TOXICOLOGÍA FUNDAMENTAL

Manuel Repetto Jiménez
Guillermo Repetto Kuhn

5ª Edición



DIAZ DE SANTOS
EDICIONES

Manuel Repetto Jiménez, Dr. Q. y M.
Profesor Honorario, Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla
Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla
Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla

Guillermo Repetto Kuhn, Dr. M.
Profesor Titular de Toxicología. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla
Ex-Facultativo. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla
Ex-Profesor Asociado de Toxicología. Universidad de Sevilla

TOXICOLOGÍA FUNDAMENTAL

Quinta edición

DIAZ DE SANTOS
Madrid • Buenos Aires • México • Bogotá

© Manuel Repetto y Guillermo Repetto, 2024
Quinta edición corregida y aumentada

Reservados todos los derechos.

"No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright."

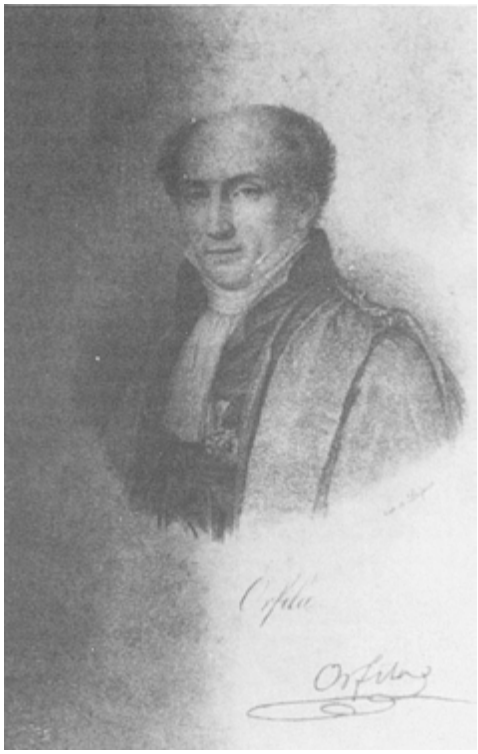
Ediciones Díaz de Santos

Internet: http//www.editdiazdesantos.com
E-mail: ediciones@editdiazdesantos.com

e-ISBN: 978-84-9052-483-1 (edición digital)

ISBN: 978-84-9052-479-4 (edición papel)

Diseño de cubierta: P55 Servicios Culturales C.B.
Fotocomposición: P55 Servicios Culturales C.B.



Mateo J. B. Orfila (Mahón, 1787-1853),
creador de la Toxicología Científica



SOCORROS

QUE

SE HAN DE DAR Á LOS ENVENENADOS

Ó ASFIXIADOS,

Y

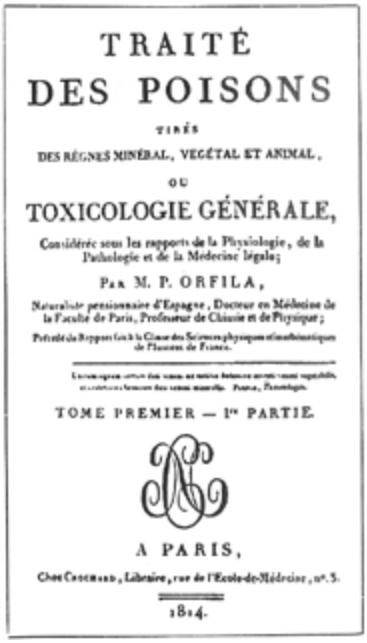
MEDIOS PROPIOS PARA RECONOCER LOS VENENOS Y LOS VINOS ADULTERADOS, Y PARA DISTINGUIR LA MUERTE VERDADERA DE LA APARENTE.

POR

DON MATEO PEDRO ORFILA,
Médico de S. M. Cristianísima, Miembro correspondiente del Instituto de Francia, de la Sociedad de Emulacion, de la Universidad de Dublin, de la de Filadelfia, de la Academia de Madrid, de Barcelona, de Murcia y de las Islas Baleares; Catedrático de Química en el Ateneo Real de Paris, de Medicina legal &c.

MADRID
IMPRENTA DE LA CALLE DE LA ORDEN.
1818.

Se hallará en la libreria de Bauer, calle de la Orden.



TRAITÉ
DES POISONS

TIRÉS

DES RÈGNES MINÉRAL, VEGÉTAL ET ANIMAL,

OU

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE,

Considérée sous les rapports de la Physiologie, de la Pathologie et de la Médecine légale;

PAR M. P. ORFILA,

Naturaliste pensionnaire d'Espagne, Docteur en Médecine de la Faculté de Paris, Professeur de Chimie et de Physique;

TOME PREMIER — 1re PARTIE.

A PARIS,

Chez Crochard, Libraire, rue de l'Ecole-de-Médecine, n°. 5.

1814.



TRATADO COMPLETO
DE
TOXICOLOGIA.

POR Mr. ORFILA,

SEGUNDA EDICION

VERTIDO AL CASTELLANO POR EL DOCTOR DE PARRILLA

Don Pedro Calvo Asensio.

Portada sobre su tratado sobre
toxicología. (1ª edición. París, 1814)

Contenido

Prólogo a la quinta edición ..... **XIX**

Prefacio. Aprendiendo de los desastres tóxicos ..... **XXI**

Capítulo 1. Desarrollo y ramas de la Toxicología **1**

Periodo primitivo. Edad Antigua 1
El veneno en la caza, la mitología y el delito 1
Edad Media (Siglos V-XV) 6
Edad Moderna (Siglos XV-XVIII) 10
El Renacimiento 10
Nacimiento de la toxicología judicial o forense 13
La difícil implantación de autopsias y análisis toxicológicos en cadáveres 14
Definición de autopsia médico-legal 16
Edad Contemporánea (Siglos XIX-XXI) 16
Progresos en los conocimientos toxicológicos 21
Toxicología clínica. Centros antitóxicos 22
Toxicología industrial 23
Toxicología y sanidad ambiental 24
Curiosidad bibliográfica-toxicológica 25
Toxicología bromatológica y farmacéutica 25
Toxicología reguladora 27
Patrones de regulación toxicológica de nuevas sustancias y productos 27
Estrategias de restricción y limitación de sustancias 28
Entidades supranacionales 29
Toxicología mecanicista 33
Toxicología de sistemas (systems toxocology) 34
Enseñanza y ejercicio de la Toxicología 35
Ámbitos laborales que requieren conocimientos toxicológicos o personal especializado en Toxicología 37
Principios para una toxicología fundamentada 38
Acreditación y registro de toxicólogos 38
Bibliografía 38

Capítulo 2. Conceptos toxicológicos. Etiología y normativas 41
La intoxicación y sus clases 42
Interés toxicológico del factor tiempo 43
Concepto y clasificaciones por toxicidad 44
Efectos colaterales, secundarios e indeseables de los medicamentos 46
Relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta 47
Hormetinas 50
Concepto de pT 50
Toxicidad de las sustancias químicas 52
Toxicidad de las sustancias naturales 53
Agentes físicos 55
Radiaciones ionizantes 55
Etiología de las intoxicaciones 59
Armas químicas, físicas y biológicas 62
Grupo 1. Agentes tóxicos 63
Grupo 2. Agentes neutralizantes o incapacitantes 63
Grupo 3. Armas indirectas, de disuasión y confusión 64
Grupo 4. Armas biológicas 64
Convenios de prohibición de armas químicas, físicas y biológicas 65
Normativas toxicológicas europeas. Agencias 66
La regulación eurpea de sustancias y productos 66
Principales agencias europeas relacionadas con riesgos químicos 70
Referencias toxicológicas en la legislación española 72
Veneno 73
Alcohol 73
Drogas o gentes de drogadicción 74
Medicamentos 75
Alimentos 75
Medio ambiente 76
Trabajo 76
Doping o dopaje 77
Bibliografía 83

Capítulo 3. Tránsito de los xenobióticos en el organismo. Toxicocinética 85
Clasificaciones generales de los tóxicos. 86
Clasificación de los tóxicos por el lugar de acción 86
Procesos de tránsito 86
Mecanismos de absorción 86
Distribución 94
Localización, acumulación o fijación 99
Eliminación 100
Excreción renal 100
Excreción biliar y ciclo enterohepático 101
Excreción y ciclo salivar 103
Redistribución post mortem 103

Toxicocinética. ... 105
Modelos compartimentales ... 106
Aplicaciones de la Toxicocinética ... 108
Diferencias entre Farmacocinética y Toxicocinética ... 108
Cinética de la absorción ... 109
Sistema cerrado de dos compartimientos ... 112
Sistema abierto de dos compartimientos ... 112
Cinética de la distribución o transporte ... 112
Transporte activo ... 114
Cinética general en modelo monocompartimental ... 116
Cinética en modelo bicompartimental ... 118
Biodisponibilidad ... 123
Volumen aparente de distribución ... 123
Cinética de la eliminación ... 125
Vida media de eliminación ... 126
Curvas de excreción urinaria ... 127
Principio de la meseta ... 127
Aclaramiento (clearence) ... 129
Formas prácticas para calcular Ke, Ka y $t_{1/2}$ ... 131
Otros datos prácticos ... 131
Retención selectiva ... 133
Estudio matemático de los procesos toxicocinéticos ... 134
Casos particulares de cinéticas ... 136
Absorción percutánea ... 136
Absorción de gases o vapores ... 136
Control de la exposición ... 139
Retención corporal de los disolventes (gases y vapores) ... 140
Factores que afectan a la toxicocinética ... 140
Cinética lineal y no lineal ... 141
Cinética del efecto ... 141
Modelo I: monocompartimental abierto ... 142
Modelo II.a: bicompartimental abierto ... 142
Modelo II.b: bicompartimental abierto ... 143
Modelo III.a: tricompartimental abierto ... 143
Modelo III.b: tricompartimental abierto ... 143
Bibliografía ... 143

Capítulo 4. Biotransformaciones de los tóxicos ... 145
Biotransformaciones en la Fase I o de Primer Paso ... 148
Reacciones de oxidación ... 149
Reacciones de reducción ... 157
Hidrólisis ... 159
Desalquilación ... 159
Hidratación ... 161
Isomerización ... 161

Resumen de las biotransformaciones Fase I 161
Interés toxicológico de los epóxidos 162
Biotransformaciones en la Fase II o de Segundo Paso 162
Biotransformaciones *post mortem* 168
Bibliografía 170

Capítulo 5. Fenómenos de inhibición, activación e inducción enzimáticas 173
Principales respuestas funcionales 173
Inactivación de proteínas 174
Inhibición enzimática 174
Formas de activación enzimática 175
Inducción enzimática 177
Bibliografía 188

Capítulo 6. Mecanismos de toxicidad 191
Afectación de la estructura celular 194
34 formas de muerte celular 194
Alteraciones de la función celular 203
Epigenética 205
Clases de mecanismos 205
Causticación 209
Establecimiento de uniones químicas persistentes entre el xenobiótico y las macromoléculas biológicas: alquilación y arilación 210
Reactivos electrófilos y nucleófilos 211
Estrés oxidativo 219
Reacciones con el ADN 223
Toxicidad del tetracloruro de carbono 223
Alteración de la homeostasis del calcio 226
Defensa celular contra el estrés 230
Mecanismos inmunitarios 230
Toxicidad selectiva 240
Los receptores 240
Transmisión de señales celulares. Clases de receptores 241
Receptores de interés toxicológico 244
Relaciones estructura-actividad 248
Relaciones cuantitativas (QSAR) 251
Parámetros electrónicos 252
Parámetros de sustituciones estéricas 252
Parámetros de la mínima diferencia estérica (MSD) 252
Coeficiente de partición 253
Valores cromatográficos 253
Relaciones biológicas 253
Bibliografía 253

Capítulo 7. Procesos fisiopatológicos de origen tóxico 257
Resumen general 257
Fisiopatología general de causa tóxica 259
Ciclo celular 261
Fisiología tóxica de la respiración celular y del pulmón. Gases de especial interés toxicológico 262
Anoxia 262
Asfixia (hipoxia) 262
Patologías tóxicas de la función pulmonar 269
Elementos anatomofisiológicos de las vías respiratorias 269
Procesos tóxicos del pulmón 271
Patologías por inhalación 277
Efectos tóxicos de sustancias que llegan al pulmón a través de la sangre 279
Reacciones adversas a medicamentos 279
Patologías tóxicas de la sangre y de la médula ósea 280
Fisiopatología tóxica de los vasos sanguíneos y del sistema linfático (vasculopatías) 287
Patologías tóxicas en el hígado 291
Recuerdo anatómico y fisiológico 291
Principales reacciones hepatotóxicas 294
Mecanismos de acción y respuestas tóxicas del hígado 296
Hepatotóxicos intrínsecos 297
Hepatotóxicos indirectos o disruptivos 298
Daño hepático por susceptibilidad (idiosincracia) 298
Fibrosis 299
Cirrosis 300
Patologías tóxicas del riñón 305
a) Nefropatías tóxicas directas 308
b) Nefropatías alérgicas 310
Fisiopatología tóxica del sistema nervioso 313
Elementos anatomofisiológicos 313
Barrera hematoencefálica 325
Neurotoxicología 326
Neuronopatías 327
Axonopatías 327
Mielinopatías 330
Afectación transmisional del impulso nervioso 331
Miopatías 333
Vasculopatías tóxicas 333
Neuropatías tóxicas de especial interés 334
Patologías tóxicas de la piel 337
Absorción percutánea. La piel como vía de absorción 338
Toxicodermias 340
Irritación y causticación 344
Afectación de las glándulas sudoríparas 346
Afectación de las glándulas sebáceas. Cloroacné 346

Dermatitis por contacto (eccema localizado) 347
Dermatitis por reacciones de hipersensibilidad 348
Urticaria y angioedema 348
Necrólisis tóxica epidérmica 350
Lupus eritematoso de origen tóxico 351
Efectos nocivos de la luz 352
Reacciones de fotosensibilización 355
Sustancias capaces de producir fotosensibilidad 355
Patologías tóxicas en el aparato digestivo 356
Patologías tóxicas del sistema endocrino. Disruptores endocrinos 358
Tipos de toxicidad endocrina 359
Revisión de acciones tóxicas en las principales glándulas 359
Patologías tóxicas de las gónadas y de la función sexual 362
Receptores hormonales 367
Receptores de estrógenos 368
Mecanismos de acción 369
Hipótesis cinética 370
Vegetales con actividad estrogénica 370
Receptores de andrógenos 372
Disruptores, modificadores o alteradores endocrinos u hormonales 373
Principales disruptores endocrinos (DE) 376
Preocupaciones y actuaciones internacionales 379
Otras patologías tóxicas endocrinas 381
Patologías tóxicas del corazón 383
Cardiotoxicidad 385
Cardiotoxicidad de toxinas peptídicas 388
Alcoholes 389
Hidrocarburos halogenados 389
Anestésicos 389
Antibióticos 389
Patologías tóxicas del oído 390
Patologías tóxicas de los ojos 392
Síndromes tóxicos y síndromes patológicos complejos 397
Síndromes patológios complejos 399
Síndrome de intolerancia idiopática ambiental (IEI) 400
Síndrome del edificio enfermo o patógeno 400
Enfermedad de la Guerra del Golfo Pérsico 401
Síndrome del aceite tóxico 402
Estado de agitación ("delirio" agitado) 403
Genotoxicología/Toxicogenética 404
Bibliografía 413

Capítulo 8. Factores que modifican la toxicidad 419
Factores que dependen del medio ambiente. Condicionantes físicos 420
Condiciones climáticas y meteorológicas 420

Actividad lumínica ... 420
Temperatura ... 420
Presión atmosférica ... 421
Ruido ... 421
Ciclos biológicos ... 421
Factores que dependen del individuo. Condicionantes biológicos ... 422
Especie ... 422
Raza ... 423
Sexo ... 423
Edad ... 424
Individuo ... 427
Salud/Enfermedad ... 430
Situación psicosocial ... 431
Factores derivados de las condiciones de absorción ... 431
Cronotoxicología y Cosmotoxicología ... 432
Ciclos o ritmos del Universo ... 433
Bases biológicas y bioquímicas ... 436
Cronosusceptibilidad y cronotoxicidad ... 440
Factores que influyen en la cronotoxicidad ... 442
Bibliografía ... 445

Capítulo 9. Interacciones entre fármacos ... 449
Interacción fisicoquímica ... 452
Interacciones farmacocinéticas ... 452
Influencias sobre la absorción ... 453
Interferencias en la distribución ... 454
Interacciones en la biotransformación ... 456
Interacciones en la excreción ... 458
Interacciones farmacodinámicas ... 459
Interferencias sobre los receptores ... 460
Interacciones funcionales ... 460
Interacciones de medicamentos con alimentos ... 460
Caso particular del alcohol etílico ... 466
Sinergismo, adición y potenciación ... 467
Efectos sinérgicos ... 467
Antagonismo ... 467
Yatrogenia ... 469
Decálogo para el médico que receta ... 471
Bibliografía ... 471

Capítulo 10. Antagonistas y antídotos ... 473
Principios generales para el empleo de antídotos y antagonistas ... 474
Principales antagonistas ... 475
Principales antídotos ... 482
Botiquines de antídotos ... 486

Botiquín de antídotos en un domicilio particular ... 486
Botiquín de antódotos en un Centro de Salud de Asistencia Primaria ... 486
Botiquín de antídotos en una empresa ... 486
Botiquín de antídotos en un Servicio de Urgencias extrahospitalario y medicalizado ... 487
Botiquín de antídotos en un Hospital Básico (nivel I) ... 487
Botiquín de antídotos en un Hospital Intermedio (nivel II-III) ... 487
Botiquín de antídotos en un Hospital de Referencia Toxicológica ... 487
Red de Antídotos ... 487
Bibliografía ... 488

Capítulo 11. Evaluación de la toxicidad y del riesgo. Toxicología experimental ... 489
Fuentes del conocimiento toxicológico ... 489
Experimentación toxicológica: objetivos, fundamentos y tipos ... 490
Objetivos básicos de la experimentación toxicológica ... 490
Principios de la experimentación toxicológica ... 490
Tipos de investigaciones toxicológicas experimentales ... 493
Diseño y componentes de los modelos toxicológicos experimentales ... 494
El sustrato biológico /especie animal ... 494
Número y distribución de las unidades experimentales por grupo ... 497
Selección de las dosis y grupos ... 499
Elección de la vía de exposición ... 499
Periodo de exposición ... 500
Biomarcadores de toxicidad /toma de muestras ... 500
Análisis de los resultados ... 502
Modelo predictivo ... 504
Condiciones generales ... 504
Principales ensayos toxicológicos regulados ... 505
Toxicidad aguda ... 505
Capacidad corrosiva ... 510
Capacidad irritante dérmica y ocular ... 510
Capacidad sensibilizante ... 512
Toxicidad por exposición repetida o prolongada ... 513
Carcinogenicidad ... 513
Mutagenicidad ... 514
Toxicidad para la reproducción y el desarrollo ... 519
Estudios multigeneracionales de reproducción ... 519
Estudios de toxicidad para el desarrollo ... 520
Estudios de disrupción endocrina ... 521
Toxicidad para el medio ambiente ... 521
Cinética en el organismo y medio ambiente ... 523
Otros tipos de estudios ... 524
Propiedades fisicoquímicas ... 527
Métodos alternativos: Toxicidad *in vitro* ... 527
Justificación de los ensayos in vitro ... 533
Ventajas e inconvenientes de los ensayos in vitro ... 534

El cambio de paradigma en la investigación experimental 535
Métodos de toxicología molecular 537
Las reglamentaciones sobre la experimentación toxicológica 538
Requerimientos reguladores según el uso de la sustancia 538
Protocolos de ensayo 539
Buenas prácticas de laboratorio 540
Protección de los animales de experimentación 540
Legislación de protección de los trabajadores 542
Análisis del Riesgo Tóxico 542
Identificación de los peligros potenciales 544
Evaluación dosis-respuesta (toxicidad/seguridad) 550
Evaluación de la exposición 551
Caracterización del riesgo 555
Caracterización del riesgo de compuestos con umbral 555
Caracterización del riesgo de compuestos sin umbral 561
Caracterización del riesgo para el medio ambiente 562
La gestión o el manejo del riesgo 562
Comunicación del riesgo 563
Control o seguimiento del riesgo 564
El sistema REACH 564
Recogida y valoración de la información disponible 566
Evaluación de la exposición 570
Caracterización del riesgo 570
Gestión del riesgo en el REACH 572
Comunicación en la cadena de suministro 573
Herramientas de ayuda 573
Bibliografía 576

Capítulo 12. Toxicología clínica y biomonitorización 583
Centros antitóxicos 584
Servicio de información y asesoramiento toxicológico (SIT o CIT) 585
Servicio de análisis toxicológico 589
Servicio de tratamiento de intoxicados 590
Farmacovigilancia y Toxicovigilancia 591
Epidemiología de las intoxicaciones 594
Biomonitorización 599
Bibliografía 602

Capítulo 13. Diagnóstico de la intoxicación. Biomarcadores 605
Cómo establecer si alguien se ha intoxicado (Medline Plus) 606
Aparición del coma 608
Signos anatomopatológicos de la muerte por intoxicación 608
Disposición del cadáver 609
Coloración de la piel y tóxicos que suelen producirla 609

Corazón y aparato circulatorio 609
Pulmón 609
Cerebro 609
Hígado 610
Bazo 610
Riñón 610
Estómago e intestino 610
Diagnóstico biológico 610
Parámetros biológicos y bioquímicos: biomarcadores 610
Ensayos con animales y vegetales 617
Bibliografía 620

Capítulo 14. El análisis químico-toxicológico y su interpretación 623
Niveles de complejidad de los laboratorios de Toxicología 624
Fases de actividad en un laboratorio de Toxicología 625
La muestra para el análisis toxicológico 627
Cadena de custodia 627
Consideraciones generales sobre las muestras biológicas 628
Introducción al análisis químico-toxicológico 633
Modalidades del análisis químico-toxicológico 634
Fases de un análisis químico-toxicológico general 634
Dotación básica de un laboratorio de Toxicología analítica 635
Orientación de los análisis toxicológicos 636
Información general 636
Información clínica 637
Variables que influyen en los resultados analíticos 637
Momento de toma de la muestra 637
Estabilidad del compuesto en la muestra 638
Amplitud y reproducibilidad del método analítico 638
Interferencias en el método 638
Normativas de calidad en los análisis toxicológicos 639
Principales objetivos de las analíticas toxicológicas 640
Interpretación de los resultados analíticos 641
Interpretación de drogas en muestras biológicas 645
El riesgo de la excesiva sensibilidad instrumental 657
El informe toxicológico 657
Bibliografía 660

Capítulo 15. Métodos y sistemáticas analíticas toxicológicas 663
Clasificación de los tóxicos conforme a los procedimientos de análisis 663
Métodos analíticos 663
Sistemáticas analíticas toxicológicas 666
Sistemáticas para gases y vapores 666
Sistemáticas para tóxicos inorgánicos 668

Preconcentración ... 669
Especiación ... 669
Técnicas electroanalíticas ... 670
Espectrofotometría de Absorción Atómica (EAA) ... 671
Espectrometría de Emisión de Plasma ... 672
Espectrometría de Masa con Plama Acoplado Inductivamente (ICP-MS) ... 672
Técnicas cromatográficas. Electroforesis ... 673
Análisis por Inyección de Flujo (FIA) ... 673
Sistemáticas para tóxicos orgánicos ... 674
Hidrólisis y digestiones ... 675
Extracciones con disolventes orgánicos ... 676
Fase A. Estracción del medio ... 676
Fase B. Purificación del extracto ... 680
Fase C. Fraccionamiento del extracto ... 681
Fase D. Detección. Identificación. Confirmación. Cuantificación ... 683
Evolución de las técnicas instrumentales de análisis orgánico ... 686
Métodos previos y simplificados de análisis toxicológico ... 687
Drogas de abuso ... 688
Análisis de drogas de abuso ... 690
Análisis de alijos de drogas ... 690
Inmunoensayos ... 693
V*entajas e inconvenientes de los inmunoensayos* ... 695
Análisis toxicológico del pelo ... 696
Bibliografía ... 698

Capítulo 16. Bases generales para la asistencia y tratamiento de intoxicados ... 701
Primeros auxilios al intoxicado ... 701
Qué hacer ante un intoxicado ... 701
Vía inhalatoria ... 704
Vía cutánea ... 704
Picaduras y mordeduras venenosas ... 705
Vía digestiva ... 708
Vía rectal ... 709
Tratamiento médico cualificado ... 710
Mantenimiento de las funciones respiratoria y circulatoria y del SNC ... 713
Diagnóstico clínico y analítico ... 715
Utilización de nomogramas ... 715
Intensificación clínica de las medidas de urgencia ... 716
Tratamiento específico y antidótico ... 721
Tratamiento sintomático ... 722
Posibles actuaciones en la Sala de Urgencias ... 723
Vigilancia y control ... 724
No se debe hacer en intoxicaciones ... 724
Complicaciones de las intoxicaciones agudas ... 726

Síndrome serotoninérgico y síndrome maligno por neurolépticos 728
Prevención y actuaciones en accidentes químicos..... 729
Diagnóstico y tratamiento de las lesiones por radiaciones 731
Prevención de las lesiones por radiación..... 733
Tratamiento de las lesiones por radiación 733
Prioridades en el tratamiento de las víctimas de desastres químicos..... 734
Bibliografía 735

Glosario de conceptos toxicológicos 739

Prólogo a la quinta edición

Tras un lapso demasiado largo desde que se agotó la 4ª edición, como consecuencia de otras ocupaciones, entre ellas la impartición durante 20 años de nuestro Magíster Internacional en Toxicología, aunque la Editorial ha realizado varias reimpresiones de aquella, atendiendo a las peticiones de compañeros y estudiosos, presentamos hoy la 5ª edición de este manual sobre Toxicología.

Obviamente, hemos procurado actualizar las materias que más han evolucionado en este tiempo, pero hemos seguido siendo fieles a nuestro criterio de no permitir que el volumen de la obra retraiga a nuevos lectores, sino que, por el contrario, les ofrezca de la forma más didáctica y atractiva posible las perspectivas básicas y más recientes de la Toxicología. Igualmente, como decididos defensores del carácter multidisciplinar de la Ciencia Toxicológica, y en plena sintonía con el concepto actual de "una salud", hemos procurado utilizar una terminología entendible por todos los interesados, independientemente de la formación previa de cada uno y, además, se han incluido definiciones de términos técnicos recogidos en un glosario al final del texto.

Nuestro principal objetivo, al abordar esta 5ª edición, ha sido poner al día el texto a la luz de los recientes avances en el conocimiento de la Toxicología, y a que bastantes aspectos de la 4ª edición ya estaban desfasados. Por ello, nos hemos preocupado en recoger los nuevos enfoques de nuestra Ciencia, que ya aplica la inteligencia artificial. Por ejemplo, se están revolucionando todas las áreas con la extensión de las técnicas analíticas de espectrometría de masas de alta resolución. Su idoneidad como sistemas de cribado masivo también potencia los programas sistemáticos de biomonitorización en sanidad ambiental. Asimismo, la aplicación de las ómicas en toxicología reguladora impulsa una evaluación del riesgo más científica apoyada en el desarrollo de las vías de efectos adversos.

También se han incrementado las referencias de carácter histórico y cultural, con aquellos relacionadas, para un mejor asentamiento de los conocimientos científicos, recordando lo que alguien dijo sobre que: *quien sabe de solo una cosa sabe poco de nada*.

Y nuevamente hemos de agradecer a la Editorial Díaz de Santos las atenciones que desde hace muchos años dedica a nuestras obras y la consideración con que las trata.

Manuel Repetto y Guillermo Repetto

Prefacio. Aprendiendo de los desastres tóxicos

Nunca antes se había producido una actividad tan frenética en la evaluación de las sustancias químicas, que está llevando a la sustitución y disminución del uso de muchas de ellas por el riesgo que representan para los seres humanos y el medio ambiente. Debe destacarse la gran implicación de la Unión Europea en la generación del conocimiento toxicológico aplicado a la evaluación y gestión del riesgo tóxico. Han sido fundamentales el desarrollo del *reglamento REACH,* relativo al registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos y la aplicación del sistema *globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de compuestos químicos* (CLP). Ambos son revisados por la estrategia de sostenibilidad para las sustancias químicas, que persigue un entorno sin sustancias tóxicas, dentro del gran *Pacto Verde*, que fomenta la economía circular y busca la contaminación cero. En ellos participan múltiples comités de la UE y particularmente los de la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), junto a los científicos colaboradores en los proyectos de investigación de la UE sobre evaluación del riesgo y el desarrollo de nuevas metodologías avanzadas *in vitro.*

A pesar de ello, están incrementándose las muertes atribuibles a exposiciones químicas. Por ejemplo, para un grupo pequeño de compuestos, aumentaron desde 1,3 millones en 2012, a 1,6 en 2016, y a 2 millones en 2019 (WHO, 2021a).

Aunque la mayoría de las 235 mil muertes producidas en 2019 por intoxicaciones agudas no fueron intencionales (73%), se registró un gran número de suicidios con plaguicidas (20%).

Fueron mucho más numerosas las intoxicaciones crónicas con efectos graves o muerte por compuestos concretos (1.776.331 casos), de las que un 51% fueron debidas al plomo, que fundamentalmente provoca enfermedades cardiovasculares, pero también alteraciones renales y discapacidad intelectual idiopática; un 18,8% fueron cánceres por la exposición ocupacional a compuestos diversos; y finalmente la exposición ocupacional a partículas provocó un 29,5% de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 1,3% neumoconiosis.

Por si fuera poco, los efectos combinados de la contaminación del aire ambiental (exterior) y la contaminación del aire interior causan aproximadamente 7 millones de muertes prematuras cada año, en gran parte como resultado del aumento de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares, infartos cardíacos, EPOC, cáncer de pulmón e infecciones respiratorias agudas.

Más del 90% de las personas viven en lugares donde en el aire se superan los niveles seguros, lo que resulta en 4,2 millones de muertes cada año. De todas las muertes por contaminación del aire ambiental, el 38% se debe a infartos cardíacos, el 20% a accidentes cerebrovasculares y el 43% a EPOC.

La contaminación del aire tiene un impacto preferente en las personas mayores y es especialmente grave en la salud de los niños, en los que se ha relacionado con infecciones respiratorias, complicaciones en el parto, interferencias en el desarrollo cerebral y la función pulmonar, obesidad, asma, otitis media, cánceres y aumento de la mortalidad.

Casi la mitad de la población mundial vive en hogares contaminados por el humo de cocinar con combustibles y tecnologías no limpias. La exposición es particularmente alta entre mujeres y niños pequeños. El componente fino particulado (PM2.5 y PM10) de esta mezcla conduce a unas 3,8 millones de muertes por año. De ellos, el 27% se debe a infartos cardíacos, el 18% a accidentes cerebrovasculares y el 54% a EPOC. La contaminación del aire en los hogares es responsable del 45% las muertes por neumonía en niños menores de 5 años y contribuye al 28% de todas las muertes por neumonía en adultos.

La exposición al humo de tabaco ajeno y al radón causan 1,3 millones y 84.000 muertes por año, respectivamente, a los habría que añadir el tabaquismo activo, que causa 7,7 millones de muertes por año.

Los estudios de *biovigilancia* humana confirman la presencia en la sangre y los tejidos corporales de las personas de un número cada vez mayor de diferentes sustancias químicas peligrosas, entre ellas determinados plaguicidas, biocidas, productos farmacéuticos, metales pesados, plastificantes y retardadores de llama. La exposición combinada a varias sustancias químicas en el periodo prenatal se está traduciendo en una reducción del crecimiento fetal y de tasas de natalidad.

Lo más trascendente es que la Organización Mundial de la Salud considera que el 25% de las enfermedades provocadas por la contaminación podría evitarse si se aplicaran las medidas adecuadas (WHO, 2021b). Algo más de un tercio (35%) de la cardiopatía isquémica, la causa principal de muertes y discapacidad en todo el mundo, y aproximadamente el 42% de los accidentes cerebrovasculares, el segundo mayor contribuyente a la mortalidad global, podrían prevenirse reduciendo o eliminando la exposición a sustancias químicas como la contaminación del aire ambiental, contaminación del aire de los hogares, humo de segunda mano y plomo (Prüss-Ustün *et al*., 2016). Se estima que los carcinógenos ocupacionales causan entre 2% y 8% de todos los cánceres. Para la población general, se estima que el 14% de los cánceres de pulmón son atribuibles a la contaminación del aire ambiente, el 17% a la contaminación del aire en los hogares, el 2% al humo de segunda mano y el 7% a los carcinógenos ocupacionales (Prüss-Ustün *et al*., 2016; WHO 2016).

En resumen, a pesar de los esfuerzos de toxicólogos, técnicos y reguladores, la exposición a compuestos químicos y a contaminantes ambientales provoca un número inasumible de muertes y patologías, particularmente en los países menos desarrollados.

Y es que, tradicionalmente se ha venido considerando que las intoxicaciones eran hechos fortuitos, generalmente aislados, normalmente intencionados, o en ocasiones de carácter epidémico, a consecuencia de la ingestión de alimentos o plantas nocivas; pero en la actualidad no solo tiene importancia la intoxicación dramática, de cuadro clínico evidente, sino que importa, aún más si cabe, el elevado número de intoxicaciones subclínicas, crónicas o no, de presentación sinuosa, cuadros difusos y de difícil diagnóstico. La era tecnológica e industrial ha puesto en manos del ser humano, para su uso cotidiano, unas sesenta mil sustancias, de los más de doscientos cuatro millones de sustancias químicas que han sido sintetizadas (Registro del *Chemical Abstract Service,* División de la *American Chemistry Society,* 2024), número que se incrementa sin cesar con los millares que se sintetizan cada año, y estos productos, de innegable utilidad en la mayoría de los casos, constituyen un arsenal de cuya peligrosidad no solemos tener conciencia. Nuestro diario, y a veces despreocupado, contacto y empleo de los productos químicos (incluidos los farmacéuticos), se traduce en la multiplicación de las intoxicaciones en sus diferentes clases.

Por ello, la toxicología se ha afianzado como disciplina, independizándose de sus ciencias madres, y desarrollando, por su parte, una serie de ramas que, en los últimos años, están siendo intensamente cultivadas.

Por otra parte, la tendencia de la toxicología moderna, que ya hemos reflejado en las ediciones anteriores de esta obra, es la de cambiar el método

descriptivo por el mecanicista, a lo que aún damos más énfasis en la presente; pero tememos que ello pueda inducir a creer que las intoxicaciones agudas se han convertido en casos puntuales y que solo tienen lugar las sinuosas, crónicas y por nuevas sustancias. Sin embargo, de tiempo en tiempo se producen intoxicaciones masivas, que afectan a un importante número de individuos, por lo que reciben el nombre de *desastres* o *catástrofes químicos* o *tóxicos* (véase definiciones en Cap. 2.)

Nos parece que recordar estos episodios trágicos no solamente sirve para tener presente la realidad práctica del riesgo tóxico colectivo, sino también para estimular a la sociedad a mantener mecanismos preventivos, defensivos y de actuación ocasional; ciertamente hay multitud de organizaciones nacionales e internacionales capacitadas para intervenir en cada desastre, pero hemos comprobado que aún se falla en un aspecto para nosotros esencial, como es extraer de cada caso enseñanzas prácticas para evitar o para optimizar la actuación en ocasiones futuras.

Por todo ello, relacionamos a continuación los más sonados desastres de origen tóxico desde el siglo XX, aunque previamente aludiremos a las epidemias causadas a lo largo de la historia por cinco productos vegetales que dieron lugar, especialmente en situaciones de hambre popular, a graves intoxicaciones que, entendemos, pueden servir de ejemplo de la persistencia en el tiempo de una intoxicación multitudinaria, regionales o universales, como son las originadas por el cornezuelo del centeno, la almorta, la cica, el ricino y las bebidas alcohólicas:

El cornezuelo del centeno y la LSD

Es una especie de cuernecillo (de ahí su nombre) duro y oscuro que se desarrolla en la planta del centeno y de otros cereales. Se debe a una infección por el hongo *Claviceps purpurea* del que se conocen unas sesenta variedades, y se produce espontáneamente en regiones de gran humedad; contiene distintos alcaloides como ergotina, ergotamina, ergotoxina, ergometrina, ergocriptina, ergocristina, etc., alcaloides que son amidas (dietilamidas) del ácido lisérgico (LSD), altamente alucinógenos y vasoconstrictores; estos alcaloides han encontrado aplicación popular como abortivos, y en obstetricia como oxitóxicos (provocan contracciones uterinas) y como vasoconstrictores, propiedad útil contra las hemorragias uterinas pero peligrosa por conducir a gangrena, especialmente en zonas terminales, como nariz, orejas, dedos, etc., con una sintomatología similar a la lepra.



Figura P.1. Cornezuelo de centeno.

La LSD afecta a las funciones de la serotonina cerebral, que es uno de los principales neurotransmisores del cerebro humano, pues controla el comportamiento, el estado de ánimo, los sentidos y el pensamiento. Por ello cuando la LSD se enlaza con el receptor de serotonina de una célula cerebral, se origina una percepción que no corresponde a ningún estímulo físico externo; la alucinación se considera como una pseudo-percepción, pues no proviene de un estímulo externo; además la unión de la LSD con los receptores dura largo tiempo (Roth, 2.021).

La recolección del cornezuelo para la extracción de los alcaloides con destino a la fabricación de medicamentos ha sido una importante fuente de riqueza para las zonas en que el hongo era endémico, aunque actualmente el empleo de estos medicamentos está muy restringido a causa del riesgo de fibrosis que conlleva. La experimentación con estos alcaloides condujo al farmacólogo suizo Albert Hofmann a la síntesis de la LSD.

Al ingerir pan u otros alimentos preparados con harinas, especialmente de centeno, contaminadas con el hongo se han producido intoxicaciones que han afectado a numerosas poblaciones, normalmente coincidiendo con guerras y hambrunas. Los

trastornos neurológicos, con episodios de locura, y los dolores periféricos que sufren los intoxicados dieron lugar a la denominación de *Fuego de san Antonio* o de *san Marcial.* Antonio Abad, un cristiano nacido en Egipto en 252, que vendió todas sus propiedades y se retiró a orar al desierto de donde salía a hablar a los creyentes; al parecer sufría alucinaciones causadas por alguno de sus alimentos y se le tenía por patrono de este tipo de trastornos; posteriormente, en el siglo XI, la frecuencia de la enfermedad entre los peregrinos franceses hizo que se habilitara una casa, próxima a una iglesia donde había una reliquia de san Antonio, para el cuidado de tales enfermos; por la frecuencia de los mismos, se constituyó una orden religiosa con su advocación, que se extendió por Europa.

En la Biblia se citan epidemias con este origen, frecuentes en la Edad Media.

- En el año 600 a. de C. las hubo en Asiria.
- Del 875 existe su primera mención en los Anales Xatenses, Alemania, por casos en el Valle del Rin.
- Entre 945 y 994 se produjeron episodios en Aquitania (Francia), con más de 20.000 fallecimientos en cada uno.
- En 1214 se fundó el Convento de San Antón para acoger a los enfermos del mal.
- En 1692-93, se pensó que los episodios que dieron lugar a los Juicios de las Brujas de Salem (Massachussets, EE. UU) se debieron a esta intoxicación.
- En 1886, Hessen, Alemania, con unos 500 casos.
- En 1926, Rusia con 12.000 muertos.
- En 1928, Mánchester, Inglaterra, con 200 judíos intoxicados al comer pan de centeno contaminado con el cornezuelo.
- En 1936-39, España, por la hambruna consecuente a la Guerra Civil se produjeron intoxicaciones en número indeterminado.
- En 1951, Francia unas 200 personas experimentaron alucinaciones y muertes.
- En 1975, India, unos 100 intoxicados.
- Etc.

En la actualidad son raras este tipo de intoxicaciones por el tratamiento selectivo a que someten los cereales y por el mayor control de los medicamentos.

La almorta

Su denominación botánica es *Lathyrus sativus*, que recibe también diversos nombres vulgares como: alverjón, arveja, arvejo cantudo, arvejote, bichas, cantuda, cicércula, chícharo, diente de muerto, fréjol de yerba, etc.



Figura P.2. Latirus.



Figura P.3. Los desastres de la guerra. F. de Goya. 1.810.

Hay referencias de su consumo en forma de grano o su harina como alimento en sopas, guisos o ensaladas en la India en el siglo IV a.C., y la enfermedad fue descrita por el médico indio Susruta, quien la denominó *kalayakhanija*; dio lugar a numerosas epidemias tóxicas alimentarias, denominadas *latirismo*; también lo describe Hipócrates (siglos 5-4 a.C.). Posteriormente se produjeron epidemias en Europa a causa de las hambrunas en épocas de guerras ante la falta de otras harinas. La ocurrida en España tras la guerra a causa de la invasión francesa (1808-1814), quedó representada hacia 1.810 por el pintor Francisco de Goya dentro de su colección de grabados titulados *Los desastres de la guerra*, con uno titulado *Gracias a la almorta*.

Hubo otra epidemia en España durante el hambre posterior a la Guerra civil de 1.936-39.

La relación entre el consumo de almorta con la enfermedad neurotóxica conocida como *latirismo* y que afectaba a los miembros inferiores y con degeneración en huesos y articulaciones fue establecida en 1940 y 1941 por los médicos Ley y Oliver de la Riva, y atrajo la atención de neurólogos extranjeros (el inglés Prof. Spencer, etc.)

En 2010, un Comité Científico español que estudió la toxicidad del *Lathyrus sativus* consideró que "el consumo de almortas solo puede ser esporádico y no continuado.

Su agente tóxico es un aminoácido modificado, el β -N-oxalamino-L-alanina o ácido N- β-oxalil-α,β-diaminopropiónico, así como los β-cianoalanina y γ-glutamil- β-cianoalanina.

La cica

Es una planta originaria de Japón, que se dice es de las plantas más antiguas de la tierra y el eslabón evolutivo entre el helecho y la palmera. Crecen muy bien en la Micronesia y en el clima Mediterráneo cálido donde se cultiva en parques y jardines, aunque no suelen desarrollar frutos.

Sus frutos y semillas contienen aminoácidos que han sido origen de las tragedias tóxicas que se refieren más adelante y correspondientes a estudios efectuados en los años 1963 y 1982 (véanse detalles en la relación por años que sigue a este apartado).



Figura P.4. Planta de cica y sus frutos.

Los frutos de la cica, por su contenido en un extraño aminoácido, parecido al glutamato, el β-N-metilamino-L-alanina (BMAA) o ácido α-amino-β-metilaminopropiónico, provoca parálisis de extremidades inferiores y muerte, como se demostró al administrarlo experimentalmente a monos. También son carcinógenos a pesar de lo cual, la medicina natural utiliza extractos del fruto para cicatrizar heridas y eliminar arrugas de la piel. Los nativos conocen el hecho de que los frutos de cica pierden su toxicidad cuando se mantienen una semana sumergidos en agua, pero cuando la ingieren sin esta importante precaución sufren la parálisis aludida.

El ricino

Otra planta que ha dado origen a intoxicaciones, algunas epidémicas y mortales, es el ricino; es propia

de climas templados de Europa y países tropicales; por el tamaño de sus hojas y fácil cultivo, se empleaba como ornamento. Con sus semillas se han hecho collares y "rosarios", en cuya fabricación, al perforar las semillas, el operario se intoxicaba con el polvo desprendido, alergizante. Su aceite se usó como laxante, especialmente en la época en que se trataba de curar múltiples enfermedades mediante la evacuación y limpieza intestinal, extraña manía de algunas personas y familias que perseguían una purificación semanal o mensual, con lo que, frecuentemente, se agravaba el estado del enfermo; con la diarrea se solía provocar sangrado intestinal, más edema pulmonar y larga agonía.



Figura P.5. Planta del ricino.

Bebidas alcohólicas

Posteriormente nos detendremos en la toxicidad del etanol, causante de más de 200 enfermedades, pero para terminar esta revisión, no debemos dejar de citar, para evitar confusiones, a algunas bebidas alcohólicas poco difundidas en Europa, pero muy comunes en América. Son, por ejemplo, los espirituosos mexicanos, como el *tequila* y el *mezcal*; ambas se obtienen por fermentación de zumo del agave o maguey, planta de hojas alargadas tipo pita, de la que existen unas 200 variedades, principalmente en México. Su hidrato de carbono es la inulina, que puede originar del 35 al 50 % de etanol; contiene además oxalato cálcico causante de dermatitis por contacto.

Relación de los principales desastres de orígen tóxico desde el siglo XX

1900 **Manchester** (Inglaterra). Tras la ingesta de una cerveza se producen 6.000 intoxicaciones, 70 mortales, erróneamente diagnosticadas y conocidas como neuritis alcohólica; posteriormente y gracias a mejores análisis, se comprobó que fueron debidas no al alcohol sino a un compuesto arsenical que procedía, al parecer, del empleo de ácido sulfúrico técnico (impuro) en la sacarificación. Episodios similares se han repetido posteriormente en distintos lugares del Reino Unido.

1915 **Yprés** (Bélgica). Tras el bombardeo por los alemanes de las tropas aliadas y la respuesta de éstas con el gas mostaza, desde entonces llamado también *yperita*, se afectaron unos 100.000 soldados de ambos bandos.

1921 **Alberta** (Canadá). Posteriormente en **EE UU.** Vacas alimentadas con trébol dulce enmohecido (que transforma la cumarina en dicumarina) experimentan diátesis hemorrágica o "enfermedad del trébol"; dio lugar al descubrimiento del primer anticoagulante oral, y la observación de que se recuperaban los animales que comían alfalfa permitió descubrir en ésta la vitamina K.

1930 **Valle del Mosa** (Bélgica). En un solo día, a principios del mes de diciembre, fallecen 60 personas y enferman varios miles, a consecuencia de que la inversión de la temperatura ambiental favoreció la concentración de sustancias tóxicas en el aire de esta zona industrial. Junto con los episodios acaecidos en Donora (1948), Londres (1952) y Los Ángeles (1977) han sido los primeros casos dramáticos estudiados de contaminación ambiental.

1929-31 **EE UU.** Intoxicación colectiva conocida como "parálisis de la ginebra", que afectó a más de 20.000 personas. El agente fue tricresil-o-fosfato, que fue utilizado para preparar extracto de jengibre.

1937 **EE UU.** Se comercializó un elixir de sulfanilamida al 10 por 100 en dietilenglicol para el tratamiento de la faringitis estreptocócica, sin haber realizado ensayos de seguridad, confiando en que ya se utilizaba esta sulfamida en comprimidos. Fallecieron 107 personas, niños en su mayoría; se suicidó el fabricante y motivó al gobierno a promulgar la Food, Drug and Cosmetic Act (TOSCA, 1938). Con la misma etiología se han originado intoxicaciones masivas en distintos países (véase más adelante, como ejemplos, 1985, Austria; 1990, Nigeria; 1992, Argentina; 1995-96, Haití; 1998, India; 2006, Panamá) y aunque suele decirse que la causa fue una contaminación, en realidad lo normal es la sustitución de polietilenglicol por dietilenglicol, incluso pudiera pensarse en la existencia de una farmacopea defectuosa con recetas erróneas. Durante 2007 se han detectado, y ordenado retirar, en numerosos países de Occidente unos dentífricos fabricados en China, falsificaciones de marcas muy conocidas internacionalmente, y que contenían hasta un 6 por ciento de dietilenglicol; se vendían en tiendas de bajo precio, y también habían sido distribuidos en kits de higiene personal en hospitales, hoteles, aviones, etc.

1948 **Donora, Pensilvania** (EE UU). A finales del mes de octubre, la inversión de la temperatura agravó y mantuvo la polución; en 4 días se afectan unas 6.000 personas y mueren 17, pasando el peligro cuando la lluvia limpió el aire.

1950 **Toyama** (Japón). La explotación intensiva de una antigua mina, por los requerimientos de la II Guerra Mundial, provocó la contaminación de la cuenca del río Jinzu por diversos compuestos metálicos, principalmente de cadmio; también se dice que el drenaje de los campos de arroz permitió la oxidación del ion $S^{=}$ del suelo a $SO_4^{=}$, lo que favoreció la disolución del cadmio. Aunque desde 1912 se conocían casos de muertes de peces y de enfermedad humana, se consideraba una patología endémica de la zona atribuida a una bacteria; en 1955 el Dr. Ogino (o Hagino) la relacionó con el cadmio y la denominó *enfermedad de Itai-itai* (en japonés, gritos de dolor), caracterizada por disentería, desmineralización, osteoporosis y osteomalacia con intenso dolor, malformaciones y fracturas óseas, así como nefropatía. Se registraron innumerables afectados.

1952 **Londres, UK.** A principios del mes de diciembre, en una semana fallecen unas 10.000 personas a causa de la contaminación del aire motivada por las calefacciones domésticas, concentrada por influencia de dos anticiclones, aire frío y la niebla. Los principales contaminantes eran óxidos de azufre (SO_x), óxidos de carbono (CO_x) y materia particulada, constituyendo lo que se llamó *smog* (contracción de las palabras *smoke*, humo, y *fog*, niebla, y traducido por algunos como *neblumo*); es el smog químico, diferente del habitual en Los Ángeles.

1953 **Japón,** Bahía de Minamata. Aparece en la Isla de Kyushu al advertirse un extraño comportamiento de los gatos, que presentaban convulsiones; más tarde afectó a los humanos, con lo que se llamó "*enfermedad de Minamata*", con trastornos neurológicos en niños que durante su desarrollo fetal habían estado expuestos a metilmercurio. Consiste en una parálisis sensoriomotora letal, que afectó a 169 casos registrados y 3.000 estimados. El agente fue el metilmercurio acumulado por los peces (principal alimento de la población) procedente de efluvios industriales; compuestos orgánicos e inorgánicos de mercurio presentes en las aguas residuales fueron transformados por los microorganismos y el pláncton en tiometilmercurio, que al ser consumido por los peces formaba en sus músculos metilmercuriocisteína. Esta enfermedad de tipo epidémico puso de manifiesto por primera vez el riesgo de algunas actividades industriales y la importancia de la bioconcentración química en el medio acuático.

1956 **Iraq.** Intoxicación masiva por harina de trigo cuyo grano había sido tratado con el fungicida etilmercurio-p-toluensulfanilida. Se han repetido intoxicaciones de igual etiología al consumirse granos destinados a la siembra, adicionados de conservadores.
Paquistán. Treinta y cuatro muertos, intoxicados por trigo tratado con etil-mercurio y acetato de metilmercurio.
Posteriormente, 1971, se produjeron en Iraq 6.148 intoxicaciones, con 452 muertes por granos protegidos contra los hongos con compuestos similares.

1956-59 **Turquía**. Sucesivos brotes epidémicos de porfiria cutánea en diversas zonas rurales del Kurdistán Turco, con grave afectación cutánea en forma de grandes ampollas, zonas de hiperpigmentación, cicatrices e hirsutismo, además de alteración hepática, neurológica y engrosamiento del tiroides. Afectó a unas 4.000 personas con un 10% de mortalidad entre adultos y un 85% en niños y lactantes. El agente etiológico era el hexaclorobenceno (HCB), que había sido añadido como fungicida a granos de trigo destinado a la siembra, pero que en zonas rurales se utilizó para fabricar pan

1958 **Kerala, India.** Intoxicación masiva por paratión como consecuencia de haber transportado este plaguicida en recipientes mal cerrados junto con sacos de azúcar y de harina. Fallecieron 102 personas.

1959 **Marruecos.** Dos mil personas experimentaron la *parálisis del aceite*, al consumir un aceite adulterado con lubricante usado de aviones, que contenía mezcla de 2, 3 y 4-cresilofosfatos.

1960 **Holanda.** Se registraron 16.250 intoxicaciones humanas, aunque se calcula que el número de afectados fue superior a 50.000, por la *enfermedad de la mantequilla*, una especie de "enfermedad del suero", de tipo alérgico, originada por un emulsionante comercial consistente en un éster del ácido maléico y la glicerina, empleado en la fabricación de margarina. No se consiguió reproducir en animales, probablemente debido a que su mecanismo es inmunitario.
También en los Estados Unidos de América se produjo una intoxicación paralítica por la mantequilla consecuentemente al empleo como envolvente de un papel plastificado con tricresilortosfosfato, que fue absorbido por el alimento.

1960 **Inglaterra**. Murieron 100.000 pavos intoxicados por harina de cacahuete que estaba contaminada por aflatoxinas producidas por el hongo *Aspergillus Flavus*.

1961 **Europa (Alemania, Gran Bretaña, etc.), Australia, Canadá, Japón.** Se advierte el nacimiento de 10.000-12.000 niños con graves malformaciones, de madres que habían tomado en los tres primeros meses del embarazo (30 a 50 días después de la última menstruación, período de la *organogénesis*) el medicamento *talidomida.* Las malformaciones consistían principalmente en deformidades de las extremidades o ausencia de parte del brazo con mano en forma de aleta (focomelia), y también lesiones en ojos, orejas, genitales, riñones, tubo digestivo, boca, sistema nervioso, etc. El producto (alfa-naftili-midoglutarimida) se había prescrito en los países aludidos como ansiolítico e hipnótico y contra las náuseas y vómitos del embarazo, pero no en los EE UU, donde la FDA se había opuesto a causa de la inducción de algunas neuropatías periféricas (sensaciones de quemazón, adormecimiento u hormigueo en extremidades, etc.).
El desastre demostró la necesidad de amplios estudios toxicológicos preclínicos y de minimizar la exposición de las embarazadas a las sustancias químicas. El compuesto se introduce en un nucleótido de la región promotora de genes específicos (IGF-1 y FGF-2) y los bloquea. Dichos genes se expresan en la síntesis de los *factores de crecimiento 1* y *2*, conocidos como *integrinas,* que estimulan la angiogénesis en el embrión al principio del desarrollo de los miembros. Compite así con un fac-

tor de transcripción (Sp1) que participa en la regulación de un gran número de genes, y también inhibe la producción de la citoquina *factor alfa de necrosis tumoral* (FNT-a), asociado a varias enfermedades inflamatorias, y que actúa oponiéndose a la angiogénesis. Por ello, posteriormente ha encontrado aplicación en el tratamiento de diversas afecciones como el eritema nodoso de la lepra, lupus eritematoso, artritis reumatoide, úlceras del SIDA y otras enfermedades, cáncer terminal, mieloma múltiple, etc., y se experimenta en la degeneración macular, aunque con grandes precauciones, principalmente ante posibilidad de embarazo. Sin embargo, en algún país en vías de desarollo se ha generado un mercado negro del medicamento y usos sin control médico, especialmente entre enfermos de SIDA, que está dando lugar al nacimiento de niños con malformaciones.

1963 **Galicia**, (España). Intoxicación colectiva por adulteración de vino con alcohol metílico con 51 muertes y un número no determinado de afectados con graves secuelas.

1963 **Islas Guam,** Micronesia. El botánico Whithng se preocupa por la parálisis de las piernas que afecta a los habitantes de las islas Guam y sospecha que se deben a la ingestión de los frutos de la planta cica (*Cyca circinalis*) oriunda del Japón, lo que ya había sido sospechado en 1952 por los científicos Koerner y Arnold (Spencer *et al.* 1982).

1965-66 **Quebec** (Canadá). El empleo de sulfato y cloruro de cobalto como estabilizador de la espuma de cerveza originó un brote epidémico grave de miocardiopatía degenerativa, con sufusión pericárdica, elevación del nivel de hemoglobina, fallo cardíaco congestivo, úlceras gástricas y lesiones tiroideas. Episodios similares se han registrado también en Bélgica y en Omaha (EE UU).

1967 Episodios similares al de **Kerala** se dieron Qatar (691 afectados, 24 muertos) y en Arabia Saudí, por consumo de pan elaborado con harina contaminada por el plaguicida organoclorado endrín.

1968 **Japón**. "Epidemia del aceite". Varios miles de personas se afectaron por un síndrome con cloro acné, dolor abdominal y alteraciones visuales y del sistema nervioso central. Los afectados habían consumido aceite de arroz contaminado no por bifenilos policlorados (PCBs), sino por policlorodibenzofuranos (PCDFs procedentes, como contaminantes, de un intercambiador de calor. Un episodio casi idéntico tuvo lugar en Taiwán (enfermedad de *yu-cheng*). No se registraron muertes en ninguno de los dos episodios

1961-71 **Vietnam.** Durante los años que duró la conocida como Guerra de Vietnam, el ejército norteamericano bombardeó el país con productos tóxicos (se dijo que ochenta y dos millones de litros), principalmente el incendiario *napalm* y el desfoliante y herbicida *agente naranja*, con el objeto de destruir la vegetación en que se pudiera emboscar el enemigo, arrasando así unos dos millones de hectáreas. El agente naranja estaba constituido por 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) y 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), y contenía como impurezas policlorodibenzodioxinas, que también se forman por pirosíntesis cuando se calientan las sustancias citadas, lo que ocurriría al incendiar la vegetación. Se afirma que la elevada toxicidad de las *dioxinas* afectó a cerca de un millón de personas, entre habitantes y contendientes, incluidos soldados aliados de los norteamericanos procedentes de diversos países; se han observado efectos genotóxicos en individuos de la cuarta generación. Con mucho menor dramatismo, por el escaso número de afectados, se intoxicaron drogadictos que fumaron cigarrillos de marihuana incompletamente destruidos en un tratamiento similar realizado sobre una plantación ilegal de cannabis en Nuevo México.

Además del episodio ocurrido en Seveso (véase más adelante), citaremos dos ejemplos relacionados: En marzo de 1999, se

originó gran mortandad de pollos en varias granjas belgas; se descubrió que los piensos consumidos habían sido enriquecidos con grasas de diversa procedencia, como aceite de transformadores eléctricos con bifenilos policlorados (PCB), los cuales por calentamiento también generan dioxinas. Los estados europeos suspendieron el comercio de pollos y huevos belgas durante seis meses; afortunadamente, la alarma producida por la muerte de los pollos evitó intoxicaciones humanas.

1971 **EE UU.** Se registró un número indeterminado de apariciones de adenoma vaginal en muchachas de 14-22 años, cuyas madres habían recibido tratamiento con dietilestilbestrol (DES) en el primer trimestre de gestación para evitar el aborto espontáneo.

1970-2000 **Costa Rica, Costa de Marfil, Ecuador, Filipinas, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, República Dominicana, etc.** Se calcula que unos 50.000 trabajadores agrícolas, principalmente en cultivos de bananas, fueron afectados por el uso del insecticida (nematocida) DBCP (1,2-dibromo-3cloropropano), más de 20 años después de haberse prohibido en EE UU. Se demostró (mediante espermiograma) la inducción de esterilidad y trastornos psíquicos consecuentes, y se le atribuyeron tumores, ceguera, atrofia muscular, diabetes, etc., con correlación entre las patologías y el tiempo de exposición.

1975 **Afganistan.** Treinta y cinco mil personas se intoxicaron por alimentos contaminados por *Hellotropium popovi*, que contiene alcaloides pirrolizidínicos, causantes del síndrome veno-oclusivo.

1976 **Italia,** comarca de Seveso. Escape de tetraclorodibenzo-p-dioxina de una fábrica de productos farmacéuticos que estaba preparando triclorofenol. Se produjo un número no bien conocido de intoxicaciones (más de 5.000) de diversa gravedad y evolución, y se autorizó la provocación de abortos por temor a las posibles teratogénesis.

1976 **Diversos países.** Numerosos pacientes con uremia elevada, sometidos a hemodiálisis presentaron un síndrome neurológico progresivo y letal conocido como demencia dialítica, con alteraciones del habla, convulsiones y demencia que se supuso una intoxicación por acumulación tisular, especialmente en el cerebro, de aluminio presente en los líquidos de la diálisis o de preparados antiácido para vía oral con hidróxido de aluminio, elemento que se consideraba prácticamente inocuo. Requirió que los protocolos de diálisis incluyeran estrictos controles del agua.

1977 **India.** 268.000 neurointoxicaciones y porfirias registradas, consecuentes al consumo de harinas procedentes de granos tratados con el fungicida hexaclorobenceno.
Ya en 1956 se habían registrado intoxicaciones similares en Turquía, y posteriormente casos aislados en diferentes países, de niños intoxicados por este producto añadido al polvo de talco; ello dio lugar a la prohibición de este aditivo en cosméticos.

1977 **Los Ángeles, EE UU.** Seis millones de automóviles y la industria de la zona lanzan al aire diariamente 700 toneladas de contaminantes, principalmente óxidos de nitrógeno (NO_x), ozono (O_3) e hidrocarburos que, al reaccionar por la actividad lumínica, constituyen lo que se denominó *smog fotoquímico*.

1978 **Extremadura,** España. Se produjeron unas 200 intoxicaciones con varias muertes, a consecuencia del error en la etiqueta de un envase que decía citrato sódico en lugar de arseniato sódico, y que se adicionaba a un vino para controlar su acidez. La causa fue descubierta por el Servicio de Análisis Inorgánico del Instituto de Toxicología de Sevilla.

1978 **Jonestown**, Guayana. Se produjo un suicidio colectivo de 900 personas con más de 200 niños, incluyendo el líder de una secta norteamericana, mediante ingestión de un preparado con cianuro

1980 **Buenos Aires.** Los pediatras diagnostican varios casos de acrodinia (enfermedad multiorgánica, que se manifiesta por parestesia y trastornos de la sensibilidad

en las extremidades, con enrojecimiento, erupción y exfoliación de la piel y afectación renal) y alertan sobre una posible contaminación mercurial, que se confirma por el hallazgo de altos niveles de mercurio en la orina de los niños. Una inteligente investigación sanitaria descubre que una lavandería de pañales los había tratado con fenilmercurio, como medio de protección antifúngica, lo que expuso a un número de lactantes comprendido entre 7.000 y 10.000 al tóxico. Afortunadamente no murió ningún niño, y a los dos años se comprobó que los 23 más afectados habían recobrado la normalidad clínica y analítica.

1981 **Vietnam**. Brote de un síndrome hemorrágico con signos neurológicos en 741 niños, con 177 muertes, por el empleo de un polvo de talco contaminado con warfarina.

1981 **España.** *Síndrome del Aceite Tóxico*, epidemiológica y oficialmente (OMS) reconocido como debido a un aceite de colza desnaturalizado con anilina, destinado a usos industriales. Se registraron más de 24.396 casos (unos 584 mortales), de cuadros con muy lenta evolución, que comenzaba por una enfermedad pulmonar (neumonía atípica), pasaba por afectaciones cutáneas (prurito, urticaria, exantema, esclerodermia, síndrome de Sicca), pérdida total de grasa corporal y de masa muscular (que ocasionaba insuficiencia respiratoria) y neuropatía periférica; pacientes que sobrevivieron bastante tiempo, generalmente gracias a atención fisioterapéutica, desarrollaron cánceres.

El aceite, procedente de países de Europa central, se importaba en España con destino a la industria metalúrgica, y para evitar su uso alimentario, al que se aplicarían mayores impuestos, se le añadió en la aduana, si no lo llevaba ya adicionado, el colorante anilina, que por oxidación adquiere color oscuro y olor desagradable, a pesar de lo cual, pero gracias a su bajo precio, fue consumido por numerosas personas.

Por rigurosos estudios epidemiológicos se comprobó que aproximadamente a la semana de la ingestión y, generalmente, tras varias tomas, aparecían los síntomas en la secuencia señalada, comprobándose que los aceites consumidos contenían anilidas grasas (derivadas de la reacción de anilina con los diferentes ácidos grasos de los aceites) en concentraciones superiores a 700 ppm. También se detectaron en los aceites, pero en muy pequeña proporción, y se lograron sintetizar, unos productos de reacción del glicerol de los triglicéridos con la anilina (aminoglicéridos), que resultaron ser de elevada toxicidad.

A pesar de los numerosos estudios efectuados en diversos laboratorios españoles y extranjeros, no se logró reproducir el síndrome en animales de experimentación, aunque sí, y en distintas especies, diversos síntomas aislados, cuando se les administraba los aceites implicados o anilidas obtenidas por síntesis. Años antes, un laboratorio farmacéutico japonés había sintetizado y experimentado diversas anilidas como fármaco hipolipemiante. Se desecharon por descabelladas y sin base epidemiológica alguna propuestas de otros agentes causales, como virus, metales, armas químicas, plaguicidas, etc.

Tanto en España como en diversos países, con participación de la OMS, se desarrollaron intensos trabajos por distintos grupos de investigación (concretamente, en el Instituto de Toxicología de Sevilla por los servicios de Química y de Biología) que se esforzaron en aclarar el origen y fisiopatología del síndrome; finalmente la tesis más aceptada fue la propuesta por el investigador holandés Kilbourne sobre una alteración de los mecanismos de autoinmunidad. En 1989, en EE UU se describió un síndrome llamado de "*eosinofilia mialgia*" con gran similitud con el del aceite tóxico. Las víctimas supervivientes de aquella estafa arrastran diferentes minusvalías.

1982 **Islas Guam,** Micronesia. El neurólogo inglés PS. Spencer, de la Facultad de Medi-

cina Albert Einstein, de Nueva York, junto con el norteamericano HH. Schaumburg, tras hacer analizar los frutos y semillas de la cica (véase cita de 1963) concluyen que la parálisis en las extremidades inferiores, que les obliga a desplazarse arrastrándose o sentados en pequeños carritos, y que afecta a numerosos habitantes de la zona, se debe a la ingesta de los frutos de la cica por su contenido en un extraño aminoácido, parecido al glutamato, el β-N-metilamino-L-alanina (BMAA) o ácido α-amino-β-metilaminopropiónico, como se demostró al administrarlo experimentalmente a monos. También se comprobó que son carcinógenos. Los nativos conocían el hecho de que los frutos de cica pierden su toxicidad cuando se mantienen una semana sumergidos en agua, requisito que a veces no se cumplía.

1984 **Bhopal.** India. Una planta industrial de fabricación de plaguicidas de Union Carbide, la noche del 2/3 de diciembre, libera una nube con 40 toneladas de metilisocianato (MIC) en una zona densamente poblada. El gas es un violento irritante de las mucosas oculares y respiratorias y, por hidrólisis genera el ion CN-. Alrededor de 3000 personas murieron por afectación pulmonar aguda durante los 3 días siguientes al accidente. Varios miles de personas más resultaron afectados y presentaron a largo término efectos sistémicos (reproductivos, inmunitarios, neurológicos y hematológicos) desconocidos hasta el momento en relación con los isocianatos.

1985 **Austria**. Se intoxican 21 personas por ingestión de un vino blanco que había sido endulzado con dietilenglicol.

1986 **Ucrania.** El 26 abril, tras el incendio y explosión de uno de los cuatro reactores nucleares de la central nuclear de Chernóbil se produjo el peor desastre en la historia de los usos civiles de la energía nuclear. Se liberaron a la atmósfera grandes cantidades de material radiactivo (principalmente 131I, 134Cs, 137Cs, 132Te, 90Sr) que se dispersaron por todo el hemisferio norte, muriendo 31 personas y otras 137 sufrieron un síndrome de irradiación aguda. A medida que pasa el tiempo se van poniendo de manifiesto los efectos diferidos de la catástrofe sobre la salud de la población afectada, con un gran aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en niños, probablemente por acción del yodo (131 I).
Curiosamente, en 2020 llamó la atención de los científicos el desarrollo de un hongo negro en los restos del reactor, color debido a su alto contenido en melanina, gracias a la cual, al parecer, el hongo vive de la radiactividad en lugar de hacerlo de la energía solar.

1986 **Parque natural de Doñana.** España: Muerte de 25.000 aves acuáticas debido al uso inadecuado del insecticida metilparatión. En 1973 se había producido un episodio aún más catastrófico, con unas 50.000-70.000 aves muertas; aunque se sospecha que también fue debida a organofosforados, la causa de la muerte no quedó claramente admitida. En su investigación participó activamente el Servicio de Análisis Orgánico del Instituto de Toxicología de Sevilla.

1986 **Camerún**. Se produce la muerte de 1700 personas y de miles de animales al desprenderse dióxido de carbono en grandes cantidades del lago Nyos, situado en un cráter volcánico. La clínica de los intoxicados es compatible con asfixia, aunque la presencia de otros gases no ha podido ser descartada.

1987 **Nicaragua.** Epidemia con más de 2000 intoxicados por carbofurano, un plaguicida restringido en numerosos países. La mayoría de los intoxicados tenía menos de 16 años; la falta de medidas de protección y las condiciones ambientales favorecieron la absorción del plaguicida por vía pulmonar y cutánea.

1987 **Olavarria** (Argentina). Un plaguicida arsenical (arsenito sódico), habitualmente usado en el medio rural para progener al ganado de la picadura de insectos, contaminó grandes cantidades de carne y pro-

ductos cárnicos, al parecer tras un robo en una carnicería. Se produjo intoxicación aguda de unas 720 personas, alguna de las cuales requirieron tratamiento con BAL.

1989 **EE UU.** Se utilizaba el aminoácido L-triptófano como medicamento antidepresivo (práctica ahora prohibida) y como suplemento dietético con fines anabolizantes entre gimnastas culturistas, pero el laboratorio farmacéutico japonés que lo fabricaba, mediante un proceso de biosíntesis fermentativa, modificó por ingeniería genética la bacteria responsable, y el producto biotecnológico resultó contaminado con un dímero del triptófano. Se afectaron unas 5.000 personas, 1.500 quedaron con daño permanente y 37 murieron a causa de un síndrome de eosinofiliamialgia, caracterizado por aumento de eosinófilos, intenso dolor muscular, trastornos neurológicos, inflamación generalizada, lesiones esclerodermiformes, fatiga, hipertensión pulmonar, etc.

1990 **Bangladesh.** Se intoxican 300 personas, con 200 fallecidos, por dietilenglicol en un jarabe de paracetamol.

1990 **Nigeria.** Nueva intoxicación por dieti lenglicol en jarabe de paracetamol, con 109 fallecimientos.

1991 **Sudán.** Mas de tres mil personas intoxicadas, con 31 muertes, durante un funeral en el que se consume pan fabricado a partir de harina contaminada por endosulfán.

1992 **Argentina.** Se producen 25 fallecimientos por un tónico con dietilenglicol.

1992 **Uruguay.** Se registran 118 intoxicados (trastornos gastrointestinales, auditivos y renales) por el uso de bromato potásico como aditivo (blanqueante) en panadería y pastelería.

1992 **Alicante** (España). En una empresa textil en que se realizaba estampación de tejidos mediante pintura a pistola de aire, 116 trabajadores desarrollan una neumonía organizada, con fibrosis intersticial y disminución de la función respiratoria; seis de los pacientes fallecieron. La aparición del brote coincidió con la introducción en la pintura de un producto plástico resultante de la reacción del ácido adípico y la dietilentriamina, que parece que también está relacionado con un brote de enfermedad respiratoria similar localizado en Orán (Argelia).

1995 **Tokio** (Japón). El día 20 de marzo, miembros de una secta religiosa (¿) japonesa denominada "del juicio final" vierten, en trenes de tres líneas del metro de Tokio, el compuesto organofosforado, considerado gas de guerra, sarin GB (iso-propil-metil-fluorofosfonato), lo que afectó a 5.500 personas de las que fallecieron 12; aparte de las lesiones en aquellas, muchas requirieron posterior tratamiento psicológico. Afortunadamente, no se aplicó el producto en forma de aerosol, que hubiera sido mucho más dañino.

1995 **Japón.** Ataque terrorista en el metro de Tokio: El día 20 de marzo con el gas de guerra sarín GB (o-isopropil metilfosfonofluoridato). Se trata de un potente anticolinesterásico sintetizado por Alemania durante la II guerra mundial. Los afectados, unas 5.500 personas, de las que fallecieron 12, presentaron los característicos síndromes muscarínico y nicotínico.

Otro accidente por sarín se había producido en el centro de Japón en 1994 con 7 muertes.

Probablemente el gas sarín había sido utilizado por la aviación iraquí en 1988 contra poblaciones kurdas del norte del país (Halabja) en el contexto de la guerra Irán-Iraq.

1995-96 **Haití.** Más de 30 niños mueren intoxicados, por afectación renal aguda tras ingerir soluciones medicinales de paracetamol contaminadas con dietilenglicol (DEG).

Episodios idénticos se habían producido anteriormente en 1990 en Nigeria, con 47 niños muertos y Bangladesh (1990-92, con muerte de 236 niños.

1998. **Bangladesh.** India. Trasciende a la luz pública que miles de personas vienen sufriendo intoxicación crónica por arsénico en el estado indio de Bengala. Las informaciones revelan que varios millones de

personas pueden haber consumido, durante años, agua contaminada por trióxido de arsénico, de origen natural, procedente de pozos subterráneos que fueron excavados hacía décadas y que hasta el momento se consideraban seguros. La aparición de afectación cutánea típica de la intoxicación arsenical y el cáncer de piel, se pusieron de manifiesto en un número elevado de personas, junto con una gran incidencia de alteraciones hepáticas. Otros tipos de cáncer mostraron una alta asociación con el consumo de arsénico.

Se conocen otros episodios de hidroarsenicismo de origen geológico en Córdoba (Argentina), Taiwán, Chile y Nicaragua.

1998 **Aznalcollar** (España). En la citada población, a 35 Km. de Sevilla, se rompe una presa que retiene los desechos del proceso de separación por decantación en una mina, que se explota desde la época romana. La rotura vierte a los ríos Agrio y Guadiamar unos 4,5 hectómetros cúbicos de aguas y lodos y se afectan 4.400 hectáreas, con amenaza del Parque Nacional de Doñana y a la selecta fuente piscícola y marisquera de la desembocadura del río Guadalquivir. Las altas concentraciones de metales, especialmente de arsénico, plomo, cobre, cinc, antimonio, cadmio, etc. provocan la degradación de la zona; en 2001 aún se mantiene la contaminación, y en enero de 2002 se lamenta la UNESCO; el gobierno regional planifica un "corredor verde" permanente de 40 Km. de longitud y hasta 1 de ancho, sin aprovechamiento agrícola ni ganadero. El Laboratorio de Análisis Inorgánico del Instituto de Toxicología de Sevilla realizó un intenso trabajo sobre aguas, lodos, peces, vegetales, etc.

1995-96 **Haití.** Fallecen 89 personas, principal mente niños, con un jarabe de paracetamol con dietilenglicol.

1998 **India.** 33 muertes por un jarabe con dietilenglicol (véanse años 1937, 1985, 1995, 2006 y 2007).

1999 **Taucamarca,** Cuzco (Perú). 50 niños intoxicados (26 muertes) tras mezclarse accidentalmente un plaguicida organofosforado con un sustituto lácteo que se distribuye en un desayuno.

2001 **El Salvador.** 15 personas murieron a consecuencia de ingerir una bebida alcohólica obtenida por destilación de madera, con gran contenido de alcohol metílico.

2002 Las autoridades de la localidad de Hinckley (Minnesota, EE UU) reconocieron que los vertidos de aguas residuales con cromo hexavalente en sus lagunas desde bastantes años atrás, habían sido los causantes de importantes daños a la salud de los habitantes. Los residentes en Hinckley demandaron legalmente a la empresa culpable y, finalmente, lograron una importante indemnización más el compromiso de la empresa para dejar de usar cromo VI en sus operaciones y remediar la zona contaminada.

2002 **Nanjin** (China). Más de 300 personas se intoxicaron (100 muertes) con el raticida tetramina (tetrametilen disulfotetramina), que posee un efecto antagonista del gamma-amino butirato (GABA), por bloqueo de sus receptores; aunque el efecto puede ser reversible, provoca inicialmente estimulación sobre el sistema nervioso central y corazón, seguido de desvanecimiento, pérdida de conciencia, temblores, convulsiones, espuma en la boca, incontinencia, y muerte. La dosis letal media (DL 50) en mamíferos es de 0,1 mg /kg. Al parecer, el veneno fue añadido a unos bizcochos por el primo del fabricante, celoso del éxito de éste; el autor fue ejecutado a los pocos días.

2002 **Moscú** (Rusia). Unas 150 personas, entre secuestradores y rehenes murieron, y sobre 700 rehenes presentaron intoxicación grave, durante el asalto por unidades especiales de la policía rusa en un teatro moscovita, mediante el uso de gases narcóticos cuya naturaleza no fue revelada ni siquiera a los médicos que trataron a los intoxicados, y cuyo uso parece que había sido desaconsejado por expertos. El Ministerio de Sanidad ruso admitió muy

posteriormente que se trataba de un derivado del fentanilo, lo que fue confirmado por análisis toxicológicos realizados en Alemania a intoxicados de este país; el tratamiento con naloxona había resultado efectivo; también se habló de otros gases, como el éster bencílico de hidro-xiquinuclidina, también conocido como BZ y como QNB, agente incapacitante.

2004 En septiembre del año 2004, Víctor Yushchenko, candidato a la presidencia del gobierno de Ucrania, fue envenenado, desarrollando cloroacné, hinchazón y desfiguración del rostro, que le quedó con señales como las de la viruela, etc. En laboratorios de Viena y Amsterdam se descubrió en su sangre altas concentraciones de dioxinas (TCDD).

2005 **China.** El 13 de noviembre, la explosión en una planta petroquímica próxima a la ciudad de Harbin, al NO de China, provoca la contaminación del río Amur, uno de los seis más largos del mundo, y afectación del río Songha que prosigue hacia Rusia. El desastre se acompaña de otro similar en Chongqing, en el centro del país, que vierte al Yangtsé. Se pone en peligro un amplio territorio, incluyendo la zona rusa próxima, ríos y lagos, con unos 1,2 millones de personas, a quienes se aconseja no utilizar el agua ni la pesca en dos meses.

2006 **León** (Nicaragua) y otras localidades rurales. Unas 1.000 personas resultaron intoxicadas, casi 100 fallecieron y numerosos quedaron ciegos o con lesiones permanentes, como consecuencia de la ingesta de un aguardiente popular de venta a granel conocido como *guaro o guarón o lijo guarón*, con alto contenido de alcohol metílico posiblemente obtenido por destilación de madera.

2006 **Panamá.** En un nuevo episodio mueren 26 personas, la mayoría de más de 60 años de edad, por ingerir jarabes contaminados con dietilenglicol (DEG). El producto tóxico salió de una empresa de dudosas credenciales ubicada en el delta del río Yangtzé, en el sur de China. El cargamento pasó por las manos de tres compañías de comercio exterior antes de llegar a Panamá.

2006 **Managua** (Nicaragua). Numerosas personas resultaron intoxicadas, y algunas muertas, tras ingerir moluscos o mariscos, incluso en sopas y guisos, pescados cuando en el mar se observaba la presencia de una marea roja con la particularidad de que la mancha marina era fluorescente por la noche.

Ya en 1995 se habían tomado desde un satélite, en el Océano Índico, frente a las costas de Somalia, fotografías de un fenómeno semejante, y se interpretó como el florecimiento de bacterias luminiscentes, probablemente *Vibrio Harveyi*, que viven asociadas a las algas. Estas bacterias producen un brillo continuo diferente de los flashes intermitentes que emiten los dinoflagelados.

2007 **Panamá.** Panamá. Se registran unos 15.000 posibles intoxicados con 116 muertes a causa de la presencia de dietilenglicol en diversos medicamentos preparados por la Caja de la Seguridad Social, como un jarabe expectorante antigripal, otro jarabe antihistamínico anticatarral con difenhidramina, una pasta dérmica con calamina, etc. (véanse años 1937, 1985, 1995 y 1998). Posteriormente, y en diversos países, se han detectado y retirado del mercado pastas dentífricas y diversos cosméticos, fabricados en paísise de economía emergente y escasos controles de calidad, que contenían dietilenglicol.

2009 **México**. La autoridad ambiental reconoció que los habitantes de San Francisco Chilpan habían estado expuestos a un ambiente contaminado con cromo, según habían demostrado unos investigadores independientes, y se había iniciado la retirada de residuos de cromo hexavalente evacuados por una empresa desde 1958 a 1978; estos residuos, abandonados en las ruinas de la fábrica, aún generaban emisiones hacia la comunidad, por lo que se realizaron los primeros trabajos para su

eliminación. Aunque en 2010 ya no se contaminaba el aire, se siguen afectando los acuíferos; aún se habrán de evaluar los daños que han sufrido los vecinos y trabajadores afectados por la exposición crónica.

2011 **Maule** (Chile). Resultaron afectadas gravemente 73 trabajadoras agrícolas que se encontraban cosechando arándanos en un predio colindante a un maizal que estaba siendo fumigado con el plaguicida organofosforado metamidofos (fosforadotioato de O,S-dimetilo).

2013 **México**. Según la Secretaría de Salud federal en este país se registró un total de 37. 618 casos de diversas intoxicaciones confirmadas, siendo el caso más importante el registrado en la empacadora de hortalizas Southern Valley, localizada en Ayim, Tekax, con 139 personas intoxicadas.

2013 **Texas** (EE UU). Como consecuencia de un incendio previo, se produjo una explosión en una fábrica de fertilizantes en el pueblo de West, donde se almacenaba y distribuía, aunque no se fabricaba, nitrato de amonio. La fábrica ya había sido multada por escaso cumplimiento de medidas preventivas. Se produjeron 15 muertes, la mayoría bomberos, y lesiones en 180, y se destruyeron edificios en un radio de 5 manzanas, con daños superiores a 100 millones de dólares USA.

Se afirmó que en este Estado había una liberalización de las normas preventivas y falta de coordinación entre organismos oficiales lo que favorece malas prácticas laborales y dificulta la investigación de los accidentes.

Ya en 1947 hubo una explosión de la carga de nitrato de amonio en un barco en el puerto del Golfo, que mató a 600 personas y lesionó a unas 5.000.

2020 **Beirut** (Líbano). La explosión de un depósito de 2.700 toneladas de nitrato de amonio, al parecer no vigilado, produjo unos 150 fallecimientos, 5.000 heridos e intoxicados y destrucción de unas 300.000 viviendas.

Y si de los *desastres tóxicos humanos* pasamos a referirnos a las *tragedias ecotóxicas* debidas a la afectación de los ecosistemas por la llegada más o menos accidental de productos químicos, tenemos suficiente con recoger algunos de los ocurridos en 1986:

— España: Reserva Biológica de Doñana, con la muerte de más de 20.000 aves acuáticas por insecticidas.
— Suiza: Incendio en una fábrica de plaguicidas de Basilea y llegada al río Rhin de productos procedentes directamente de la fábrica y arrastrados por la lluvia, con la práctica eliminación de la vida animal y vegetal de una parte del río.
— Australia: incendio en la ciudad de Sidney, en otra fábrica de productos químicos.
— Rusia: Chernobyl: accidente en planta nuclear que no solo afectó y alarmó a parte de Europa, sino que al parecer sirvió de pantalla para encubrir otros escapes radiactivos ocurridos por entonces.

En 2006, a los veinte años de la catástrofe, un informe de la OMS (IAEA/WHO, TORCH Report, 2006) calculó que, además de las personas que fallecieron cuando el accidente, en este período de tiempo habían muerto de cáncer unas 9.000 personas, principalmente entre los trabajadores que participaron en los rescates y, además, unas 5.000 que eran niños y adolescentes cuando la explosión han desarrollado cáncer de tiroides, el tejido más sensible a aquél tipo de radiaciones (yodo radiactivo), leucemia, afecciones diversas en el sistema inmunitario, nervioso, circulatorio, respiratorio, etc., y se estima que en los siguientes años fallecerían unos 4.000 más (véase *Agentes físicos*, Cap. 2). Otras instituciones rebajan grandemente estas cifras, pero otras distintas las elevan considerablemente. En cuanto al impacto medioambiental, casi todos los informes coinciden en que la zona aún contaminada (Bielorrusia) es de unos 150.000 km cuadrados (la tercera parte de España), y está presente en la tierra, el agua y los árboles, aunque los bosques de coníferas próximos a la central nuclear se talaron completamente.

NOTAS HISTÓRICAS SOBRE LOS VENENOS

Aunque en el Capítulo 1 entraremos en la definición y estudio del veneno, parece de interés revisar las principales características de los venenos naturales, pertenecientes a los reinos mineral, vegetal y animal.

A/ Venenos minerales

Arsénico. Fue conocido como "el rey de los venenos" al ser utilizado, durante siglos, tanto por mujeres como por hombres, para desembarazarse de otras personas. Se puede absorber tanto por vía inhalatoria (en forma del gas arsina), como por la oral y la cutánea, en compuestos en que funciona con las valencias químicas III (la forma más tóxica) como con la V. Tiene una gran afinidad por los grupos SH de proteínas y enzimas, a los que bloquea, e interfiere en la formación de fosfatos de alta energía.

Cobre. Es uno de los primeros metales conocidos por el hombre junto con la plata y el oro; se descubrió en el *VI milenio a. C.*, en Anatolia (que forma la península de Asia menor). Es un metal esencial (imprescindible para el hombre y otros animales y vegetales) y su carencia provoca enfermedades. Es maleable y de baja toxicidad, pero más tóxico que la plata y el oro, pues a determinadas dosis produce trastornos gastro- intestinales, respiratorios, hemáticos y nerviosos. La mezcla de sus sales (carbonato, óxido e hidróxido) conocido como *cardenillo*, visible como manchas de color verde claro, es más tóxica, y así se cita ya en la Biblia (Gen. 4:22; 1 R. 7:14; 1 Cr. 22:3, 14), cuando se alerta para que se mantengan limpios y bruñidos los diversos utensilios de este metal.

Es muy soluble en los fluidos orgánicos y atraviesa fácilmente las membranas biológicas; se almacena en el hígado. Forma parte de varias enzimas importantes para la producción de energía.

Mercurio. Los romanos lo conocían como hydrargyrum, del griego Ύδραργυρος, "plata líquida"; y fue un elemento clave en la alquimia. Se encuentra en la Naturaleza en forma de cinabrio o bermellón, que es sulfuro de mercurio.

Los chinos fueron muy amantes de este metal líquido, y gustaban mantener piscinas o albercas llenas del mismo, incluso el emperador de los soldados de terracota (año 210 a.C.) disponía de un pequeño rio, que contaminó el territorio.

En la España musulmana, Abderramán III, califa de Córdoba (siglo X) tuvo algo similar en Medina Azahara. Y en Perú, en el Cerro de Guancavetica.

En el siglo VII los chinos fueron los primeros en preparar una "pasta de plata" disolviendo oro en mercurio; esto también se hizo en Bosnia, y era conocida en la época del emperador romano Nerón (37 d.C.-68 d.C.); la menciona Plinio y la practicaron los alquimistas, pero fue en 1557 cuando fue aplicada y desarrollada en Sevilla por un alemán, de nombre hispanizado Maese Lorenzo, como un procedimiento (amalgamación), para extraer oro o plata de minerales con poco contenido en esos metales preciosos; el proceso consistía, simplemente, en pulverizar la roca y mezclarla con mercurio que disuelve el oro, formando una aleación que recibe el nombre de amalgama; esta puede ser líquida o sólida, según la proporción de mercurio.

Paracelso, en 1564, escribió sobre su toxicidad en la obra Enfermades de los mineros, y mucho después se denominó "locura de los sombreros" a los trastornos nerurológicos que aparecían en las personas que utilizaban sombreros en los que se había empleado un compuesto mercurial como conservante.

Hoy se sabe que provoca otras patologías del sistema nervioso, el riñón y el sistema inmunitario, reconocida por la OMS en 2012. Pero sus efectos más devastadores se debieron al oro.

A causa del oro. Este metal (llamado el *metal de los reyes* y el *rey de los metales*, por su rareza, cualidades físicas y químicas y valor económico), tiene una historia particular en la Toxicología.

Denominado el metal rey desde muy antiguo por todos los pueblos. Chinos, rusos, romanos, españoles, etc. han peleado por él. Se denominó **fiebre del oro** a un período de migración acelerada, ansiosa y masiva de trabajadores hacia áreas inexploradas, en las que se había descubrimiento este metal. Se recuerda en especial a la que se produjo en California, Estados Unidos, en 1848 y que finalizó aproximadamente en 1960.

El principal problema que presenta para su extracción y aprovechamiento a partir del mineral en que se encuentra en la Naturaleza es su insolubilidad, tanto en ácidos como en bases, y solo se disuelve en mercurio, por lo que gran parte de la historia del oro está unida a la del mercurio.

El líquido resultante permite ser filtrado para separar los restos rocosos, y luego se *refoga*, calienta y destila la amalgama para evaporar y separar el mercurio, quedando el oro en forma de bolas. El problema está en que el vapor de mercurio escapa al aire, y da lugar a intoxicaciones en los operarios y altos riesgos ambientales.

Con minerales de baja concentración de oro se sustituye el mercurio por disolución acuosa de cianuro sódico (proceso de MacArthur-Forrest) que da lugar a una disolución de cianuro áurico (o *aurocianida*), operación muy discutida también por los riesgos tóxicos que conlleva; está prohibida en diversos países.

Cabe citar el desastre ambiental que afectó a parte de Europa Central y Oriental en el año 2000, cuando durante la noche del 30 de enero, desde una presa de una mina de oro en *Rumanía* se liberaron aproximadamente 100.000 m^3 de aguas residuales contaminadas con metales pesados y hasta 120 toneladas de cianuro en el rio Tisza.

En España, en la provincia de Ciudad Real, situada en la parte central-sureste de la *península Ibérica*, se encuentra uno de los mayores y más antiguamente conocidos yacimientos de mercurio del mundo, en un municipio que fue denominado por los invasores musulmanes como al-ma'din (La Mina), origen de su nombre Almadén. Fue explotada en el siglo IV a. C. por los cartagineses, y seguidamente por romanos, musulmanes, etc.

Uno de las mayores aplicaciones del mercurio ha sido su empleo en termómetros y barómetros, prohibido por una Directiva de la Unión Europea en 2007, obligatoria en España desde 2009, para evitar intoxicaciones y contaminación ambiental.

B/ Venenos de origen animal y vegetal

Entre los primeros destacan las ptomaínas o alcaloides de la putrefacción, sobre los que ya nos detendremos, y que obtenidos dejando pudrirse restos de carne, proporcionaban líquidos de alta toxicidad usados en "pócimas venenosas".

Entre los compuestos biológicamente activos de origen vegetal destacan los alcaloides, de amplio uso a lo largo de la historia, como tóxicos y como medicamentos.

C/ Envenenamientos recientes con matiz político

En los últimos años, los medios de difusión han publicado noticias sobre supuestas intoxicaciones de personas sospechosas de ser o haber sido espías, como las que, por interés toxicológico, merecen ser recogidas:

- 1978.- George Markov, búlgaro, en Londres, por ricina inyectada con aire comprimido desde el extremo de un paraguas.
  B. Kostov, en París, también con ricina
- 1981.- B. Korzack, con ricina
- 2004.- V. Yushenko, durante la campaña electoral en Ucrania, intoxicado con dioxina.
  R. Tsepov, supuesto ex-espía soviético, por un compuesto radioactivo.
- 2005.- Boris Volodarsk, fallecido en Viena por efecto de un "gas nervioso".
- 2006.- Anna Poltóvskaya, periodista, por un compuesto mercurial.
  Alexandre Litvinenko, por polonio 210, radiactivo, en un té.
- 2012.- A. Perepilichnyy, quien recibió una dosis alta de gesemio, planta con alcaloides del indol, depresores de los sistemas nervioso y respiratorio.
- 2015.- Natalia Estemirova, periodista; no fue publicado el nombre del tóxico.
- 2017.- Kim Jong-nam, hermano del presidente de Corea del Norte, murió tras ser rociado en la cara con el agente neurotóxico VX, líquido oleoso, organofosforado, inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, por dos mujeres en el aeropuerto de Kuala Lumpur. Las mujeres fueron detenidas y procesadas pero absueltas al demostrar que creían haber sido contratadas para un programa de TV por 80 $. La toxicidad del VX fue superada por el Novichok.

- 2018.- Sergei Skripal, su hija y otros familiares fallecieron en Salisbury, R.U. Primer caso de envenenamiento conocido por el gas Novichok.
- 2020.- Alexei Navalni, político opositor ruso, intoxicado en un avión, y a quien el laboratorio de toxicología del ejército alemán, en Berlín, encontró restos del organofosforado Novichok. Fue tratado en un hospital alemán y seguidamente regresó a Rusia, donde fue encarcelado y aquejado de grave insuficiencia renal, falleciendo inesperadamente en prisión en 2024.
- 2022.- El oligarca ruso Roman Abramobich y los negociadores de paz ucranianos sufrieron síntomas de presunto envenenamiento tras la reunión en Kiev tras la invasión rusa.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas A, Roth BL. Detener la serotonina. Proc *Natl Acad Sci* US A22; 2008.

Albert LA. Catástrofes y desastres tóxicos. En Repetto M (ed.). *Postgrado en Toxicología. Magíster Internacional en Toxicología*. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2021.

Azcoitia C. *Historia de la Gastronomía occidental.* Adamaramada. 2012.

Blesa MA, Castro GD. *Historia natural y cultural del mercurio.* Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, 2015. E-Book. ISBN 978-987-28123-3-1.

Castillo-Martos M. *La amalgamación y Bartolomé de Medina*. Anales de la Real Sociedad Española de Química, 2001.

De Roodt A. Animales Ponzoñosos. En Repetto M (ed.). *Postgrado en Toxicología. Magíster Internacional en Toxicología.* Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2021.

EEA 2020. The European environment-state and outlook 2020. Knowledge for transition to a sustainable Europe. European Environment Agency.

Gimenez Roldn S, Morales-Asn F, Ferrer I y Spencer PS. Nuevos conocimientos sobre la neuropatología del latirismo: Informe de Oliveras de la Riva 1944. *Journal of the History of the Neurosciences*, 2019.

Hipócrates "Padre de la medicina occidental". 460-377 a.C.

Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M (2016). *Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the environmental burden of disease.* Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204585/1/9789241565196_eng.pdf?ua=1

Schaumburg H, Spencer PS. Recognizing neurotoxic disease. *Neurology*, 37(2):276-279, 1987.

Spencer PS, Schaumburg H. Lathyrism: A neurotoxic disease. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology,* 5:625-629, 1983.

Spencer P, Schaumburg H. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Oxford University Press. 2000.

Sushruta Samhita. *Relación de enfermedades y medicinas.* (siglo III o IV d. C.); su obra fue traducida al árabe en el s VIII.

UE 2019. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. El Pacto Verde Europeo Bruselas, 11.12.2019 COM(2019) 640 final.

UE 2020. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Estrategia de sostenibilidad para las sustancias químicas. Hacia un entorno sin sustancias tóxicas. Bruselas, 14.10.2020. COM(2020) 667 final.

WHO 2021a. Public health impact of chemicals: knowns and unknowns. Addendum for 2019 data.

WHO 2021b. Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/HEP/ECH/EHD/21.02).

Weiss RD. Drugs of abuse. En: Goldman-Cecil Medicine Goldman L, Schafer AI, eds. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.

1 DESARROLLO Y RAMAS DE LA TOXICOLOGÍA

PERIODO PRIMITIVO. EDAD ANTIGUA

El veneno en la caza, la mitología y el delito

Entre las definiciones que ofrece el *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española* (DRAE) sobre la palabra veneno, la acepción 2. m. la presenta, simple y superficialmente, como *cosa nociva a la salud*. Como veremos en el Capítulo 2, un *tóxico* es un agente físico o químico que, a pequeñas dosis provoca efectos adversos, y un *veneno* es específicamente un tóxico empleado intencionadamente para provocar una intoxicación.

Puede decirse que cada época histórica ha tenido su tóxico, y que los venenos han desempeñado un importante papel en la historia, sea con fines positivos (caza, exterminio de plagas o animales dañinos, medicamentos, etc.) o con fines criminales, lo cual ha hecho que su estudio, es decir, la toxicología, se haya desarrollado gradual y paralelamente a estas prácticas.

Es de suponer que el hombre prehistórico ya tuvo conocimiento de propiedades tóxicas de algunas sustancias minerales, animales o vegetales. La experiencia ha enseñado al hombre qué sustancias resultan perjudiciales y cuáles no lo son tanto, y algunas de ellas fueron empleadas por el hombre primitivo para la caza y, posteriormente, con fines euforizantes, terapéuticos o criminales.

Muy probablemente fueron los productos de origen vegetal los tóxicos primeramente manejados. Así, en algunos palafitos de la Edad del Bronce se han encontrado frutos del *papaver*.

Investigaciones arqueológicas de G. SaintHilaire y Parrot han proporcionado conocimiento sobre el empleo de tóxicos por los hombres del Paleolítico, que impregnaban las puntas de lanzas o flechas con diferentes sustancias.

En la mitología de múltiples países se encuentran abundantes referencias del primitivo conocimiento de las propiedades tóxicas de numerosas plantas y de algunos animales.

Es bien sabido que el hombre primitivo fue conociendo, por propia experiencia, que numerosas plantas y minerales podían servir como alimento, medicina o eran dañinos para la salud de personas y de animales.

Los indígenas de todos los continentes han preparado pócimas para untar flechas y lanzas usadas en la caza, la pesca y sus guerras, impregnándolas con extractos de plantas, por ejemplo, con glucósidos de efectos cardíacos, etc.; así los americanos, como los tupis brasileños, emplean aún tanto extractos vegetales (por ejemplo, de la mandioca) como de animales, tales como de las ranas venenosas (Jones, 2007).

Incluso hoy se pueden encontrar anuros (anfibios) venenosos como los siguientes (Véase: *Amphibian Specialist Grou*p, 2018; National Geographic. Ranas venenosas. 2017):

- Rana bicolor (*Phyllobates bicolor*), endémica de Colombia, que se considera el segundo anuro más venenoso del mundo, actualmente en peligro de extinción.
- Rana tomate (*Dyscophus antongilii*), endémica de Madagascar, con un color rojizo similar a un tomate maduro, con peso de hasta 200 gramos.
- Rana arlequín (*Atelopus varius*), hoy extinguida en Costa Rica, pero que se encuentra en Panamá.
- Rana Amarakeri (*Ameerega shihuemoy*), descubierta en el año 2017 en los bosques amazónicos de Perú.
- Rana verde y negra (*Dendrobates auratus*), que se encuentra en Nicaragua, Panamá y Costa Rica.
- Rana de Lehmann (*Oophaga lehmanni*), endémica de Colombia, de los bosques de Cali y Choco.
- Rana de Summer (*Ranitomeya summersi*), endémica de Perú.

Andrés Posada (1888) recoge que los nativos colombianos empleaban contra los conquistadores españoles flechas impregnadas de una resina, posiblemente con estricnina, por los síntomas tetánicos que provocaban.

En el Caribe utilizaban el manzanillo (*Rhus striata* o *Toxicodendron striatum*), especie arbórea tóxica suramericana de la familia Anacardiaceae, que produce un exudado cáustico y alergizante. El Prof. Córdoba cita que aborígenes de la costa colombiana del Pacífico empozoñaban sus flechas con veneno de las ranas krokro, que según la dosis pueden paralizar o matar al herido.

Aun hasta nuestros días, los bosquimanos de África han seguido utilizando para ello mezclas de *Amaryllis distichia,* varias especies de *Euphorbium* y *Acocanthera;* algunos pueblos utilizaron también venenos de serpientes y de araña negra. Otras tribus africanas han empleado desde tiempo inmemorial semillas de *Strophantus hispidus o Strophantus kombe.* Aristóteles (384-322 a.C.) apunta el uso del veneno de víboras, y Estrabón (63-20 a.C.) el de peces. Dioscórides (siglo I) cita el uso del tejo y el eléboro (tetanizante e hipotensor), también usado por los castellanos con el nombre de "yerba de las ballestas", y como expone Scarlato (2007) se observa claramente una diferenciación regional en el uso de estos venenos; en Japón el acónito, en Oceanía los tetanizantes y sofocantes, y en América una gran diversidad, como tuvieron ocasión de comprobar los descubridores. En la zona del Amazonas se usa preferentemente el curare y el estrofanto en las "flechas herboladas", en Colombia, Panamá, Nicaragua, Costa Rica, sur de Venezuela, Guayana, etc., se emponzoñaban flechas con ácaros (que contienen numerosos alcaloides) y venenos de reptiles, como la rana dorada, sapo minero, etc. *(Dendrobates auratus o tinctorius, Phylobactes terribilis o bicolor)* en que los indios clavaban flechas y ponían cerca del fuego, para que con el calor segregara el veneno. Y en América del Norte, los pieles rojas y mexicas aplicaban los venenos de serpientes y alacranes.

En el Egipto de los faraones se utilizaban diversos tóxicos cuyo conocimiento estaba reservado a los sacerdotes, como ocurría en muchas tribus primitivas.

El veneno más clásico de todos los tiempos ha sido el arsénico, en forma de diferentes compuestos, y ya figura en lo que se tiene por el texto de medicina más antiguo, escrito hace más de cuatro mil años en tablillas de barro encontradas en Mesopotamia por el norteamericano Samuel S. Kramer en 1956. En el *Papiro de Ebers* datado hacia el año 1500 antes de Cristo (descubierto por el egiptólogo alemán Georg Ebers), se encuentra la documentación escrita más antigua acerca de medicamentos y de venenos, con referencias a plomo, antimonio, cobre, cáñamo índico, *papaver*, conina, acónito, hioscina, helebro, opio, etc. Y contiene una cita de matiz toxicológico: "No hables del hombre de Yao bajo pena de durazno". El durazno o damasco (albaricoque, etc., *solanum glaucophyllum*), fruto de la familia solanáceas, al igual que las cerezas, ciruelas, manzanas, almendras, etc., contiene en su hueso o semilla el ion cianuro, altamente tóxico, y que además afecta al metabolismo del calcio, cuya absorción es inhibida por fosfatos y oxalatos que forman sales insolubles. Posiblemente fue usado como medio de ejecución. De la misma época es el papiro egipcio de Hearst, con referencias al veneno de las serpientes y de otros animales y a la embriaguez por cerveza.



Figura 1.1. Papiro de Ebers (aprox. 1500 a. C.). Escrito en caracteres hieráticos (escritura jeroglífica culta egipcia). Se conserva en el museo de Leipzig (Alemania).



Figura 1.2. Oculista egipcio (*National Geographic*, 2016).

Hace 4.000 años, los egipcios ya contaban con médicos especializados, desde dentistas hasta oculistas, que combinaban conocimientos fisiológicos con las invocaciones mágicas.

No sabemos con certeza si existían escuelas de medicina, aunque lo más probable es que los conocimientos se transmitieran de padre a hijo, como en el resto de los oficios. Instituciones como la Casa de la Vida (*Per Ankh*), normalmente anexa a un templo o palacio, pudieron servir como lugar de perfeccionamiento del saber médico.

El historiador Manetón narró que el faraón médico Athotis escribió libros de medicina en los que se encontraban descripciones anatómicas en el año 4000 antes de Cristo. Se menciona además que desde el año 3000 a.C. se realizaban embalsamamientos en cadáveres humanos; no obstante, estos procedimientos no eran realizados por médicos y los conocimientos anatómicos se basaban en la matanza de animales, que era supervisada por sacerdotes.

Aunque la esperanza de vida en Egipto antiguo era solo de unos 39 años para los hombres y de 35 para las mujeres, brevedad que se debía a todo tipo de dolencias, para las que los textos de los "papiros médicos" ofrecían un compendio de recetas o prescripciones. Los desórdenes internos se explicaban por las anomalías detectadas en una anatomía humana muy simplista, recogida en el Tratado del corazón contenido en el famoso Papiro Ebers (Figura 1.1). Habían descubierto la red venosa subcutánea, que abrió el camino a una teoría de los conductos que surcaban el cuerpo humano. Aunque parece que los médicos egipcios no tenían conocimientos avanzados de fisiología ni de anatomía, por tener prohibida la autopsia, solo la observación de cadáveres en descomposición, y su experiencia en accidentes laborales y heridas militares, les permitió dar nombre a diferentes huesos y vísceras, pese a que nunca intuyeron la función de la mayoría de ellas. Les cohartaba el tabú de no abrir el cuerpo humano incluso para estudios con fines médicos, que se mantuvo en la época de Ptolomeo (100-170 d.C.), sabio enciclopédico griego nacido en Egipto, a pesar de sus reclamaciones, hasta que Herófilo de Calcedonia (335-280 a.C.), obtuvo autorización para diseccionar cadáveres e incluso practicar vivisecciones en reos, en la Escuela de Alejandría. El célebre médico griego Galeno de Pérgamo (121-201), de quien deriva el apelativo de galeno para los médicos, defendió la necesidad de la autopsia. Pero

incluso mucho después, el belga Andrés Vesalio (1514-1564), autor de obras como *De humani corporis fabrica* (1543), se vio obligado, mientras realizaba sus estudios en la Universidad de Lovaina, a buscar cadáveres de criminales.

Hacia 3500 a.C., un emperador chino, Shen-Nung o Shennong (el sanador divino, 2698-2598, a.C.) poseía un jardín botánico cuyas propiedades estudiaba con los prisioneros y con él mismo; ensayó las hojas del té, cuya infusión se extendió entre los monjes chinos, hindúes, japoneses y árabes, junto con la práctica de la alquimia y la acupuntura.

Más tarde, el estudioso Li Shi Zhen (1518-1593) escribió una farmacopea con más de mil recetas.

En el *Papiro de Saggarah* se hace referencia a las propiedades tóxicas de la almendra amarga, que, según el *Papiro del Louvre*, resulta ser el ejemplo más antiguo del uso de un veneno como medio de ejecución.

En los libros Veda (1500 a. C.), especialmente en el *Ayurveda* o libro de la Ciencia de la Vida, se encuentran citados algunos venenos y se dan recomendaciones para la terapéutica de envenenamientos con antídotos a base de miel, mantequilla, asafétida, etc. En la parte del Ayurveda denominada *Surusta*, se citan venenos vegetales como el oleandro y minerales como el arsénico y el mercurio, y se habla ya de acciones abortivas.



Figura 1.3. *Ayurveda*: Ciencia de la vida Veda. (c. 1500 a.C.).



Figura 1.4. Panchakarma: Fragmento de Rig- con el arte ayurvédico de la desintoxicación.

Salomón (972-929 a.C.) en sus *Proverbios* describe perfectamente la embriaguez alcohólica.

Tanto la mitología oriental, como la griega o la romana hacen frecuente empleo de tóxicos, aunque, como dice Mata (1984): "Los dioses no envenenan ni hacen envenenar, por ser este recurso infame e indigno de la majestad de un dios". Se refiere a los dioses de la Tierra, porque los del Mar sí intervienen en suicidios y envenenamientos mitológicos. De todas maneras, las alusiones al tema son frecuentes:

> [...] de la grieta del Parnaso, donde estaba el Oráculo de Delfos, se desprendía el ácido carbónico, y en algunos sitios el sulfhídrico, gases que aportaban sus propiedades farmacodinámicas a las ceremonias. [...] Una de las flechas de Hércules envenenada con sangre de la hidra de Lerna hirió al centauro Chirón. [...] El cazador Orion fue mordido por una serpiente venenosa. [...] Este mismo animal muerde a Eurídice cuando huye para casarse con Orfeo...

También encontramos que Anfitrite, celosa de Neptuno, envenenó las aguas donde se bañaba la ninfa Escila.

Pero también en la tierra mitológica, la esposa de Orfeo, Eurídice, muere a causa de la mordedura

de una serpiente, y la historia de Hércules repite una serie de envenamientos, e incluso su misma muerte fue por intoxicación al ponerse la túnica mojada en la sangre del centauro Neso.

La historia mitológica de Medea es la de una envenadora de oficio, como lo sería, históricamente, Locusta.

Encontramos en la mitología un suicidio por intoxicación, el de Estenobea, y los asesinatos de Glauce, Teseo, Ciro, etc.

En la famosa ópera del compositor alemán Richard Wagner (1813-1883) *El anillo de los nibelungos*, se refiere cómo el héroe mitológico Sigfrido, tras luchar con el dragón Fafner y matarlo, se impregna de la sangre de este para volverse invulnerable y también comprender el canto de un ave y los pensamientos de los nibelungos, pueblo de la mitología germana.

Por su parte, la *Biblia* recoge homicidios y suicidios, e incluso leemos la recomendación de Moisés de limpiar bien de cardenillo los utensilios de cobre. En el *Éxodo (7:20-21)*, al describir las plagas de Egipto, se recoge que *las aguas del Nilo se volvieron rojas y no se podían beber,* lo que ha sido interpretado como la primera referencia a una *marea roja* por microalgas; idéntica interpretación puede hacerse de la cita del explorador e historiador Álvar Núñez Cabeza de Vaca, al anotar (1536) que en el México precolombino se relacionaba el comienzo del año con la llegada de las mareas rojas, lo que supondría un carácter cíclico de estas, aún no demostrado.

No puede olvidarse el establecimiento en Grecia del "Veneno del Estado", principalmente la cicuta, como medio de ejecución, y Platón registró el cuadro clínico de la ejecución de Sócrates (399 a. C.) con notable exactitud, y que a Alejandro Magno su propio médico lo intentó envenenar (331 a.C.).

Hipócrates (460-377 a. C.), llamado el padre de la Medicina, incluye en su famoso *Juramento* que "... jamás me dejaré inducir a administrar a nadie un veneno o un medicamento que conduzca a la muerte o al aborto...".

Teofrasto (371-287 a.C.), el más célebre discípulo de Aristóteles y el botánico mejor conocido de la Antigüedad, describió las plantas de su tiempo señalando algunas venenosas.

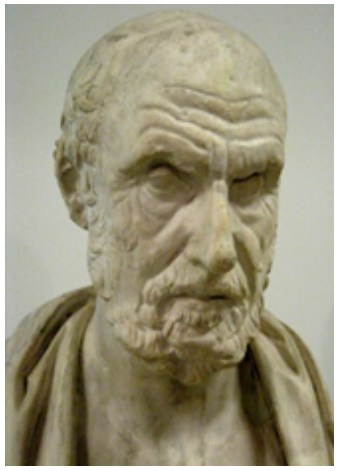


Figura 1.5. Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.).

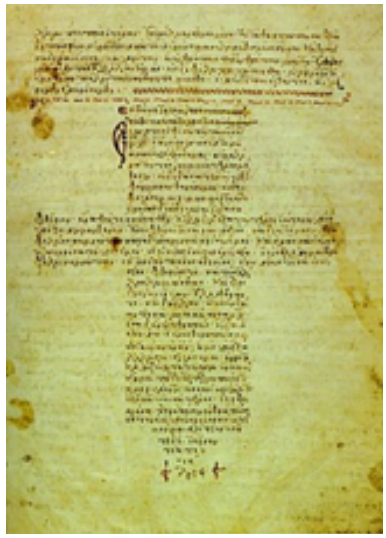


Figura 1.6. Juramento hipocrático. Manuscrito del s. XI.

Dos poemas debidos a Nicander y Colofón (185-135 a. C.), aunque en gran parte fantásticos, están basados en observaciones y experiencias de tipo toxicológico; así *Alexefármica* refiere las propiedades tóxicas de varias sustancias, en tanto que en *Theriaca,* término que vino a significar antídoto, se alude a tratamientos de intoxicados.

Muy familiar es la leyenda de Mitrídates VI, rey del Ponto (120-63 a.C.), quien por miedo a ser envenenado a consecuencia de sus conflictos con Roma, tomaba regularmente pequeñas pero crecientes cantidades y mezclas de venenos para

hacerse resistente a los mismos pero, tras ser derrotado por Pompeyo, al querer suicidarse, no lo consiguió por encontrarse inmunizado, y hubo de pedir a un soldado que lo matara con su espada. En su honor se denominaron mitridáticos o mitridatos a mezclas preventivas compuestas por gran número de ingredientes y confeccionadas con ritos místicos y encantamientos, y que se usaron como remedios preventivos contra la peste, las fiebres malignas y las mordeduras de los animales venenosos y envenenamientos. Una de las más populares prescripciones de este tipo, la llamada "Eltheriac" de Andrómaco, se componía de 60 ingredientes.

Según un poema griego escrito en el siglo I, cuando nació Aquiles, el que después fuera el héroe en la guerra de Troya, su madre, la ninfa Tetis, intentó hacerlo invulnerable y tomándolo por un pie lo sumergió en el agua de la laguna o río Estigia, que exhalaba gases y era considerada como infernal; así el héroe quedó protegido excepto por el talón por el que la madre lo sostenía y que no se mojó. En consecuencia, cuando una flecha envenenada alcanzó su talón, el héroe murió; de ahí la denominación de talón o tendón de Aquiles en Anatomía y para designar el lugar más débil de una persona.

El griego Dioscórides (40 d.C.), médico de Nerón, hizo un interesante aporte toxicológico en su *De Universa Medica* al discutir sobre venenos y antídotos, agrupándolos según su origen vegetal, animal o mineral.

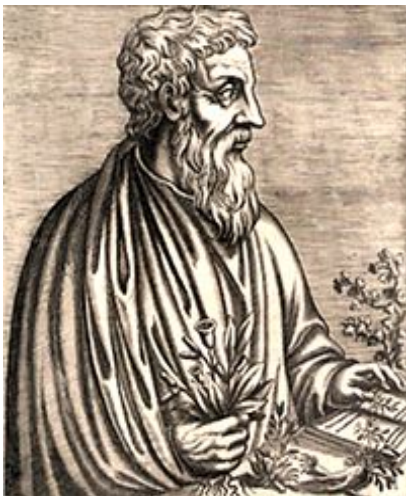


Figura 1.7. Dioscórides (40-90). Grecia-Roma.

Los romanos también hicieron de los venenos un uso político, y la corte del emperador solía tener un envenenador oficial. Este es el caso de Locusta, una esclava que fue condenada por asesinato, pero una vez indultada se convirtió en experta envenenadora al servicio propio y del Estado. Fue encargada por Agripina para envenenar al emperador Claudio, su marido, al parecer con *Amanita phalloides, y* ayudó a Nerón a eliminar a su hermanastro Británico. El uso doméstico común de los venenos por las mujeres romanas dio lugar a la *Ley Cornelia* (81 a. C.), por la cual si el convicto de envenenamiento era patricio se le confiscaban sus propiedades y se le desterraba, mientras que si se trataba de un plebeyo se le condenaba a muerte.

A pesar de esto se llegó a refinamientos insospechados, especialmente en la forma de administrar el tóxico; en las excavaciones de Pompeya se han encontrado sortijas con cavidades para contener el veneno y con punzones disimulados para su inoculación. Los compuestos de arsénico eran los más utilizados, aunque también se empleaba el acónito, el beleño y el cólquico. Asimismo, usaron el polvo de cantáridas como afrodisíaco.

EDAD MEDIA (SIGLOS V-XV)

Gran parte del conocimiento de los siglos anteriores fue recopilado y salvado por Isidoro de Sevilla (nacido posiblemente en Cartagena en 556 y fallecido en Sevilla en 636, después de ser obispo de esta ciudad durante casi cuarenta años; sus restos reposan en la Basílica de San Isidoro de León)). Estudió en la Escuela catedralicia de Sevilla y favoreció el conocimiento y desarrollo de las artes y las ciencias; como presidente del Concilio de Toledo (633) impuso una política educativa para todos los obispos del reino y que se estableciesen escuelas en todas las catedrales. Prolífico escritor y compilador, su obra fundamental, *Etimologías*, también conocida como *Orígenes* (634), consiste en una enciclopedia monumental, con 20 libros que recogen la evolución del conocimiento humano hasta el siglo VII, y que alcanzó diez ediciones. Ejerció enorme influencia en los siglos posteriores; una parte de la obra está dedicada a la medicina y a los efectos de dietas, hierbas y productos naturales.



Figura 1.8. *Etimologías* de Isidoro de Sevilla.

Los musulmanes, desde la Península Arábiga (actual Arabia), invadieron Siria, Egipto y llegaron al Magreb (Noroeste de África), y de ahí alcanzaron la Península Ibérica en el año 711, llegando hasta el Sur de Francia.

Para los árabes, herederos de la medicina griega, la cual desarrollaron con su química práctica mediante la preparación y extracción de medicamentos, tras inventar tres de las operaciones básicas de la química: destilación, sublimación y cristalización, no fueron desconocidos los venenos.

A partir del siglo VIII, en el Imperio musulmán, y aprovechando los conocimientos de griegos y romanos, se produjo un extraordinario desarrollo de las ciencias (botánica, farmacia, medicina, etc.) con un foco en Córdoba y otro en Bagdad (actual Irak) frecuentemente conectados pesar de la distancia. El más prominente de los médicos árabes, Avicena (980-1037), nacido en Persia y conocido como el Príncipe de los Médicos, dedica el libro V de su *Canon de Medicina* a tratar las drogas y sus prescripciones; al final de su vida se permitió una existencia desordenada y murió intoxicado por un midriático preparado con opio.

Enorme prestigio tuvo Abu Musa Jabir ibn Hayyan (721-815), conocido como Jeber, latinizado como Geber; alquimista sufí, nacido en Kufa, actual Iraq, decía que "quien no experimenta no alcanzará el conocimiento". Practicó la alquimia y la medicina; se le atribuye el diseño de diversos instrumentos de laboratorio y el descubrimiento de sustancias como el azufre, los ácidos clorhídrico y nítrico (y su mezcla, el agua regia) y el sulfúrico y varios ácidos orgánicos, como el acético obtenido al destilar vinagre, pero no aisló el alcohol; se le atribuyen algunos elementos sobre los que no es seguro su paternidad a causa de la forma encriptada con que escribía. Fue protegido por un visir del califa Haroun al-Rashid, reflejado en la obra de las *Mil y una noches*.

Su fama hizo que otros alquimistas adoptaran su nombre (algo relativamente frecuente en la antigüedad), con lo que se creó gran confusión histórica; uno de ellos fue el italiano Paulo de Taranto (siglo XIII) y otro fue un sabio sufí, nacido en Murcia y viajero continuo de España a Persia, también coocido como Jabir ibn Hayyan, Gabir o Geber para los occidentales (siglo XIV); en su *Libro de los venenos de los tres reinos, mineral, vegetal y animal*, establece cinco clases de espíritus: azufre, arsénico, mercurio, amoniaco y alcanfor, y reflexiona sobre la dosis tóxica. Otro falso o pseudo Geber fue un alquimista europeo anónimo nacido en el siglo XIII (a veces identificado con Pablo de Tarento), que escribió libros de alquimia y *metalurgia* en latín.

En España (*Al-Andalus*) y particularmente en la actual Andalucía, sobresalieron importantes personajes de interés para nuestra materia. Citemos a Ibn Zuhr o Avenzoar, nacido en la localidad sevillana de Peñaflor en 1092 y fallecido en Sevilla en 1161; su padre era el médico de Al Mutamid, rey de Sevilla; también sus hijos y nietos fueron médicos, y él, con ideas originales frente a las comúnmente aceptadas, alcanzó gran notoriedad y poder al salvar de la muerte por envenenamiento a un notable wali; fue un avanzado al practicar autopsias, traqueotomía (para la que inventó una cánula), alimentación parenteral con agujas de plata y formas de anestesia. Escribió sobre la profilaxis, la higiene, las cualidades de los alimentos, los cosméticos, los anticonceptivos, etc. Entre sus obras destaca el *Libro de alimentos y medicamentos* o de *tratamientos y dietas, Teisir.* Enseñó medicina, y uno de sus discípulos fue Averroes, nombre latinizado de Ibn Rushd (Córdoba, 1126; Marrakech, 1198), filósofo, jurista y médico, prolífico escritor cuyas ideas influyeron grandemente en el pensa-

miento, incluso cristiano, de su tiempo. Las obras principales de Avenzoar y de Averroes, traducidas al latín, fueron publicadas bajo el nombre de *Colliger*, con un *Antidotorium* que, en realidad, es un recetario de medicamentos.



Figura 1.9. Avenzoar (Ibn Zuhr).



Figura 1.10. Averroes. Su estatua en Córdoba.

Otro discípulo de Averroes fue el filósofo y médico judío español Moisés ben Maimón o Maimónides (Córdoba, 1135-1204), quien huyendo de la persecución a los judíos, peregrinó hasta acabar en El Cairo, Egipto, donde ejerció de médico personal del sultán Saladino. Escribió en árabe ampliamente sobre medicina y farmacia; en su libro *Los venenos y sus antídotos* (1198), da consejos para evitar las intoxicaciones y prescribe su tratamiento. Pocos años después (1240) Federico II, emperador de Alemania y rey de Sicilia, promulgó un edicto por el que separaba la Medicina y la Farmacia, y se reglamentó el ejercicio de esta última.

El botánico y farmacólogo andalusí Ibn al-Baytar, también citado como Abén el Beithar, nacido posiblemente en Benalmádena, Málaga, España, hacia 1190, donde aún se conserva el monumento de la Figura 1.11, y muerto en Damasco en 1248, conocedor de los libros del cordobés Averroes, escribió obras muy importantes sobre botánica y una "Epístola sobre el tratamiento de los venenos", concretamente sobre el veneno de las serpientes.



Figura 1.11. Ibn al-Baytar, Benalmádena (Málaga, España) 1190-Damasco, Siria, 1248, impartiendo clase).

En la Edad Media se prodigaron extensamente los envenenamientos criminales y comenzó a hacerse sentir la necesidad de establecer una toxicología médico-legal. Las pruebas para descubrir envenenamientos se basaban en la observación de alguna coloración desusada del cadáver, anormal putrefacción, incombustibilidad del corazón, etc., síntomas muchas veces confundibles con los de enfermedades infecciosas. A pesar de ello, eran populares ingeniosos venenos, y la obra sobre venenos de Pietro de Albano, profesor de Ciencias en la Universidad de Padua, alcanzó amplia difusión, para tratarse del siglo XV, con catorce ediciones.

Existe abundante literatura sobre la difusión de los envenenamientos criminales en la Italia del siglo XV, y en algunas obras se destaca a la familia Borgia entre los mejores especialistas.

De la familia española Borja, Alfonso (1378-1458) era profesor de Derecho cuando fue nombrado obispo de Valencia y más tarde cardenal en Roma (donde italianizó su apellido a Borgia) y finalmente, papa con el nombre de Calixto III. Se llevó a Roma a su sobrino Rodrigo, diplomático y también cardenal y papa con el nombre de Alejandro VI; muy mujeriego tuvo numerosos hijos, entre ellos, César, cardenal (aunque renunció) y militar y cortesano de éxito (apodado *Valentino*), y Lucrecia, con historia o leyenda de amoríos, incluso incestuosos con su padre y hermanos, intrigas y uso de venenos, generalmente constituidos por compuestos arsenicales y restos de animales (*ptomaínas*).



Figura 1.12. Hermanos César y Lucrecia Borgia.

Se llegó a decir que el papa Borgia, Alejandro VI, envenenó a varios de sus cardenales y él mismo fue víctima de envenenamiento, aunque en recientes trabajos aparece como inocente, y su propia muerte atribuida a una enfermedad febril, probablemente paludismo.

Es lógico pensar que los Borgia quizá no hicieron mayor uso de los venenos que algunos gobernadores de la escuela de Maquiavelo, ya que durante esta época el veneno fue un arma común en la vida social y política de las cortes europeas, particularmente de Francia e Italia; en los primeros dos tercios del siglo XV, murieron envenenados nueve sucesores de Carlomagno y cinco papas.

Alrededor de 1420, el Consejo de los Diez, de Venecia, tenía una escala o baremo de precios para el envenenamiento de las gentes; el valor dependía del rango de las víctimas y de la dificultad de aproximación al sujeto. En las actas de sus reuniones se reflejan las deliberaciones y las remuneraciones correspondientes a la eliminación de ciertas personas; el éxito de la operación se marcaba en el margen del archivo con la palabra *factum,* y los venenos más comúnmente empleados eran arsenicales, sublimado corrosivo y acónito.

Durante este periodo, la semiología toxicológica avanzó poco, y la detección de los envenenamientos era dificil porque se confundían los síntomas con los de muchas enfermedades. Los alimentos defectuosamente preservados se sazonaban fuertemente y ello enmascaraba más fácilmente el sabor del veneno. La única operación de toxicología analítica consistía en dar de comer a un animal los restos del alimento sospechoso.

Por ello, la única forma de descubrir al envenenador era atraparlo en el momento de contaminar el alimento; de aquí que durante los siglos XVI y XVII los envenenamientos llegaran a constituir una seria amenaza pública en Italia, Francia, Holanda e Inglaterra; puede encontrarse una detallada relación de estos hechos en *Poisons and Poisoners,* de C. J. S. Thompson (193l).

Como la ya citada familia Borgia, la de los Médici también alcanzó notoriedad en el uso de los venenos; se cuenta que Alejandro, Duque de Florencia, envenenó a su propia madre, y Catalina (1519-1589), sobrina del papa Clemente VII, tras casarse con el que después fue rey de Francia como Enrique II, introdujo en este país los métodos italianos, y experimentaba con los pobres la efectividad y dosificación de los venenos; también llevó a Francia, además de los perfumes florentinos, la costumbre de introducir en la comida un trozo de cuerno de unicornio (rinoceronte) para, según se decía, destruir cualquier tóxico. Iguales propiedades se atribuían a las piedras de *bezoar*, concreciones de origen biliar que se extraían del intestino de animales, generalmente cabras, hasta que el rey Carlos IX, hijo de Catalina, instigado por su médico, el prestigioso Ambrosio Paré, ordenó que se hiciera una experiencia con un preso, al que un boticario administró bicloruro de mercurio y seguidamente bezoar, que no contrarrestó la intoxicación, demostrándose la inefectividad del "antídoto". En Praga se realizó una experiencia similar con un condenado (1565) que, por supuesto, también murió.

La actividad más próspera de la época se desarrolló en el sur de Italia, incluida Sicilia. El más fa-

moso de estos delincuentes fue una mujer, llamada Toffana, residente en Napóles, a quien se hizo responsable de la muerte de varios cientos de personas (unas 600) entre las que se citan los papas Pío III y Clemente XIV. Su principal preparación era el *acqua toffana* que por la sintomatología que ha llegado hasta nosotros parece que estaba constituida por arsénico y cantáridas; se embotellaba en frascos que mostraban la imagen de algún santo, normalmente san Nicolás de Bari, nombre asociado al de un manantial cuyas aguas parecían tener notables propiedades curativas. Fué ajusticiada en 1719.

Por el mismo tiempo aparece otro famoso veneno, conocido como *acquetta* de Peruzzia, el cual se preparaba espolvoreando con arsénico vísceras de cerdo; los líquidos de la putrefacción disolvían el arsénico, a cuya toxicidad se unían las ptomaínas (del griego, *ptoma,* cadáver) producidas.

Una seguidora de Toffana fue Jerónima Spara, que operó en Roma hacia 1659 y encabezaba una sociedad secreta integrada principalmente por jóvenes casadas pertenecientes a algunas de las más opulentas familias. En reuniones regulares celebradas en casa de Spara se obtenían venenos e instrucciones para su uso. La extraña relación de jóvenes viudas con Spara promovió una investigación que concluyó con el ahorcamiento de Spara y doce mujeres más y el azote público de muchas otras.

Otro envenenamiento legendario es el de Ladislao, rey de Nápoles, de quien se dice que murió a consecuencia de una intoxicación arsenical, producida durante el coito por un algodón impregnado en el veneno y que su amante se había colocado en la vagina, quien previamente se había inmunizado mediante dosis progresivas del tóxico.

Según otra leyenda la muerte de Ladislao (1414) se produjo a causa del veneno que su hija llevaba en los labios.

EDAD MODERNA (SIGLOS XV-XVIII)

El Renacimiento

Como Edad Moderna se denomina al periodo que abarca desde el siglo XV al XVIII, una etapa que se inicia con la llegada de los europeos a América y que termina con la Revolución Francesa.



Figura 1.13. *Paracelso* (Theophrastus Phillipus Aureolus Bombastus von Hohenheim) (1491-1541) y su *Tercera Defensa*.



Drey Bücher/
Durch den Hochgeler
ten Herrn Theophrastum von Hohenheim/ Paracelsum genant/ beider Ertzney Doctorn/ den Hochwirdigsten/ Hoch vñ Ehrwirdigen/ Wolgebornen/ Gestrengen/ Hochgelerten/ Edlen/ Vesten/ Fürsichtigen/ Ersamen/ Erbarn vñ Weisen Ertzbischoffen/ Bischoffen/ Prelaten/ Grauen/ Freiherren/ Ritteren/ vom Adel/ vnd Landtschafft des Ertzhertzogthumbs Kärnten ꝛc. zu ehren geschriben.

Darbey ist vorm ersten Büch ein warhaffter kurtzer auszug der Kärntischer Chronick.

Gedruckt zu Cöln/
Durch die Erben Arnoldi Byrckmanni.
ANNO 1564.
Mit Kays. Maiest. Gnad vnd Freyheit.

Portada de la *Trilogía Carintia*, que incluye la *Tercera Defensa* de Paracelso (Colonia, 1564). Biblioteca Walleriana, Upsala, Suecia.

Entre las Edades Media y Moderna tiene lugar el *Renacimiento*, movimiento cultural desarrollado en Europa durante los siglos XV y XVI, como un periodo de transición entre las citadas Edades, tratando de significar que en él se produce un renacer del interés por las artes y las ciencias. Y coincidiendo con el Renacimiento italiano aparece el estilo Barroco (término portugués aplicado a las perlas rugosas o irregulares), caracterizado por extravagancias en el arte, la arquitectura y el pensamiento.

En el apartado anterior hemos citado las primeras obras en que se aludía a las sustancias tóxicas, pero es a partir del siglo XV cuando encontramos ya una intención de aproximación científica. Relacionaremos a continuación las principales publicaciones.

En 1472 apareció un libro de Fernando Panzzeti.

El célebre alquimista Arnaldo de Villanueva escribió el *Tractatus de arte cognoscendi venena cum quis timet sibi ea administrare.* Santos de Ardonis, en 1592, en Venecia, el *Opus de Venenis.*

Jerónimo Mercurial, profesor de Bolonia, escribió el *De venenis et malis venenosis.*

De considerable interés histórico son los trabajos de Paracelso sobre el éter y la yatroquímica, con sus estudios sobre las dosis; se anticipó a señalar la posibilidad de que ciertos venenos administrados a dosis adecuadas podían actuar como medicamentos. Su verdadero nombre era Teofrasto von Hohenheim (1491-1541) y, al parecer, aceptó sin entusiasmo el nombre de *Paracelso* en honor del médico romano Celso, o según también se dice fue así llamado para indicar que estaba "próximo al cielo"; recorrió toda Europa antes de establecerse en Basilea.

Paracelso fue el primero que utilizó el concepto de dosis con un sentido cuantitativo; empleó como medicamentos cantidades apropiadas de extractos de heléboro, alcanfor, convalaria, menta, etc., y sustancias ya entonces reconocidas como tóxicas, tales como derivados de arsénico, mercurio, plomo y antimonio (tártato emético, uno de sus favoritos), para el tratamiento de diversas enfermedades, como la sífilis, por lo que fue acusado. En 1564 publicó una *Trilogía* dedicada a las autoridades de Carintia (Austria); la primera parte de la obra consiste en las *Siete Defensas,* de las que la más conocida es la *Tercera Defensa,* en que hace una apología del uso de venenos con sus prescripciones y establece uno de los más importantes pensamientos toxicológicos de todos los tiempos, lamentablemente olvidado con harta frecuencia. Aunque escrito en alemán, se hizo famosa la traducción latina anotada al margen:

— *¿Hay algo que no sea veneno?*
— *Todas las cosas son veneno y no hay nada que no lo sea.*
— *Solamente la dosis determina que una cosa sea o no veneno:*
— *dosis sola facit venenum.*

Merece la pena añadir aquí el pensamiento de un toxicólogo oriental del siglo pasado (Jeyaratham, Sri Lanka, 1980):

No hay sustancias inocuas,
solo hay formas inofensivas de manejarlas.

Aunque, como también había escrito el inglés Peter M. Latham (1789-1875): *medicamentos y venenos son a veces las mismas sustancias administradas con diferente intención.*

En 1527, la obra de Matthioli de Siena alude a los polvos del archiduque de Austria como contraveneno del arsénico, cuya virtud, según Rogneta, residía en el vino con el cual se administraba.

Un autor notable del siglo XVII es Fabricio de Hilden, con su obra *Opera Omnia,* que habla de los vapores malignos que el arsénico envía a las vísceras nobles y que por las venas llegan al hígado, por las arterias al corazón, y por los nervios al cerebro.

Zachias, en su *Medicina legal,* discute el valor de la cantidad de tóxico que se encuentra en los cadáveres, habla de las vías de penetración y de la absorción por las mucosas, afirmando como principio general que si el veneno no es absorbido no produce ningún efecto aunque se introduzca en el cuerpo.

Un autor del siglo XVI, Chioco, se preocupó por la posibilidad de que se produzcan venenos con los humores del cuerpo humano, y Reies (siglo XVII) se interesaba acerca de si era posible alimentarse con veneno y si se podrían comer animales envenenados. Courten realizó experimentos toxicológicos en animales, en tanto que Antonio de Trilla publicó en Toledo su *Tratado general de todas las tres especies de venenos, como son, de minerales, plantas y animales.*