) Musshoff F, Madea B. Ricin poisoning and forensic toxicology *Drug Test Anal.* 2009;1:184-91.
- 87) Spivak L, Hendrickson RG. Ricin. *Crit Care Clin.* 2005;21:815-24.
- 88) Doan LG. Ricin: mechanism of toxicity, clinical manifestations, and vaccine development. A review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:201-8.
- 89) Thornton SL, Darracq M, Lo J, Cantrell FL. Castor bean seeds ingestion: a state wide poison control system's experience. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;54:265-8.
- 90) Hartley MR, Lord JM. Cytotoxic ribosome-inactivating lectins from plants *Biochim Biophys Acta* 2004;1701:1-14.
- 91) Weissmann-Brenner A, Brenner B, Kats L, Hourvitz A. Ricin-from a bulgarian umbrella to an optional treatment of cancer. *Harefuah* 2002;141:153-6 .
- 92) Olsness S. The history of ricin, abrin and related toxins. *Toxicon.* 2004;44:361-70.