

*El ácido cianhídrico a través de la
historia.*

Albert Vingut

*El ácido cianhídrico a través
de la historia.*

**Barcelona
Seminari Pere Mata
Universitat de Barcelona
1999**

El Seminari Pere Mata, de las Unitats de Medicina Legal i Laboral i Toxicologia i d'Història de la Medicina de la Universitat de Barcelona, fou creat en ocasió del centenari de la mort de Pere Mata i Fontanet (Reus, 1811 - Madrid, 1877) que fou professor de Medicina Legal, com a eina per a facilitar la publicació de llibres i la difusió de l'activitat científica.

Publicacions del Seminari Pere Mata, de la Universitat de Barcelona.
Número 83.

© Albert Vingut

© Seminari Pere Mata
Unitat d'Ensenyament i Recerca de Medicina Legal i Laboral i Toxicologia
UER d'Història de la Medicina
Departament de Salut Pública
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona.
c. Casanova 143. 08036 Barcelona

Edita: **PPU**
Córcega, 226 - Bjos. 2ª. 08036 Barcelona
Tel. (93) 321 98 89 Fax (93) 410 80 96

I.S.B.N.: 84-477-0695-8
D.L.: B-7697-2000

EL ÁCIDO CIANHÍDRICO A TRAVÉS DE LA HISTORIA

INDICE

EL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y EL ORIGEN DE LA VIDA	15
1. Introducción	15
2. Existencia del HCN en el medio interestelar	15
3. El ácido cianhídrico en la tierra primitiva	16
4. Hipótesis de la formación del ácido cianhídrico en la atmósfera primitiva	16
5. Importancia del HCN en la aparición de la vida	17
5.1. Formación del planeta con una atmósfera de gases que podrían servir como materias primas para la creación de la vida	18
5.2. Síntesis de monómeros biológicos. (aminoácidos, azúcares y bases orgánicas)	19
5.3. Polimerización de los monómeros para la constitución de las cadenas primitivas de proteína y ácido nucleico, en un medio acuoso en el que la despolimerización está termodinámicamente favorecida	20
5.4. Teoría de Matthews	21
6. Modificación de las condiciones del planeta provocadas por los seres vivos	22
7. Evolución de las formas de vida hasta convertir el HCN en un tóxico letal	23
INTOXICACIONES POR ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUS DERIVADOS A LO LARGO DE LA HISTORIA	24
1. Del origen de la vida del hombre hasta el siglo XVIII	24
2. Intoxicaciones por ácido cianhídrico y sustancias relacionadas en el siglo XVIII	25
3. Intoxicaciones por ácido cianhídrico y sustancias relacionadas en el siglo XIX	26
3.1. Intoxicaciones accidentales, homicidas y suicidas por la administración de medicamentos en los que el ácido cianhídrico o sus sales formaban parte de su composición	26
3.2. Accidentes en la elaboración del ácido cianhídrico y en su almacenaje	27
3.3. Intoxicaciones por ácido cianhídrico de etiología accidental por consumo de alimentos en los que el ácido estaba presente	27
3.4. Suicidios por ingestión de ácido cianhídrico	27
3.5. Envenenamientos por cianuro potásico de etiología homicida, suicida y accidental	27
4.1 Intoxicaciones por ácido cianhídrico y sustancias relacionadas en el siglo XX	29

4.1. Accidentes causados por su uso como raticida e insecticida	30
4.2. Intento de envenenamiento con cianuro de Rasputín	31
4.3. Utilización del ácido cianhídrico como arma química	32
4.4. Utilización como método de ejecución de penas de muerte	33
4.5. Utilización del ácido cianhídrico en el holocausto judío	35
4.6. Suicidios por cianuro en el siglo XX	37
4.6.1. Suicidio colectivo en Jonestown	39
4.7. Homicidios por cianuro en el siglo XX	39
4.7.1. Envenenamientos por adulteración de especialidades farmacéuticas con cianuro	40
4.7.2. La eutanasia. Empleo de cianuro	41
4.8. Intoxicaciones mortales por cianuro en los incendios	41
4.9. Intoxicaciones por la administración de medicamentos en los que el ácido cianhídrico o sus sales formaban parte de su composición	41
4.9.1. Intoxicaciones y muertes por Laetrilo	41
4.9.2. Intoxicaciones y muertes por nitroprusiato sódico	42
4.10. Otras vías de intoxicación por cianuro	42
4.10.1. Acetonitrilo	42
4.10.2. Intoxicaciones laborales	43
DESCUBRIMIENTO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO	44
1. Descubrimiento del Azul de Prusia	44
2. Carl Wilhelm Scheele – Descubrimiento del ácido prúsico	47
3. Otras rutas que también hubieran conducido al descubrimiento del ácido cianhídrico	50
USO TERAPÉUTICO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUS SALES	51
1. Su empleo terapéutico hasta el siglo XVIII	52
Drogas	52
1.1.1. Aguileña	52
1.1.2. Almendras amargas	53
Destilados	54
1.2.1. Aqua cerasorum nigrorum	54
1.2.2. Aqua lauro-cerasus	55
1.2.3. Aqua amygdalarum amarum	57
2. Empleo terapéutico del ácido cianhídrico en el siglo XIX	57
Primer periodo	59
2.1.1. Destilados de plantas	59
2.1.2. Ácido cianhídrico	60
Segundo periodo. El inicio	61
2.2.1. Ácido cianhídrico	61
2.2.2. Cianuro potásico	65
2.2.3. Fórmulas a partir de sales de cianuro	65
2.2.3.1. Cianuro de mercurio	65
2.2.3.3. Cianuro de Zinc	66
2.2.4. Preparaciones a partir de destilados de plantas cianogénicas	66

Segundo periodo. La evolución	66
2 . 3.1. Sales de cianuro	67
2. 3.1.1. Cianuro de mercurio	67
2. 3.1.2. Hidrocianato de quinina	67
2 . 3.2. Preparaciones a partir de destilados de plantas cianogénicas	67
2 . 3.3. Utilización de la Amigdalina	68
2 . 3.4. Evidencia de envenenamientos mortales	68
2 . 3.5. Consecuencias	69
2.4. Segundo periodo. La decadencia	70
2.5. Segundo periodo. Epilogo	71
Tercer periodo	71
2. Siglo XX	73
HISTORIA DE LOS ANTÍDOTOS DEL CIANURO	74
1. Primera etapa: agentes neutralizantes.	75
1.1. Primeros agentes empleados	75
1.1.1. Aceite común y leche	75
1.1.2. Triaca	75
1.1.3. Amoniaco	75
1.2. Otros agentes inicialmente recomendados	76
1.3. Cloro	77
1.4. Afusiones de agua fría	77
1.5. Tintura de cantáridas y sinapismos a los pies	77
1.6. Sangría	77
1.7. Café	78
1.8. Carbonato de amoniaco	78
1.9. Respiración artificial	78
1.10. Eter sulfúrico	78
1.11. Utilización de emético	79
1.12. Hipoclorito de calcio	79
1.13. Carbonato ferroso-férrico hidratado	79
1.14. Ferrum sulfuratum cum magnesia	80
1.15. Corrientes eléctricas	80
1.16. Atropina subcutánea y otros analépticos	81
1.17. Oxígeno	81
1.18. Último tercio del siglo XIX	81
1.19. Empleo de sustancias oxidantes. (Permanganato de potasa, agua oxigenada...)	82
1.20. Sulfato cúprico	82
1.21. Nitrato de cobalto	82
1.22. Situación a finales del siglo XIX e inicios del siglo XX	83
2. Segunda etapa: antídotos	83
Azucares	83
Tiosulfato sódico y otros agentes suministradores de sulfuro	84
Agentes metahemoglobinizantes	86
Combinación de agentes dadores de sulfuro con agentes	87

metahemoglobinizantes	
Sales de cobalto	88
Oxígeno	90
Resumen	91
EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA DETECCIÓN Y DETERMINACIÓN DEL CIANURO EN LA PROBLEMÁTICA QUÍMICO-FORENSE	92
1. Introducción	92
2. Siglo XIX	92
2.1. Primeras reacciones utilizadas	92
2.1.1. Reacción de formación de cianuro de plata	93
2.1.2. Reacción de formación del azul de Prusia	93
2.2. Reacción de Lassaigne	93
2.3. Aportación de Ossian Henry a la caracterización del cianuro de plata	93
2.4. Nuevo procedimiento de Taylor para la investigación de cianuro sin necesidad de proceder a la destilación	93
2.5. Reacción de Liebig para la caracterización de cianuro y su aplicación al análisis químico-forense mediante la modificación realizada por Taylor	93
2.6. Determinación volumétrica de Liebig	95
2.7. Reacción de Henry y Humbert	95
2.8. Determinación volumétrica de Buignet	95
2.9. Reacción con el ácido pícrico	96
2.10. Estudios espectrofotométricos de la combinación del cianuro con la hemoglobina	96
2.11. Reacción de Schönbein	97
2.12. Estudios y modificaciones de la reacción de Schönbein	97
2.13. Reacción de Vortmann	97
2.14. Investigación de cianuros tóxicos en presencia de cianuros no tóxicos (ferrocianuros)	98
2.15. Volumetría de Fordos y Gelis	98
2.16. Procedimiento de Kobert para la investigación de cianohemoglobina	99
2.17. Volumetría de Denigès	99
2.18. Otros reactivos alternativos a la resina de guayaco en la reacción de Shönbein	100
3. Siglo XX	100
3.1. Modificaciones de Brünnich a la reacción de Schönbein	100
3.2. Papel reactivo de fenolftalina. Reacción de Weehuizen	100
3.3. Papel picrosódico de Guignard.	100
3.4. Contribución de Moir al análisis de cianuro mediante la utilización del reactivo bencidina	101
3.5. Test de Gastaldi	101
3.6. Modificación de Jenneaux de la reacción de Lassaigne	102
3.7. El "ácide cyanhydrique dissimulé" de Chelle	102
3.8. La aireación, un nuevo medio para el aislamiento del cianuro de	103

las muestras a analizar. Aparato de Chelle	
3.9. Técnica volumétrica propuesta por el Dr. Schulek	103
3.10. Reacción de la fluorescina	104
3.11. Método de Magnin. Utilización de papel reactivo para la formación del azul de Prusia	104
3.12. Reacción de Aldridge. Método colorimétrico con el reactivo piridinabencidina	105
3.13. Reacción de Epstein	106
3.14. Método de Gettler y Goldbaum	106
3.15. Reacción colorimétrica mediante el empleo de la dimetilglioxima	107
3.16. Reacción de Asmus y Garschagen. Reactivo piridina-ácido barbitúrico	107
3.17. Otras reacciones fundamentales en reacción de König y utilizadas para la determinación de cianuro	107
3.18. La microdifusión empleada como método de liberación del ácido cianhídrico de la matriz biológica	107
3.19. Reacción con mercurio (II)- p-dimetilminobenzalrodanina	108
3.20. Método propuesto por Bertrán Capella	109
3.21. Reacción de Guilbault y Kramer	109
3.22. Detector potenciométrico. Electrodo selectivo para cianuro	110
3.23. Últimos treinta años del siglo XX.	110
3.24. Test espectrofotométrico por formación de tetracianoniquelato (II)	111
3.25. Análisis por cromatografía de gases	111
4. Estado actual de la investigación de cianuro en los laboratorios de química-forense	112
 COLOFÓN	 114
 BIBLIOGRAFIA	 118

PRÒLEG

Pocs tòxics han rebut tants noms com l'àcid cianhídric, al que es coneix també com cianur d'hidrogen, nitril fòrmic i àcid prússic. No són gaires les substàncies que tenen un interès toxicològic que resta gairebé inamovible amb el pas del temps i abasta tots els camps de l'etiologia tòxica. Això pot explicar en part el motiu pel que l'Albert Vingut va triar en el seu dia estudiar la història d'aquest compost que és tan peculiar i que tants maldecaps ha donat a policies, jutges, toxicòlegs, químics, metges, polítics, capellans, empresaris, treballadors i tots aquells que o bé havien d'evitar la intoxicació o havien d'esbrinar-la un cop havia succeït.

L'àcid cianhídric, és tan peculiar i té tanta història, que el seu coneixement surt dels àmbits científics i professionals i qui ha sentit parlar d'ell difícilment s'oblidarà. Jo recordo perfectament que va ser un dia de 1960 que vaig saber de la seva existència com a matèria prima necessària per tal de fer funcionar la cambra de gas als Estats Units. Des del punt de vista mèdico-legal són una colla els tòxics que se'ns presenten amb etiologies accidental, suïcida, homicida i laboral, però molt pocs els que a més es fan servir com suplici pels condemnats a l'última pena. El coneixement per part dels no professionals ve principalment de l'espectacularitat que les intoxicacions relacionades amb l'àcid cianhídric han tingut al llarg de la història més o menys recent. L'intent d'intoxicació d'en Grigori Yefimovich (Rasputí) el 1916, l'ús per part del III Reich de les cambres de gas d'exterminació massiva a principi dels anys 40, els suïcidis dels jerarques nazis per tal de no ser fets pressoners, els suïcidis col·lectius com el de Guyana el 1979, l'esmentat ús que els EUA fan de forma habitual des de fa molts anys per tal d'impartir justícia (?) i alguns suïcidis amb notorietat i publicitat com el del conegut restaurador barceloní Ramon Cabau i el del suïcidi assistit del paraplègic gallec Ramon Sampedro al gener de 1998, gravat en vídeo, que va generar un procés judicial que ha estat arxivat recentment, són exemples paradigmàtics.

Però el que fa a l'àcid cianhídric únic, és que fins i tot acceptant que té unes formes de presentació que arriben al gran públic de forma ràpida i impactant, no és menys cert que la resta de formes de presentació, menys periodístiques i per tant a l'època de la informació, menys interessants, no són menystenibles. La raó és senzilla i com succeeix amb el monòxid de carboni, l'àcid cianhídric forma part de la química del carboni i per tant és indissociable de les estructures orgàniques, que el poden fabricar amb una certa facilitat. Això significa que encara que les intoxicacions voluntàries suïcides, homicides i execucions, desapareguessin, ens quedaria la possibilitat accidental per intoxicar-nos amb fonts naturals d'àcid cianhídric. I per altra banda l'ús del cianhídric a la indústria i com a plaguicida,

és suficient perquè el riscs laboral i accidental continuïn existint. No devem oblidar tampoc que l'àcid cianhídric es pot generar en determinats processos de putrefacció orgànica i en determinades combustions. Queda clar per tant que la intoxicació cianhídrica és difícilment eliminable. La seva toxicitat és elevada i en ocasions és un miracle que no hi hagi hagut una catàstrofe. Recordo fa una mica més de quinze anys, als primers vuitanta, quan el consum de drogues augmentava al nostre país exponencialment, es va donar uns d'aquests casos que podien acabar en tragèdia. Un individu que treballava en una indústria en la que s'utilitzaven cianurs va decidir posar fi a la seva vida i es va emportar dos òvuls de cianur potàssic d'uns 30 grams cadascun. El cadàver va ser trobat amb els dos òvuls a la butxaca, un d'ells amb una mossegada evident. Els agents de policia els van portar a la comissaria i allà tots els qui entraven l'anaven tastant i emetent diagnòstics organolèptics i de composició química diversos. En el que tots coincidien era en que tenia un gust amarg intens. Davant de la impossibilitat de diagnòstic de certesa mitjançant aquesta tècnica, la van lliurar al laboratori. Quan van saber la naturalesa química d'aquells òvuls blancs van decidir que en el futur canviarien de tècnica analítica d'orientació, donat el perill en el que havien incorregut per tastar d'una forma reiterada un producte d'una toxicitat tan elevada.

El treball de l'Albert Vingut ens aporta molta informació respecte a la història de l'àcid cianhídric. Acostumat professionalment al diagnòstic de la intoxicació, demostra conèixer bé el tema i justifica que l'elecció del mateix no es basa únicament en el fet que es tracta d'una intoxicació amb uns casos d'un cert impacte. Pel contrari del contingut del treball es veu clara la importància del tema que com hem dit abasta la pràctica totalitat de les etiologies toxicològiques possibles. Jo espero que aquesta incursió en el camp de la història de la ciència tingui continuïtat amb altres estudis que l'Albert Vingut faci en el futur.

Emili HUGUET RAMIA

Catedràtic de Medicina Legal i Forense

Cap del Departament de Salut Pública

Universitat de Barcelona

I- EL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y EL ORIGEN DE LA VIDA.

1. INTRODUCCIÓN.-

Los compuestos tóxicos presentes en la actualidad en nuestro planeta tienen diferentes procedencias. Algunos de los más conocidos proceden del reino animal y vegetal. La mayoría de éstos últimos aparecieron en épocas posteriores al periodo en el cual las diversas formas de vida terrestres ya habían evolucionado desde la primitiva célula procariota inicial (la cual se estima que apareció hace unos 3.500 millones de años), hasta los organismos pluricelulares eucariotas (los primeros aparecieron hace unos 1.000 millones de años). Estricnina, aconitina, nicotina, los venenos de compleja estructura proteica de diferentes especies de serpientes, la amanitina, el curare, etc.; son algunos ejemplos de tóxicos incluidos en esta categoría.

Otros agentes tóxicos son mucho más recientes y provienen de la actividad humana. Muchas sustancias cancerígenas son producidas en los procesos industriales y su presencia en el planeta puede decirse que comprende únicamente parte de este último siglo.

Finalmente encontramos algunas sustancias tóxicas cuya aparición en el planeta se cree que fue muy anterior a cualquier forma de vida. Entre este grupo de sustancias se encuentra el ácido cianhídrico.

2. EXISTENCIA DEL HCN EN EL MEDIO INTERESTELAR

No debe sorprendernos que una de las primeras moléculas presentes en la era prebiológica de la Tierra fuera el ácido cianhídrico. Éste ha sido detectado en el espacio interestelar y puede asegurarse que en este momento, aquí, en nuestro entorno, y en todos los ámbitos del Universo, están creándose moléculas de ácido cianhídrico. Así, por ejemplo, en el interior de la nube situada tras la nebulosa de Orión, donde la temperatura media no llega a 100 grados Kelvin, aunque predomina el hidrógeno molecular, también están presentes moléculas traza de monóxido de carbono, cianógeno y amoníaco [Scoville y Young].

A pesar de que la mayor parte de la información que poseemos sobre el medio interestelar proviene de nuestra galaxia, ya se ha empezado a recoger información sobre la composición de otras galaxias (las más cercanas), y en ellas también se han detectado, entre otras moléculas, la presencia de ácido cianhídrico. Por ello, cabe suponer que lo conocido en nuestra galaxia es extrapolable al resto del firmamento.

También en los cometas se ha demostrado la existencia de ácido cianhídrico. Desde hace tiempo se conoce que la composición del gas sublimado del núcleo del

cometa Halley contiene un 0,1% de ácido cianhídrico. De hecho, en 1910, cuando el cometa Halley pasó cerca de la Tierra, en muchos lugares del mundo se vendían pastillas contra el cianógeno pues ya se conocía su presencia en los cometas y se temían sus efectos [Pairolì, 1996]. Más recientemente se ha podido detectar la presencia de dicho ácido en las *comas* de los cometas Hyakutake [Trigo y Rodríguez, 1997] y Hale-Bopp [Ruphy, 1997; Jewitt y col., 1998].

La actual existencia de ácido cianhídrico y de moléculas estructuralmente relacionadas en el espacio permite suponer que este ácido también se encontraba presente antes de la formación de la Tierra y del Sistema Solar (hace unos 4.600 millones de años).

3. EL ÁCIDO CIANHÍDRICO EN LA TIERRA PRIMITIVA

Aunque en la actualidad el ácido cianhídrico se comporta como un tóxico extremadamente rápido y potente para casi todas las formas de vida, lo primero que debería mencionarse es su importantísima contribución, actualmente ampliamente aceptada, en el proceso que condujo finalmente a la aparición de la vida en la Tierra.

A partir de la información que tenemos sobre etapas más recientes, de nuestro conocimiento de otros planetas y de los fenómenos químicos en general, se ha intentado reconstruir la evolución de la vida en el planeta. El ácido cianhídrico aparece siempre, en un lugar muy destacado, como uno de los compuestos fundamentales implicados en el origen de vida.

Un factor de gran importancia que se ha podido determinar con seguridad es que la primitiva atmósfera estaba exenta o era muy pobre en oxígeno libre y, por tanto, no era fuertemente oxidante como hoy en día es. La vida apareció, por consiguiente, en condiciones de ausencia de oxígeno. Fue la propia actividad de los seres vivos la que formó el oxígeno libre presente en la atmósfera, dándose así el caso de que, en el proceso evolutivo, la vida destruyó las propias condiciones que posibilitaron su aparición y en el caso concreto del ácido cianhídrico, al irse modificando las diferentes formas de vida para adaptarse a una atmósfera en permanente cambio, se convirtió para estas formas de vida, en un tóxico celular.

4. HIPÓTESIS DE LA FORMACIÓN DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO EN LA ATMÓSFERA PRIMITIVA

En 1952, Harold C. Urey y Stanley L. Miller iniciaron en la Universidad de Chicago trabajos experimentales de laboratorio para averiguar si era posible que las fuentes de energía disponibles en la tierra primitiva indujeran la síntesis de compuestos orgánicos a partir de los gases que suponían que se hallaban presentes en la atmósfera primitiva. Hipótesis apuntada ya en 1924 por Oparin y cinco años más tarde por Haldane.

En 1953, Stanley L. Miller, a la edad de 25 años, realizó su experimento más trascendental [Miller, 1953]. Se propuso reproducir las primitivas condiciones de la Tierra y, a tal efecto, hizo reaccionar una mezcla de amoníaco, metano, e hidrógeno, con descargas eléctricas de 60.000 voltios que fuesen como una imitación de la clase de energía que suministraba el rayo. Disponiéndolo todo para que atravesara el gas en una parte del sistema.

Al cabo de una semana, Miller encontró moléculas orgánicas simples en su mezcla. Pero también estaban presentes sustancias íntimamente relacionadas con la vida. La presencia de amoníaco en la mezcla inicial significaba que también había átomos de nitrógeno disponibles para la formación de moléculas más complejas y, entre los sorprendentes resultados que obtuvo, Miller encontró también compuestos nitrogenados en su mezcla final. Había por ejemplo, aminoácidos, urea y, entre todos estos, detectó la presencia del ácido cianhídrico, lo cual indicaba que éste podía fácilmente ser generado en las condiciones atmosféricas que reinaban en la Tierra primitiva.

A pesar de que los "ingredientes" utilizados por Miller, según se sabe hoy en día, no fueron tan parecidos como él suponía a los constituyentes de la atmósfera terrestre primitiva, lo interesante del experimento fue que desencadenó todo tipo de estudios en laboratorios de todo el Mundo para producir esas moléculas que son la base estructural de la materia viva. Pese a los pocos días que los gases eran expuestos, aparecían sustancias muy indicativas de que la Tierra en el pasado fue una enorme probeta prebiótica con millones de años de por medio para desarrollar los organismos vivos tan complejos que hoy en día conocemos.

5. IMPORTANCIA DEL HCN EN LA APARICIÓN DE LA VIDA

En la Universidad de Houston, el bioquímico español J. Oró, en unas experiencias iniciadas en 1960 [Oró, 1960; Oró y Kamat, 1961] utilizando únicamente ácido cianhídrico, amoníaco y agua, obtuvo una mezcla más rica de aminoácidos e incluso unos pocos compuestos consistentes en aminoácidos individuales, enlazados entre sí en cortas cadenas, precisamente de la misma manera en que se unen en el interior de las moléculas de proteínas. También formó purinas, compuestos que contienen un sistema de doble anillo de átomos de carbono y de hidrógeno, y que se encuentran dentro de las diversas moléculas de ácido nucleico y obtuvo una purina particular, la *adenina*, que se encuentra, no sólo en los ácidos nucleicos, sino también en otros importantes compuestos relacionados con la vida como son las coenzimas, sin los cuales no podrían tener lugar los procesos metabólicos. La adenina, una de las cuatro bases nitrogenadas presentes en el ARN y el ADN, es también un componente del trifosfato de adenosina (ATP), actualmente la principal molécula suministradora de energía en los procesos bioquímicos.

El descubrimiento, por parte de Oró, de que únicamente con ácido cianhídrico era posible generar numerosas moléculas fundamentales para la vida, y entre ellas la adenina, provocaron una gran conmoción cuando el hallazgo fue presentado.

En Septiembre de 1961, J. Oró publicó el posible mecanismo de la formación de adenina, a partir de cinco moléculas de cianuro, en las condiciones de la Tierra primitiva [Oró, 1961]. Reconoció que se trataba de un proceso de polimerización progresiva de cinco moléculas de ácido cianhídrico catalizadas por una base (NH_4OH).

Los experimentos realizados confirmaban las teorías postuladas por las dos grandes figuras del evolucionismo: *A.I. Oparin* y *J.B.S. Haldane*, según los cuales, durante millones de años se fueron originando estas moléculas orgánicas sencillas y, dada la falta de oxígeno libre que las hubiera destruido, se fueron acumulando en los océanos (donde quedaban protegidas de las radiaciones ultravioletas que las hubiesen descompuesto rápidamente). Fue en este medio nuevo donde prosiguió la formación de la materia viva.

Se puede dividir el problema de la evolución de las células vivas a partir de la materia no viviente en 5 etapas:

- 1) Formación del planeta con una atmósfera cuya composición podría servir como materia prima para la creación de la vida.
- 2) La síntesis de monómeros biológicos tales como: aminoácidos, azúcares y bases orgánicas.
- 3) La polimerización de estos monómeros para la constitución de las cadenas primitivas de proteína y ácido nucleico.
- 4) La segregación de gotitas de la sopa de Haldane con formación de protobiontes dotados de una química y una identidad propias.
- 5) El desarrollo de algún tipo de maquinaria reproductora que sea capaz de asegurar que las células hijas adquieran las mismas capacidades químicas y metabólicas que las células progenitoras.

Expresadas de forma concisa, estas cinco etapas plantean los problemas de las materias primas, los monómeros, los polímeros, el aislamiento y la reproducción [Dickerson, 1978]. El ácido cianhídrico intervino de forma fundamental en varias de estas etapas.

5.1. Formación del planeta con una atmósfera de gases que podrían servir como materias primas para la creación de la vida

Existe más de una teoría que pretende explicar este proceso: La más extendida y aceptada actualmente sugiere la aparición de una atmósfera, formada en el interior de la Tierra incorporándose seguidamente al espacio exterior de ella, compuesta por vapor de agua, metano, anhídrido carbónico y monóxido de carbono, amoníaco, nitrógeno y ácido sulfhídrico.

Algunos investigadores sostienen un origen diferente. Entre ellos se encuentra Oró quien, en 1961, sugirió un origen cometario de la vida [Oró, 1961(2)]. Con el tiempo, los especialistas han ido confluyendo hacia la idea de que la Tierra poseyó en sus primeros tiempos una atmósfera no tan reductora como inicialmente se postulaba. Pese a que esta nueva visión apoya determinados aspectos, determina una más lenta producción de HCN, H₂CO y aminoácidos. Por ello en las últimas décadas está cobrando mayor fuerza la idea de que la aportación del material orgánico extraterrestre vía asteroidal y cometaria ha desempeñado un papel fundamental, aunque no por ello exclusivo.

En conclusión, la producción endógena terrestre de compuestos orgánicos que hace unas décadas parecía ser la fuente prioritaria, hoy en día se ve enriquecida por una aportación exógena mediante la entrada en la atmósfera de materia interplanetaria: cometas, asteroides y sus fragmentos.

5.2. Síntesis de monómeros biológicos. (aminoácidos, azúcares y bases orgánicas)

La formación de los monómeros a partir de los gases de la atmósfera primitiva es el paso mejor conocido actualmente, ya que las reacciones se pueden simular y estudiar en el laboratorio. En sus experimentos, Miller y Urey trabajaron con una atmósfera artificial que consistía en hidrógeno y las formas totalmente reducidas del carbono, el nitrógeno y el oxígeno; es decir: hidrógeno, metano, amoníaco y agua. Lo primero que sorprendió fue que, entre las sustancias sintetizadas, había varios aminoácidos corrientes y otras moléculas constituyentes también de la materia viva.

A partir de la primera experiencia de Miller se han ensayado una infinidad de variantes del experimento, por el propio Miller y por otros investigadores, sustituyendo el metano por monóxido de carbono o dióxido de carbono, el amoníaco por nitrógeno y la descarga disruptiva por radiaciones ultravioletas. Se han logrado producir así muchos de los aminoácidos presentes en la naturaleza. Parece claro que los aminoácidos fueron relativamente fáciles de sintetizar en la atmósfera primitiva.

En la secuencia de aparición y desaparición de compuestos intermediarios en los experimentos de síntesis de una semana de duración, Miller y Urey observaron que la concentración de amoníaco disminuiría de forma continua y que sus átomos de nitrógeno aparecían primero en moléculas de HCN y de cianógeno C₂N₂, que eran, junto con los aldehídos, las primeras sustancias formadas. Los aminoácidos se sintetizaban de modo más lento a partir del ácido cianhídrico y los aldehídos. Esta progresión sugiere que los aminoácidos se formaron a partir de los aldehídos y del ácido cianhídrico por un mecanismo que es ampliamente conocido en química orgánica con el nombre de *síntesis de Strecker*.

Con 20 aminoácidos ya había los pilares suficientes para la construcción de las proteínas. En cambio, los ácidos nucleicos necesitaban de la presencia de dos tipos de azúcares (ribosa para el ARN y desoxirribosa para el ADN), fosfato y dos tipos de bases nitrogenadas: las purinas y las pirimidinas.

De todas las bases orgánicas, las moléculas de adenina (purina que se encuentra en el ADN, ARN, ATP, y acetil coenzima A) son los más fáciles de sintetizar en el laboratorio. Resulta ser sencillamente un pentámero de ácido cianhídrico: cinco moléculas de HCN dan $C_5H_5N_5$.

Las restantes bases de los ácidos nucleicos pueden obtenerse de reacciones entre el ácido cianhídrico y otros dos componentes que podían haberse formado en una atmósfera prebiótica reductora: el cianógeno y el cianoacetileno (HC_3N).

Cuando la adenina se une a una molécula de ribosa, el producto formado es la adenosina, un nucleósido. Por simple adición de una cola de trifosfato, la adenosina se convierte en el trifosfato de adenosina (ATP), molécula que actúa como forma corriente de intercambio de energía en todos los organismos vivos.

Es digno de mención que el nucleósido seleccionado para acoplarse con el trifosfato fuera la adenosina y no cualquiera de las demás bases. Aparentemente, no había ninguna razón por la que el ATP hubiera de ser más adecuado para el almacenaje de energía que el GTP, el CTP o el UTP. Descartando el azar, únicamente la relativa sencillez de la síntesis de adenina podría ser la causa al encontrarse en concentraciones mayores que las otras bases en la época prebiótica de la tierra.

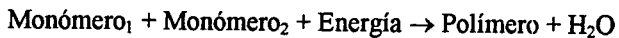
A pesar de algunos puntos oscuros, nuestro conocimiento actual de la química que permitió la síntesis en la tierra primitiva de los monómeros de la vida es más bien impresionante y la intervención del ácido cianhídrico es fundamental. Como ahora se verá, se puede decir prácticamente lo mismo para la formación de los polímeros biológicos [Dickerson, 1978].

5.3. Polimerización de los monómeros para la constitución de las cadenas primitivas de proteína y ácido nucleico, en un medio acuoso en el que la despolimerización está termodinámicamente favorecida

Los monómeros que se iban acumulando, debían unirse entre sí para formar proteínas y ácido nucleico mediante procesos de polimerización. La polimerización consiste en la unión de dos unidades mediante el aporte de energía y la pérdida de una molécula de agua.

El problema fundamental a la hora de explicar cómo se formaron los polímeros de la tierra primitiva radica en la comprensión de cómo ocurrieron en el océano reacciones que precisaban de aporte de energía y eliminación de agua, lo cual era muy desfavorable desde el punto de vista termodinámico.

Cada unión de dos subunidades que contribuye a alargar la cadena del polímero exige la sustracción de los elementos del agua de los extremos que se unen. Por ser reversible este proceso, un exceso de agua llevaría a que se produjera la hidrólisis en lugar de la de polimerización. Además, si todos los sustratos y los productos de la reacción se hallan presentes en concentraciones comparables, la reacción dirigida hacia la hidrólisis origina la liberación de energía libre y, por tanto, es espontánea, mientras que la reacción deseada precisa energía libre y se da "cuesta arriba".



Hoy en día, la energía necesaria para llevar a cabo la polimerización procede de un compuesto rico en energía, el ATP, y los enzimas realizan el acoplamiento entre las reacciones productoras de energía y las que requieren esta energía.

En la Tierra prebiológica, las polimerizaciones tuvieron que producirse mediante un mecanismo diferente, al no existir todavía estos compuestos enzimáticos. Estas funciones podrían haber sido llevadas a cabo por sustancias que poseyeran grandes cantidades de energía libre y que actuaran a la vez como agentes acopladores entre las diversas moléculas a reaccionar [Dickerson, 1978].

Existen agentes acopladores potenciales que han sido sintetizados en experimentos de reproducción prebiológicas: carbodiimida, cianógeno, cianamida, cianoacetileno, diaminomalonitrilo... Todos ellos comprenden en su molécula átomos de carbono y nitrógeno unidos por enlaces triples de alta energía.

Todas estas sustancias condensantes están relacionadas estructuralmente con el HCN y se ha demostrado experimentalmente que se pueden obtener a partir de éste en condiciones similares a las que existieron en la Tierra prebiológica.

El cianoacetileno se puede producir provocando una chispa eléctrica en el seno de una mezcla de ácido cianhídrico; el cianógeno se forma a partir del ácido cianhídrico tanto por descargas eléctricas como por radiaciones ultravioletas. La energía de la chispa eléctrica o de los fotones queda almacenada como energía química libre en los enlaces triples de la molécula producida, pudiendo liberarse más adelante en una reacción de acoplamiento. La formación de diaminomalonitrilo es uno de los pasos intermedios en la formación de la adenina.

De este modo, las polimerizaciones prebiológicas podrían haberse dado indirectamente por la acción de la radiación ultravioleta, los relámpagos o la radiación ionizante sobre el ácido cianhídrico.

5.4. Teoría de Matthews

Al margen de esta teoría, existe una controvertida hipótesis, apuntada por Clifford Matthews [Matthews, 1992], que se opone a la formación de proteínas por la

condensación de aminoácidos. Él cree que los ancestros de las proteínas se formaron directamente a partir de polímeros de ácido cianhídrico en lugar de por polimerización de monómeros de aminoácidos individuales. Así, ha desarrollado un modelo alternativo para el origen de las proteínas, en la cual se salta el paso de los aminoácidos y postula la síntesis directa de polipéptidos a partir de ácido cianhídrico y agua. En este caso, la acción de la luz solar sobre el metano y el amoniaco en la atmósfera de la Tierra produjo nubes de ácido cianhídrico, las cuales polimerizaron rápidamente para formar una mezcla compleja de moléculas de cadena larga que se depositaron sobre la superficie de la Tierra y, finalmente, interaccionaron con el agua dando lugar a las proteínas. Si ello fuera ciertamente así, no restaría importancia a la contribución del ácido cianhídrico en la aparición de la vida sino que ésta se vería aumentada.

6. MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DEL PLANETA PROVOCADAS POR LOS SERES VIVOS

La aparición de los primeros seres vivos sobre la tierra se produjo a partir de estos compuestos después de otras etapas donde el ácido cianhídrico no intervino directamente. Cabe suponer que se tratara de entidades unicelulares con un aparato genético complejo. Para ellos el ácido cianhídrico no era en modo alguno un agente tóxico, es más, probablemente no sólo era tolerado sino que posiblemente su supervivencia dependía de la degradación de moléculas ricas en energía constituidas de manera no biológica y, entre estas moléculas, se encontraban todos los derivados del ácido cianhídrico procedentes de las descargas eléctricas y la radiación ultravioleta.

La capacidad de la tierra para sostener la vida aumentó considerablemente con la aparición de la fotosíntesis, la cual permitió a los organismos vivos captar la energía solar y utilizarla para la síntesis de moléculas orgánicas. Los primeros fotosintetizadores se sustrajeron de la competencia por un suministro, cada vez más escaso, de moléculas naturales ricas en energía y se constituyeron en productores primarios.

Todo ello nos lleva, en la historia de la vida terrestre, hasta las cianobacterias, cuyos antepasados fosilizados serían los hallados en sedimentos cuya edad mínima es de unos 3.200 millones de años. Parece ser que, no sólo la vida en general, sino también la vida fotosintética, evolucionó durante un periodo de 1.000 millones de años después de la formación del planeta.

Durante los siguientes 2.000 millones de años, se operó una revolución en la composición de la atmósfera del planeta; pasó de ser una atmósfera reductora pobre o exenta de oxígeno libre a una atmósfera en que una de cada 5 moléculas es una molécula de oxígeno.

Una de las consecuencias de este cambio fue la formación de una capa de ozono en la atmósfera superior, capaz de filtrar la gran mayoría de radiación ultravioleta que

llega a la superficie terrestre. Este hecho terminó definitivamente con la síntesis no biológica de materia orgánica, eliminando la posibilidad, entre otras, de generación de ácido cianhídrico. La síntesis biológica, que utiliza la energía de las longitudes de onda visibles, compensó aquella pérdida miles de veces. A partir de entonces quedó establecido para siempre el sistema por el que la vida en nuestro planeta procedía de la energía solar y pudo iniciarse la verdadera evolución biológica.

7. EVOLUCIÓN DE LAS FORMAS DE VIDA HASTA CONVERTIR EL HCN EN UN TÓXICO LETAL

Las condiciones en las que vivían los primeros organismos vivos (de estructura simple y tamaño microscópico), diferían enormemente de las que existen actualmente. Las variaciones genéticas hicieron que unos individuos estuvieran mejor adaptados que otros para sobrevivir y reproducirse en un determinado ambiente. La aparición de nuevas formas de vida, a través de este principio de la selección natural, determinó a su vez grandes cambios en el ambiente físico, alterando en consecuencia las condiciones de la evolución.

Como ya se ha indicado, un acontecimiento de la máxima trascendencia en la evolución del precámbrico fue el desarrollo del aparato bioquímico de la fotosíntesis que genera oxígeno. El oxígeno liberado como subproducto de la fotosíntesis se acumuló en la atmósfera, y determinó un nuevo ciclo de la adaptación biológica.

Esta transformación provocó tales modificaciones metabólicas en los organismos vivos, para su adaptación al nuevo medio, que el ácido cianhídrico se convirtió para la gran mayoría de estos en un tóxico inhibidor del proceso respiratorio celular. Es conocido, no obstante, que el cianuro es un producto de metabolismo de ciertas algas, hongos y bacterias. A pesar de su toxicidad, algunos organismos han desarrollado sistemas respiratorios cianuro-resistentes. Se conocen microorganismos que utilizan el cianuro como fuente de nitrógeno para su desarrollo [Knowles, 1988].

Aunque para la gran mayoría de seres vivos es tóxico, el ácido cianhídrico, cuando se halla en pequeñas concentraciones, no es en realidad tan tóxico debido a que los organismos vivos disponen de una serie de enzimas de detoxificación, al igual que para protegerse del oxígeno, como son, por ejemplo, la β -cianoalanina sintasa, ampliamente distribuida en el reino vegetal, o la rodanasa, abundante en los mamíferos. La presencia de estas enzimas protectores pudiera ser la respuesta de los organismos ancestrales a una atmósfera en la que cada vez había más oxígeno, para mantenerse con vida en presencia de pequeñas concentraciones de ácido cianhídrico.

II- INTOXICACIONES POR ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUS DERIVADOS A LO LARGO DE LA HISTORIA.

1. DEL ORIGEN DE LA VIDA DEL HOMBRE HASTA EL SIGLO XVIII

En el origen de la vida del hombre en la Tierra, ya el ácido cianhídrico podía ocasionar la muerte por envenenamiento accidental, aun sin estar en contacto directo con el sujeto intoxicado, provocando la muerte de forma rápida.

Las primeras muertes por ácido cianhídrico fueron, con toda probabilidad, debidas a la ingestión de diversas partes de plantas que contenían glucósidos cianogénéticos, un tipo de intoxicación que, aunque no es frecuente y en muchos casos no resulta mortal, sigue ocurriendo en nuestros días [Damman y Behrens, 1906; Jeannin y col., 1961; Lasche y El Shawa, 1981; Puls y col., 1978] (existen más de 2.000 especies cianogénéticas conocidas, distribuidas en unas 110 familias diferentes [Trease y Evans, 1986]). Alguna de estas, como la mandioca amarga, *Manihot utilissima*, forma parte de la dieta fundamental de muchos pueblos y, con toda seguridad, en los inicios de su utilización, muchos hubieron de morir, sufriendo las terribles consecuencias de esta sustancia especialmente tóxica, hasta que se encontró la manera de alimentarse con ella sin sucumbir a la acción del ácido cianhídrico que generaba el tubérculo de dicha planta. La forma de preparar la mandioca de manera que no presentara toxicidad fue transmitida posteriormente de generación en generación [Delaveau, 1974]. Aún en la actualidad dicha planta provoca numerosas intoxicaciones mortales. En Nigeria, en 1989, fueron comunicadas más de 150 muertes por esta causa [Akintonwa y Tunwashe, 1992].

La repetición de los casos, en los que el consumo de las plantas cianogénéticas provocaba accidentes mortales, fue formando una memoria colectiva de que dichas plantas eran mortíferas y si bien, a partir de ese momento, la intoxicación accidental fue mucho menos frecuente, el suicida tuvo un medio más para atentar contra su existencia y el asesino una nueva arma para acabar con sus víctimas.

Según M. Hoefer [De la Puerta, 1871], el ácido cianhídrico habría sido conocido por los antiguos egipcios y era utilizado por los sacerdotes, mediante cocimientos de las hojas y frutos del cerezo, melocotón, etc.; que lo contienen, para matar a los iniciados que revelaban los misterios sagrados de su profesión. Ciertamente, en el papiro de Sagarah se hace referencia a las propiedades tóxicas de la almendra amarga, que, según el Papiro del Louvre, resulta ser el ejemplo más antiguo de un veneno como medio de ejecución [Repetto, 1988].

También entre los indios, según se indica en algún tratado médico del siglo XIX, se conocía cierta pena de muerte, llamada *del melocotón*, que se imponía a menudo para castigar determinados delitos [Martinez y Cabanellas, 1872].

Se dice que Hipócrates empleaba, en la elaboración de sus medicamentos, tanto las almendras dulces como las amargas y con toda seguridad conocía el terrible efecto

del consumo de estas últimas [Dorvault, 1859]. Dioscórides también conocía el potencial peligro de las almendras amargas e indicaba que mataban a las zorras. En el transcurso de los tiempos, han sido muy frecuentes los casos de envenenamiento ocurridos con motivo de haberlas comido inconscientemente tomándolas por almendras dulces, sobre todo cuando están desposeídas de su película [Martínez y Cabanellas, 1872].

Los Indios empleaban desde muy antiguo las tres plantas *Gyanocardia odorata* R.Br., *Hydno carpus* y *Taraktogenos*, todas ellas de la familia de las Bixáceas, para aturdir a los peces. No fue hasta 1898 que Greshoff [Greshoff, 1905] encontró el glucósido cianogénico en ellas contenido.

2. INTOXICACIONES POR ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS EN EL SIGLO XVIII

Hasta el siglo XVIII, el conocimiento de la acción de los preparados de dichas plantas no era generalizado. Únicamente unas pocas personas conocían sus propiedades y su divulgación estaba dificultada por los propios gobernantes, a los que no interesaba que los conocimientos de las propiedades de las sustancias venenosas se extendieran, si bien, eran ellos mismos los más interesados en conocer y fomentar su estudio para su exclusivo beneficio, utilizando para ello a los médicos de su corte. Es por ello que hasta que los preparados de dichas plantas no se empezaron a utilizar como medicamentos, las intoxicaciones fueron poco frecuentes, aunque también hay que decirlo, al no existir forma alguna de detectar una intoxicación de este tipo, bien pudiera ser que episodios de envenenamientos por dichas preparaciones pasaran totalmente desapercibidas.

Durante este siglo, las muertes producidas por la acción del ácido cianhídrico son de etiología fundamentalmente accidental, por el consumo de preparados medicamentosos obtenidos por la destilación de hojas y frutos de plantas cianogénicas, aunque también están descritos envenenamientos homicidas y suicidas.

El primer envenenamiento intencional por agua de laurel cerezo descrito en la prensa data de 1780. Ocurrió en Inglaterra y fue el célebre proceso del capitán Donnellain, que fue condenado por un envenenamiento en el cual se consideró probado que utilizó agua de laurel cerezo [Eulenburg, 1886]. Es interesante indicar que se llegó a la resolución judicial condenatoria sobre la base de suposiciones y pruebas circunstanciales más que en evidencias científicas soportadas por análisis químicos.

Una de las primeras intoxicaciones accidentales por agua de laurel cerezo registradas data de 1731 y fue descrita por Thomas Maddern. Éste publicó los resultados de una investigación sobre los efectos del agua de laurel cerezo, la cual, usada como aditivo aromatizante del Brandy, había causado la muerte de dos mujeres en Dublín [Maddern, 1731].

3. INTOXICACIONES POR ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS EN EL SIGLO XIX

Si bien en el siglo XVIII empezaron a registrarse un número importante de muertes causadas por el ácido cianhídrico y sus derivados (aun y sin conocerse que el agente causal de dichas intoxicaciones era el ácido cianhídrico descubierto por Scheele en 1782), en el siglo XIX, el uso de este ácido como tal y el de sus sales, en multitud de aplicaciones diferentes, hizo que las muertes por la acción de este tóxico aumentaran de forma considerable. En el siglo XIX, el empleo cada vez mayor del ácido cianhídrico y sus sales como medicamento y la utilización del cianuro potásico en el dorado y plateado de metales, la extracción del oro, en los procesos fotográficos, etc.; hizo que, además de las ya clásicas intoxicaciones accidentales por consumo de vegetales cianogénicos o las intoxicaciones mortales medicamentosas, las fuentes potenciales de exposición a este tóxico aumentaran de forma considerable y el número de muertes, debidas a accidentes de todo tipo y a envenenamientos de etiología suicida y homicida, dejara en simples anécdotas las muertes ocurridas en los siglos anteriores.

3.1. Intoxicaciones accidentales, homicidas y suicidas por la administración de medicamentos en los que el ácido cianhídrico o sus sales formaban parte de su composición

El ácido cianhídrico fue descubierto en 1782, pero su peligrosidad como tóxico no fue reconocida hasta los inicios del siglo XIX. Las intoxicaciones producidas directamente por el ácido cianhídrico o por sus sales empezaron a producirse a partir de su utilización como medicamento, aunque cabe decir también que las muertes debidas a la administración medicamentosa de preparados a partir de las plantas cianogénicas siguieron presentes, pues su utilidad médica se mantuvo. Estas intoxicaciones se fueron sucediendo a lo largo de la mayor parte del siglo XIX, en muchas ocasiones a causa de errores en la preparación y dosificación de los remedios que se dispensaban.

También se registraron intoxicaciones medicinales, ocasionadas, ya por error del farmacéutico que equivocaba el cianuro potásico con el clorato potásico, ya por error del médico que confundía recetar el cianuro potásico con el ferrocianuro, si bien estas últimas intoxicaciones fueron extraordinariamente raras [Eulenburg, 1886].

Según Remer, también se produjeron intoxicaciones mortales por el hecho de haberse confundido el farmacéutico y dispensar cianuro de zinc en lugar de ferrocianuro zíncico, ya que se empleaba en ocasiones para ambas sustancias la denominación común de *zincum borussicum* [Husemann, 1877].

3.2. Accidentes en la elaboración del ácido cianhídrico y en su almacenaje

La utilización del ácido cianhídrico como medicamento no era la única causa que provocaba en aquella época accidentes mortales. Los farmacéuticos y químicos encargados de su obtención y que empleaban el ácido para otros fines debían extremar las precauciones pues, en ocasiones, pequeños descuidos habían provocado la muerte del manipulador. Diversos autores citan episodios de este tipo alertando del peligro de dicho ácido [Fabre, 1842; Bouchardat, 1843; Berzelius, 1845; Regnaud, 1852; Tardieu, 1867].

3.3. Intoxicaciones por ácido cianhídrico de etiología accidental por consumo de alimentos en los que el ácido estaba presente

Citaba Dragendorff que en Alemania se habían observado envenenamientos por las almendras amargas, bien directamente, o por alimentos, confituras, etc; en cuya composición entraban en gran cantidad, así como por licores a los que se les comunicaba un sabor particular por medio de dichas almendras amargas (con frecuencia se añadía a los aguardientes de mala calidad esencia o agua destilada de almendras amargas o sustancias que contuvieran amigdalina, como el Kirsch de Basilea, el quetsch, el pérsico y el marrasquino [Dragendorff, 1888].

También Ogier indicaba, en la misma época, que algunos envenenamientos accidentales eran producidos por líquidos que contenían ácido cianhídrico, tales como el laurel-cerezo; la ingestión de cantidades exageradas de Kirsch, sobre todo del de mala calidad que podían originar también intoxicaciones cianhídricas [Ogier, 1899].

3.4. Suicidios por ingestión de ácido cianhídrico

En las primeras décadas del siglo XIX, el suicidio por ingesta de ácido cianhídrico no fue muy frecuente, si lo comparamos con la posterior utilización del cianuro potásico con finalidades suicidas. No obstante, la literatura médica registró algunos episodios singulares de envenenamiento suicida por ácido cianhídrico y sustancias relacionadas [Mertzdorf; Chapuis, 1889; Crisp, 1845; Vibert; Franck, 1869].

3.5. Envenenamientos por cianuro potásico de etiología homicida, suicida y accidental

De entre todos los compuestos salinos formados por el ácido cianhídrico o el cianógeno, el cianuro potásico es el que ofrece, por sí mismo, más interés desde el punto de vista del envenenamiento. Esta sal, que la industria empezó a preparar en grandes cantidades por su utilidad en el dorado y plateado electrolítico y los usos en fotografía, es extremadamente soluble y venenosa. El uso de este cianuro no adquirió importancia hasta que los químicos J. Ruolz y H. Elkington, en 1840, descubrieron el proceso electrolítico del dorado y plateado en solución cianurada

[Ruolz y Elkington, 1840]. A partir de este momento aumentó la producción de cianuro potásico y esto incrementó también la posibilidad de adquirirlo, con lo que las intoxicaciones, con finalidades fundamentalmente suicidas, fueron en aumento.

El manejo irreflexivo de esta sustancia causó gran número de accidentes, muchos de los cuales ocasionaron finalmente la muerte. La propiedad que tiene el cianuro potásico de disolver el cloruro de plata fue también empleada en aquella época para quitar de las placas fotográficas el cloruro de plata no afectado por la acción de la luz. Pero los fotógrafos, que tenían el deplorable hábito de frotarse las manos manchadas con nitrato de plata con una trozo de cianuro potásico húmedo para conseguir hacer desaparecer las manchas negras, estaban expuestos a peligrosos accidentes. Tardieu, en 1867, ya indicaba el peligro de esta práctica [Tardieu, 1867]. Sin embargo, fue Davanne el primero en comunicar el peligro a que se exponían los fotógrafos manejando el cianuro de potasio y citó un caso, de 1862, en que uno de ellos se quiso quitar las manchas de nitrato de plata con un pedazo de cianuro de potasio y se le quedó ente la uña y el pulpejo un fragmento, no tardando en quedar intoxicado [Davanne, 1863; Davanne, 1863 (2)].

En Liverpool, el año 1885, también fue comunicado un caso de suicidio por ingestión de cianuro potásico por parte de un fotógrafo. Probablemente, su fácil disposición hizo que fuera el método de elección para llevarlo a cabo [Shearer, 1886].

Si bien el proceso electrolítico del dorado y plateado en solución cianurada había hecho incrementar la producción de cianuro potásico, la gran demanda de este producto no se produjo hasta que en 1887 J. S. MacArthur y W. Forrest [MacArthur y Forrest, 1887] patentaron el procedimiento que lleva su nombre para la extracción de oro y plata de los minerales, mediante soluciones diluidas de cianuro.

Este método, que aún es utilizado en la actualidad y que genera un grave problema de contaminación en las aguas fluviales cercanas a las minas, fue practicado por primer vez en Karangahake, Nueva Zelanda, en 1889, y luego en Johannesburg, Transvaal, en 1890. El éxito obtenido en estas dos instalaciones dio por resultado la adopción rápida del método en todos los países productores de oro del mundo [M.A.Sud, 1895].

Antes de ser conocido este procedimiento para extraer el oro, la industria de los cianuros era reducidísima. En diez años, la producción europea de cianuro potásico se multiplicó por cien [Thorpe, 1921]. O. Herting indicó en 1902 que las intoxicaciones por cianuro en el proceso de extracción de oro en Transvaal eran frecuentes [Herting, 1902], aunque el principal problema de este aumento de producción de cianuro potásico fue que su disponibilidad por parte de la población en general fue mucho mayor.

El envenenamiento criminal por ácido cianhídrico o por cianuro era, en el siglo pasado, y lo sigue siendo actualmente, relativamente raro. Esto es debido a que el ácido cianhídrico desprende un olor muy intenso y característico que rápidamente levanta sospechas y hace su administración difícil de pasar desapercibida. Además,

el cianuro tiene una reacción alcalina pronunciada y produce sobre las mucosas de los labios y de la boca una acción cáustica manifiesta. De todas formas, hay descritos en la literatura algunos homicidios realizados mediante este procedimiento; como el celebre caso Tropsmann (1869), quien preparó por sí mismo el ácido cianhídrico que posteriormente utilizó para envenenar a Jean Kinck [Roussin, 1870].

Durante el siglo XIX, cuando la disponibilidad de cianuro fue aumentando, se incrementó también el número de envenenamientos, generalmente de etiología accidental o suicida. Tardieu y Roussin, en 1868, protestaban por la gran facilidad con la que se podía acceder al cianuro potásico, de venta en cualquier droguería en grandes cantidades, y sospechaban que la gran mayoría de las intoxicaciones que provocaba no eran descubiertas [Tardieu y Roussin, 1868]. Estas intoxicaciones, si nos tenemos que fiar de las estadísticas de la época, eran más frecuentes en Inglaterra, Austria y Alemania que en Francia.

4. INTOXICACIONES POR ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS EN EL SIGLO XX.

Las intoxicaciones mortales causadas por el ácido cianhídrico y los cianuros se incrementaron enormemente en el siglo XIX si lo comparamos con los siglos anteriores. Nunca en la historia el ácido cianhídrico había matado a tantas personas y de tan diversas formas como durante el siglo pasado. Sin embargo, durante el siglo XX, el número de muertes producidas por el ácido cianhídrico y sus sales es tan enorme en comparación al siglo XIX que, bien puede decirse que, durante este último siglo, el ácido cianhídrico ha provocado, con diferencia, la muerte a más personas que en todos los siglos pasados.

Accidentes similares a los que ocurrían anteriormente, han seguido sucediendo, si bien, la utilización terapéutica del ácido, tal y como fue empleada a lo largo de gran parte del siglo XIX, ha desaparecido prácticamente. No obstante, algunas formas de utilización, en patologías muy concretas, se siguen utilizando y han provocado algunas muertes. La mano del hombre se ha hecho notar en la aplicación y utilización del ácido cianhídrico como insecticida, raticida, etc. Estas aplicaciones han provocado accidentes mortales por mala aplicación o por mala aireación posterior en los lugares tratados. La cámara de gas, utilizada en algunos estados de Norteamérica como procedimiento de ejecución de los condenados a muerte, también ha sido instaurada durante este siglo. Han existido intentos de asesinato y asesinatos consumados que han tenido amplia repercusión por la fama de las víctimas o por el método empleado en el envenenamiento. La publicidad de dichas muertes, siempre acompañada de múltiples referencias sobre las características tóxicas de esta sustancia, ha hecho que el cianuro sea relacionado directamente como veneno potencialmente utilizable para suicidios o envenenamientos. También el número de personajes conocidos que han puesto fin a sus días mediante la ingestión de cianuro es muy elevada. Por sus efectos letales, fue muy empleada, fundamentalmente en el bando aliado, como arma química

durante la primera guerra mundial. Pero la aplicación más terrible del ácido cianhídrico en el siglo XX, por la cual será recordado, fue su empleo, por parte del partido Nazi alemán, para el exterminio de toda una raza. El ácido cianhídrico no fue el único medio utilizado para la denominada "*Solución Final*", incluso se utilizaron otros gases tóxicos en mayor proporción (monóxido de carbono), pero los campos de exterminio, las cámaras de gas y el ácido cianhídrico han quedado íntimamente ligados en la memoria colectiva dentro de una de las páginas más oscuras del pasado reciente.

4.1. Accidentes causados por su uso como raticida e insecticida

Durante este siglo, fundamentalmente en los primeros cincuenta años, el ácido cianhídrico ha sido utilizado como raticida e insecticida y, esta aplicación, ha provocado numerosos accidentes mortales, principalmente entre los propios operarios que se encargaban de las fumigaciones.

La primera utilización del ácido cianhídrico como antiparasitario se produjo a partir del descubrimiento de su poder insecticida, en el año 1886, por parte de D.V. Coquillat, conocimiento que posteriormente aprovechó para combatir la plaga del insecto *Icerga Furchasi*, que devastaba los naranjales de California. Estas primeras aplicaciones llamaron la atención de otros especialistas y de cultivadores y propietarios de naranjales.

La aplicación de ácido cianhídrico con esta finalidad fue extendiéndose al estado de Luisiana en 1903 y después al estado de Virginia [Reid, 1904; Marchadier et Goujon, 1921; Claramunt Furest, 1929] y rápidamente adquirió mucha importancia [Pilkington and Edwards, 1915]. Los árboles frutales se recubrían con tiendas de lona y se sometían a la acción del ácido, desprendido a partir de una mezcla de cianuro sódico y ácido sulfúrico.

La fama de la acción del ácido cianhídrico contra las plagas traspasó el océano para llegar a Europa y ser recogida, en España, por el Cuerpo de Ingenieros agrónomos que destacaron una comisión que practicó experimentos en Málaga, en 1910, con resultados satisfactorios. En España, don Constantino Grima y Talens, comprendió el partido que del procedimiento americano se podía sacar aplicándolo a prácticas de desinsectación agrícola y, conocedor de las pérdidas que a los propietarios del Reino de Valencia acarrearía la plaga de la *Serpeta* y del *Poll-Roig*, que destruía la riqueza naranjera, allá llevó el procedimiento, en 1911, consiguiendo resultados excelentes que le dieron provecho y fama.

Las aplicaciones cianhídricas continuaron con fines agrícolas hasta el año 1914, a pesar de que ya en 1911 McClintock y col. indicaban que la fumigación por HCN era muy eficaz contra toda clase de animales parásitos, desde los insectos a los mamíferos, "*desde ratas a las cucarachas*" [Sollmann, 1949]. En este año (1914) hubo, en Nueva Orleans, una epidemia de peste y los sanitarios de esa ciudad emplearon por vez primera el ácido cianhídrico para desratizar y desinsectar.

También lo usó, en Bombay, con fines sanitarios, en ese mismo año, el coronel médico W. Glen, director del laboratorio de bacteriología de dicha ciudad. A partir de este momento, el ácido cianhídrico fue empleado en la desinsectación y desratización, práctica que se prolongó durante buena parte del siglo XX.

Como principales ventajas, el ácido cianhídrico presentaba las siguientes: no era cáustico, ni inflamable, ni explosivo, no atacaba los metales ni alteraba los colores, penetraba en los tejidos de algodón, lana, seda y el mismo cuero sin presentar problemas en su posterior uso y no fue hasta la aparición de insecticidas menos tóxicos para los humanos que el ácido cianhídrico se dejó de emplear en este cometido.

No obstante, el ácido cianhídrico es mucho más tóxico para el hombre y animales de sangre caliente que para los insectos; por ello, las concentraciones que era necesario alcanzar en la desinsectación por este cuerpo eran muy superiores a la mortal para el hombre.

Consecuencia de ello era el gran peligro que corrían los operadores en el manejo de los aparatos cianhidrizadores, que debían tener muy en cuenta las variaciones de temperatura, pues debido a que la tensión de vapor del HCN varía mucho con ella, si se operaba al principio a baja temperatura, podía quedar condensado o almacenado en rincones o zonas mal ventiladas y, si seguidamente se producía una elevación térmica, se creaba rápidamente una atmósfera con concentración suficiente para ocasionar accidentes mortales. A esta razón fueron debidos muchos casos mortales ocurridos en hoteles, silos, cuevas y barcos que habían sido cianhidrizados [Gil Collado y Ramos Escudero, 1954].

Lo cierto es que desde que se empezó a usar el ácido cianhídrico con fines sanitarios en la destrucción de roedores e insectos, fue necesario afrontar los peligros inherentes a su extremada toxicidad.

4.2. Intento de envenenamiento con cianuro de Rasputín

En una revisión histórica de las muertes ocasionadas por el ácido cianhídrico no se podría pasar por alto el intento de envenenamiento de Rasputín con cianuro. La noche del 16 de diciembre de 1916, el Príncipe Yusepoff y otros conjurados hicieron venir a Rasputín al palacio del primero y trataron de envenenarlo añadiendo cianuro a los pasteles y vino con los que lo obsequiaron. Sorprendentemente, el cianuro no produjo sobre Rasputín ningún efecto. Para seguir con la historia, no puede decirse que esa fuera la noche de suerte de Rasputín, pues Yusepoff, una vez recuperado de su sorpresa inicial, disparó varias veces sobre él y finalmente terminó con su vida [Pérez Argilés, 1943]. Algunos quisieron atribuir a las facultades sobrenaturales del extraño mujick la causa de la ineficacia de un tóxico tan potente. Sin embargo, hay varias razones que pueden explicar esa falta de actividad del cianuro. Una de ellas es que Rasputín podía sufrir de diabetes y que los altos niveles de glucosa en la sangre desactivaran parte del cianuro ingerido de forma que su acción no llegara a manifestarse.

Por otro lado, la inmunidad de Rasputín al cianuro potásico fue explicada por Saint Rat, no porque pareciera una diabetes, como habían pretendido justificar algunos, sino por el hecho de haber sido mezclado el cianuro con dulces y bebidas que contenían azúcares reductores, con tiempo suficiente para que se verificase la reacción de estos con el cianuro, según demostraron sus experiencias. La crema rusa, hecha a base de leche (cuya lactosa es un azúcar reductor) y limón (que con su acidez pudo hidrolizar una porción de la sacarosa que llevaba el pastel, aumentando así la proporción de azúcares reductores) y la glucosa contenida en el vino, favorecida en su acción por la presencia de alcohol (según demostraron igualmente las experiencias de Saint Rat), dio lugar a la formación del ácido glucoheptónico y la desaparición del cianuro [Pérez Argilés, 1943].

Otra posible causa es que sufriera de aclorhidria o gastritis alcohólica crónica y que esa fuera la razón por la cual el cianuro ingerido no fuera transformado en ácido cianhídrico en el estómago y su absorción posterior se retrasara de forma considerable.

Finalmente, una razón que juntamente con la de los azúcares reductores presentes en los pasteles y los vinos pudo hacer que el cianuro administrado careciera de los efectos esperados es que en aquellos tiempos el cianuro que se comercializaba contenía una alta proporción de carbonato potásico [Eulenburg, 1886]. En efecto, es sabido que el cianuro potásico expuesto al aire se apodera de la humedad, y el ácido carbónico anhidro de la atmósfera deja en libertad al HCN, transformándose poco a poco en carbonato potásico. El cianuro potásico antiguo del comercio, contenía mucho carbonato potásico, tanto que muchas veces el verdadero cianuro potásico no constituía más que la mitad o menos aún del preparado. Esta inestabilidad del preparado hacía que, en la práctica, no se produjeran intoxicaciones mortales con cantidades de cianuro potásico mucho mayores que las que corresponderían a la cantidad de HCN que, a expensas de ellas, debiera formarse.

4.3. Utilización del ácido cianhídrico como arma química

El ácido cianhídrico fue utilizado como gas tóxico de combate de forma cuantitativamente importante durante la primera guerra mundial. Los franceses hicieron mucho uso de las granadas de ácido cianhídrico en la Gran Guerra y proveyeron también de ellas a la artillería de sus aliados. Les estuvo reservado, por tanto, introducir como elemento químico de combate un veneno sumamente activo, conocido desde el punto de vista farmacológico, y este hecho no varía en nada por la circunstancia de que dicho veneno resultara poco eficaz en general como arma de guerra pues, aunque fue muy empleado, apenas causó bajas en la contienda, debido a su gran volatilidad que impidió que hubiera la concentración tóxica necesaria para causar muertes en el enemigo.

Todos los esfuerzos que realizaron los franceses para lograr un éxito con el ácido cianhídrico, en el que tenían centradas grandes esperanzas por la gran toxicidad de este cuerpo y por sus efectos fulminantes, resultaron fallidos. Vista la gran volatilidad de este compuesto, fabricaron diversas mezclas, empleando para ello tricloruro de arsénico, tetracloruro de cinc, etc. Pero los resultados no respondieron a las esperanzas depositadas. El primer bombardeo con vicennite tuvo lugar el día 1 de julio de 1916 en la batalla de Somme [Blas, 1940]. Los alemanes, a quienes el servicio de espionaje había advertido lo que se proyectaba, esperaban con terror el ataque y, cuando éste se produjo, vieron con sorpresa que el ácido cianhídrico no producía efectos nocivos. Los franceses, que lo ignoraban, siguieron usándolo sin resultados.

El empleo del ácido cianhídrico como gas de combate presentó grandes problemas, algunos de ellos de muy difícil solución. Uno de ellos era el de su conservación. Su solución acuosa se polimerizaba por la acción del tiempo, dando un compuesto sólido, no tóxico. Por ello, los proyectiles cargados con este agente debían ser rápidamente utilizados so pena de que resultaran totalmente inofensivos. Esta polimerización, y con ello la pérdida de su valor agresivo, se retardaba en presencia de ácidos, halogenuros metaloídicos, etc. A esto se debe que los franceses emplearan con el nombre de vicennite una mezcla de 50% de HCN, 30% de tricloruro de arsénico, 15% de tetracloruro de estaño y 5% de cloroformo; mezcla tóxica y además fumógena (al producir la hidrólisis del tricloruro de arsénico una nube blanca, visible en el momento de la explosión), no alterable por el tiempo, capaz de aumentar la densidad de la mezcla gaseosa contrarrestando la tendencia a elevarse en el aire del ácido cianhídrico gaseoso y con ello útil para la carga de granadas. También utilizaron la misma mezcla, sin el cloruro de estaño, llamándola en este caso *manganite*.

Como medidas de protección se utilizaban máscaras provistas de filtro de carbón que fijaba el gas, y una sal de níquel que lo neutralizaba.

Durante la guerra, Francia preparó 4.160 toneladas, únicamente de Vicennite [Dautrebande, 1933; Guerra Calero y Ferrer Bravo, 1935; Marrs, 1996]. El cianhídrico era muy peligroso de fabricar, pudiendo asegurarse que produjo más bajas entre los obreros encargados de fabricarlo y manipularlo que entre las tropas alemanas a las cuales iba destinado [Izquierdo Croselles y Ripoll, 1931].

El ácido cianhídrico se ha podido comprobar que ha sido utilizado, con posterioridad a la primera guerra mundial, en diferentes contiendas. Así se ha empleado en la guerra de Irak contra Irán y en la guerra de Angola [Repetto, 1991].

4.4. Utilización como método de ejecución de penas de muerte

El uso del ácido cianhídrico como forma de ejecución de la pena capital tiene sus antecedentes en el antiguo Egipto, como ya se ha comentado anteriormente en este mismo capítulo. En 1764 se cita también la utilización, en Suriman, de un

destilado de mandioca amarga, rico en ácido cianhídrico, para ajusticiar a un esclavo condenado a muerte por envenenador [Henry y Boutron-Charlard, 1836].

En el siglo XX, el ácido cianhídrico ha provocado un elevado número de muertes bajo una forma legal, ya que, por su extremada toxicidad y rapidez en la acción, ha sido el gas utilizado en las cámaras de gas, uno de los métodos de ejecución de las penas de muerte en los Estados Unidos. La denominada *gas chamber*, si bien en algunos periodos fue defendida como una forma más humana de ejecución, en la actualidad ha sido prácticamente reemplazada por la inyección letal.

La instauración de la cámara de gas en los Estados Unidos fue debida a una serie de experiencias negativas con la electrocución (introducida como método de ejecución en USA en 1888, en el estado de New York [U.S.A D.P.,1987]), en la primera década de este siglo XX, que generaron una corriente de opinión opuesta a esta forma de ajusticiamiento, ya que estimaban que la silla eléctrica era una técnica de tortura que producía intensísimos sufrimientos en el condenado, perceptibles en los brutales estremecimientos del cuerpo cuando recibía la descarga.

La complicación y premiosidad de los preparativos y la relativa duración del suplicio (de dos a cuatro minutos) movieron a las autoridades de Nevada a volver al uso del cianuro de hidrógeno como agente utilizado para provocar la muerte y, en 1924, se utilizó por vez primera la cámara de gas como un género de muerte más humano y suave que la silla eléctrica y que la horca. Así, el 8 de febrero de 1924, Gee Jong, nacido en China, fue la primera persona ejecutada legalmente mediante la aspiración hasta la muerte de ácido cianhídrico [Adam Bedau, 1964]. Esta forma de ejecución llegó a ser practicada en 12 Estados.

La cámara de gas fue inventada por D.A. Turner, un oficial del cuerpo médico de la Armada de los EE.UU, después de la primera guerra mundial. Desde 1930 hasta 1998, 963 personas han sido ajusticiadas en Estados Unidos en la cámara de gas.

El procedimiento que se sigue en una ejecución en la cámara de gas es el siguiente: bajo el asiento en que el reo es inmovilizado se halla dispuesto un recipiente lleno de ácido sulfúrico sobre el que, en el momento de la ejecución, caen unas ampollas de cianuro potásico; el ácido cianhídrico resultante, que el condenado inhala, produce la muerte en el plazo de ocho a diez minutos.

Durante los últimos años, desde que la pena de muerte se reinstauró en los Estados Unidos en la década de los setenta, muchas voces se han dejado oír en contra de esta forma de ejecución. Tanto es así, que durante los últimos años (1977-1997) de las 432 penas de muerte ejecutadas, únicamente en nueve casos se ha aplicado el método de la cámara de gas [“Executions in the USA 1976-1997”, 1998].

La cámara de gas ha sido reemplazada por la inyección letal en la mayoría de estados y ninguno de los cuatro estados que mantienen la cámara de gas como

método de ejecución de los condenados a muerte, la tiene hoy como único sistema de ejecución ya que permiten elegir entre ésta o la inyección letal.

4.5. Utilización del ácido cianhídrico en el holocausto judío

Así como el ácido cianhídrico fue utilizado contra los soldados de las trincheras durante la primera gran guerra, durante la segunda guerra mundial fue uno de los medios (el que más rechazo en la opinión pública mundial provocó sin duda alguna) con el que se intentó exterminar a toda una raza.

Hacia el final de la guerra, el mundo iba a conocer, horrorizado, la exterminación sistemática de más de seis millones de hombres, mujeres y niños, muchos de ellos mediante la utilización de gases letales. Inicialmente se valieron del monóxido de carbono, empleando camiones diseñados especialmente para este cometido, cerrados, y en los que el gas de escape se dirigía hacia la caja; y luego mediante el "Ziclón B", producto que liberaba el ácido cianhídrico en las tristemente célebres "cámaras de gas".

Fue durante el año 1939 que Himmler se empezó a interesar por las técnicas de muerte por gas. En Poznan, el 27 de septiembre de 1939, se puso en marcha la primera cámara de gas construida por los nazis en Polonia, en la que se utilizó el monóxido de carbono, siendo las primeras víctimas enfermos mentales. Sin embargo, el exterminio de la población judía perpetrada por los nazis, inicialmente, se realizó por métodos más tradicionales. Parece, sin embargo, que una fecha clave fue el 15 de agosto de 1941, cuando Himmler asistió, en Minsk, al fusilamiento de varios judíos, quedando profundamente afectado por lo que presenció. Hizo saber a Hitler su inquietud sobre el traumatismo de los asesinos confrontados individualmente a sus víctimas. Algunos historiadores sospechan que es muy posible que fuera entonces cuando le presentó un proyecto concreto que facilitaría el anonimato de la matanza de los demás judíos europeos y permitiría la destrucción de poblaciones enteras de una forma más racional. El 28 de agosto, Eichman habló de la solución final "*ahora en preparación*". El tres de septiembre prisioneros soviéticos y enfermos mentales recibieron en Auschwitz las primeras gasificaciones por ácido cianhídrico, liberado a partir del producto Ziclón B [Yves, 1995].

Dicho producto fue ideado por el alemán de origen judío Fritz Haber. Finalizada la Gran Guerra, Haber fue nombrado comisario nacional para la lucha contra los insectos y fundó una sociedad dedicada a este objetivo. La sociedad desarrolló el Ziclón B, una preparación que, en forma de polvo, contenía ácido cianhídrico, un producto altamente tóxico, y un compuesto no tóxico, irritante, perfumado y volátil. Durante la segunda guerra mundial, el plaguicida preparado por el instituto de Haber fue convertido por los nazis en instrumento del Holocausto y entre las innumerables víctimas que provocó dicho producto perecieron algunos amigos y parientes del propio Haber [Perutz, 1997].

No todos los campos de exterminio utilizaron para el asesinato por gaseamiento el ácido cianhídrico. Los tristemente famosos campos de exterminio de Belzec, Sobibor y Treblinka utilizaron como gas tóxico el monóxido de carbono.

Sin embargo, los campos de Auschwitz y de Birkenau (Auschwitz II), en los que se empleó el ácido cianhídrico, se convirtieron, para toda la humanidad, en el paradigma de la barbarie nazi. Auschwitz, cerca de Cracovia, un complejo industrial, campo mixto de trabajo y exterminio, fue equipado en septiembre de 1941.

El campo de Birkenau funcionó desde febrero o marzo de 1942 (la fecha de inicio de la actividad de este campo aun es objeto de polémica), hasta noviembre de 1944. En estos dos únicos campos, al menos 1.000.000 de personas fueron gaseadas por medio del Ziclon B, aunque otras fuentes citan un número más elevado (1.600.000) [Vidal, 1995]. En otro campo mixto, Maidanek, cerca de Lublin, fueron gaseadas, desde el septiembre de 1942 hasta noviembre de 1943, 500.000 personas, primero con monóxido de carbono, después con Ziclon B [Yves, 1995].

Otros campos de concentración (no de exterminio), equipados con pequeñas cámaras de gas en las que se utilizaba como sustancia tóxica el ácido cianhídrico o Ziclon B, fueron los campos de Stutthof, Ravensbruck, Sachsenhausen, Neuengamme, Natzweiler, Mauthausen y Gusen, todos ellos situados en territorio alemán. En estos últimos, la cifra de personas gaseadas es desconocida, pero se estima en algunas decenas de millares.

El procedimiento para el gaseamiento fue similar al de los campos de Belzec, Sobibor y Treblinka, aunque previamente había una selección para aprovechar a los más fuertes en los trabajos que se realizaban en el campo. Los restantes eran conducidos a las cámaras de gas, camufladas como duchas.

La elección del ácido cianhídrico en sustitución del monóxido de carbono, utilizado ya en otros campos, parece que fue a iniciativa del propio Rudolf Höss, comandante del campo de Auschwitz. Éste, tras visitar Treblinka, llegó a la conclusión de que el monóxido de carbono no era suficientemente adecuado y finalmente encontró un gas para sustituirlo, el ácido cianhídrico, que fue elegido porque presentaba varias ventajas [Pleta, 1997]: El Ziklon B era un producto de bajo coste, capaz de producir la muerte en un lapso de tiempo muy breve, no provocaba vómitos, resultando por ello bastante limpio como agente tóxico, y era susceptible de ser aplicado fácilmente a un elevado número de personas.

Al final de la segunda guerra mundial, algunos de los líderes más importantes del partido nazi pusieron fin a sus vidas mediante el empleo del ácido cianhídrico. Entre estos se encuentran los nombres de Erwin Rommel, Josef Goebbels, Herman Goering y Heinrich Himmler. Otros nazis no tan conocidos terminaron con sus vidas de la misma forma, y es sabido que la mayoría de ellos disponían de una pequeña cantidad de cianuro por si eran apresados, a fin de poder quitarse la vida rápidamente.

4.6. Suicidios por cianuro en el siglo XX

Durante el siglo XX, el número de suicidios por cianuro es mucho más elevado que durante el siglo XIX. El suicidio por cianuro se ha convertido en un clásico y en los laboratorios forenses siguen contabilizándose muertes de este tipo.

Para llegar a conocer la frecuencia del uso del cianuro en los suicidios, una aproximación es observar estudios estadísticos que muestran su incidencia en diferentes países y diferentes épocas. Sin embargo, estos resultados sólo son indicativos. Esto es debido a que en muchos casos nunca llega a sospecharse la intervención del cianuro, por lo que éste no llega a investigarse y no acaba engrosando las diferentes estadísticas de los países que las realizan.

El cianuro como sustancia suicida presenta la ventaja de ser un veneno fácil de llevar, debido a que puede ser efectivo en pequeñas cantidades (son suficientes 50 mg de ácido cianhídrico o 325 mg de cianuro potásico).

A lo largo del siglo XX, el cianuro no ha sido un tóxico cuya utilización como método de suicidio haya estado limitada geográficamente, si bien en países subdesarrollados la dificultad de obtención haya hecho más difícil su utilización.

En tiempos de paz, descartando así su utilización por los nazis, el ácido cianhídrico y los cianuros han sido empleados en múltiples ocasiones para atentar contra la vida, principalmente como medio de suicidio. La proporción de homicidios respecto a la de suicidios mediante este agente es muy favorable a estos últimos. En una revisión realizada por la Asociación Médico-Legal de Japón, se determinó que de las 245 muertes ocasionadas por el cianuro, el 85,7% se trataron de suicidios, el 7,4% fueron homicidios, el 2% accidentes y el 4,9% restante no se pudo determinar la etiología [Matsukura and Fukui, 1968]. En EEUU se registraron, en 1909, 135 muertes por ácido cianhídrico y cianuro, 120 de los cuales fueron suicidios y 15 accidentes. 30 muertes ocurrieron en St. Louis entre los años 1910 y 1914, 28 suicidios y 2 accidentales. En 1925, en la ciudad de Nueva York, hubo 18 suicidios y 4 accidentes, mientras en 1926 fueron 14 suicidios y un accidente.

Ciertamente, el conocimiento general por parte de la población de los efectos fulminantes del cianuro lo hicieron un candidato apropiado para ser utilizado en los suicidios.

Así por ejemplo, en Argentina, a raíz del asesinato del Dr. Carlos Ray, en 1926, y de la posterior publicación del peritaje del Dr. Pando, una verdadera epidemia de suicidios por cianuro se desató en el país, motivado por el sensacionalismo de la prensa. Se observó que de 0% tentativas de suicidios por cianuro respecto al total de tentativas de suicidios en el año 1925 se pasó al 11,56% (91 suicidios) en el año 1926; y al 29,70% (252 suicidios) en el año 1927; siendo finalmente del 35,73% (88 suicidios) únicamente durante el primer trimestre de 1928.

Durante estos mismos años, en un artículo publicado en Archivos da Sociedade de Medicina Legal e Criminología de San Paulo, el Dr. Edgard de Cerqueira Falcao, observaba el enorme predominio de los suicidios por cianuro de potasio en la ciudad de Bahía, acusando también directamente al periodismo de dar publicidad escandalosa de esta forma tan efectiva de suicidio [Buzzo, 1932].

En Estados Unidos, contabilizando sólo 23 Estados, el número de muertes por intoxicación cianhídrica durante los años 1926-1948 deja patente también la elevada proporción de suicidios frente a muertes accidentales. Lo mismo sucede al observar las muertes por cianuro en la ciudad de New York durante los años 1918-1949 [Chen y Rose, 1952].

El envenenamiento por cianuro es menos frecuente ahora que en el pasado. Hace unos 70 años, era la mayor causa de intoxicación química, especialmente en Europa [Gosselin y col., 1976]. En la actualidad, el número de suicidios por cianuro ha disminuido de forma considerable, principalmente debido a su menor disponibilidad por parte de la población en general, por lo cual, son ahora aquellos profesionales que pueden disponer de cianuro con facilidad los que en mayor medida lo utilizan en el caso de querer quitarse la vida.

El hecho de que fuera utilizado con fines suicidas por profesionales que tenían fácil acceso a dicha sustancia se puso de manifiesto en una revisión de los certificados de defunción de 3.637 miembros de la *American Chemical Society* fallecidos entre 1948 y 1967. Inicialmente se obtuvo que la causa de 119 de las muertes era por suicidio. De estas muertes, el 29% fue mediante la utilización de cianuro, un 21% mediante drogas y otras sustancias químicas, 23% mediante armas de fuego y el 27% restante mediante otros procedimientos [Li, 1969]. En un estudio posterior, que comprendía un mayor margen de tiempo estudiado, se examinó la causa de la muerte de 347 mujeres, todas ellas pertenecientes a la *American Chemical Society*, fallecidas entre 1925 y 1979. El número de suicidios fue de 36, siendo el método más empleado la ingesta de cianuro (39%) [Walrath y col., 1985].

De acuerdo con los datos de 1989-1991 de la American Association of Poison Control Center, de 30 a 33 muertes fueron atribuidas a la ingestión suicida de cianuro. En estos suicidios estaban implicados farmacéuticos, químicos o técnicos del laboratorio en cuyo lugar de trabajo se empleaban sales de cianuro frecuentemente como reactivos [Goldfrank, 1994]. Sin embargo, en la población general la utilización del cianuro en los suicidios fue disminuyendo. En la ciudad de Pittsburgh, en los años comprendidos entre 1970 y 1975, 6 fueron las muertes por suicidio en las que se empleó el ácido cianhídrico, sobre un total de 700 suicidios [Winck y col., 1978]. En Escocia en número de muertes por cianuro durante los años 1984-1988 fue de once sobre un total de 761 intoxicaciones por sustancias sólidas o líquidas. De ellas 10 fueron suicidios y una sola fue accidental [Fernando y Busuttill, 1991]. Durante los mismos años (1984-1988) en Inglaterra y Gales se produjeron 67 muertes por cianuro, de los cuales, 47 fueron suicidios, 5 fueron

accidentales y 15 no pudo determinarse su etiología. Todo ello sobre un total de 5.263 intoxicaciones por sustancias sólidas o líquidas [Fernando y Busutil, 1991].

4.6.1. Suicidio colectivo en Jonestown

El suicidio colectivo de mayores proporciones de este siglo ocurrió en Jonestown, Guyana, el 18 de Noviembre de 1978, donde se quitaron la vida mas de 900 personas, miembros todos ellos de una secta estadounidense denominada "*Templo del Pueblo*", liderada por un tal Jim Jones, que fue el inductor del suicidio y donde el cianuro, mezclado con bebidas, fue el método utilizado para llevarlo a cabo. En los posteriores estudios post-mortem realizados se detectó la presencia de cianuro en la mayoría de ellos y sólo en algunos se encontraron lesiones traumáticas que por si solas justificaran la causa de la muerte. Así el Dr. Leslie Mootoo, el forense patólogo que examinó los cuerpos en el lugar donde fueron encontrados, aspiró el contenido gástrico de 65 de los cuerpos y en todos ellos detectó la presencia de cianuro [Mootoo, 1979].

4.7. Homicidios por cianuro en el siglo XX

Los homicidios mediante el empleo de cianuro, por las razones expuestas anteriormente en este mismo capítulo, no son frecuentes. Sin embargo, a lo largo de este siglo se han producido homicidios con cianuro. Algunos de estos, por su excepcionalidad, son dignos de ser comentados.

Josch cita el caso de un sacerdote que murió envenenado porque su asesino le adicionó cianuro potásico en el vino de Misa [Pérez Argilés, 1943].

En 1922, en Leipzig, 2 hombres realizaron un intento de asesinato llenando unas jeringas de vidrio con gas cianógeno, las guardaron en sus bolsillos y expulsaron el gas contenido en la jeringa en la cara de la víctima. La víctima sufrió la acción del gas pero la intoxicación no fue mortal y pudo recobrase del atentado [Ballantyne y Marrs, 1987].

En Japón, el día 26 de enero de 1948, un hombre, haciéndose pasar por inspector de sanidad, "vacunó" a todos los empleados de una agencia bancaria contra, según el propio individuo decía, la disentería amebiana, que era entonces endémica en la zona. Dicha vacuna, introducida en las tazas de té, fue ingerida por los empleados después de ser advertidos, por el supuesto inspector, de que quizás notarían una ligera irritación en la garganta. Sólo 4 personas lograron sobrevivir al envenenamiento por cianuro (la supuesta vacuna) y el "inspector" se apoderó de una importante suma de dinero de las cajas de seguridad de la agencia [Pleta, 1997; Villeneuve, 1960].

Algunos exmiembros de la KGB explicaron en los medios de comunicación que uno de los procedimientos mas utilizados por sus agentes para eliminar a "personas molestas" fuera de su país era mediante la utilización de cianuro. En

esta labor destacaba de entre todos Bogdan Nikolayevich Stachinski, agente del MVD, predecesora de la KGB, que era especialista en los “asesinatos a domicilio”. Entre las personas que ejecutó se encuentran Lev Rebet y a Stephen Bandera, célebres líderes nacionalistas ucranianos, asesinados por Stachinski en octubre de 1957 en Munich. Para ello se sirvió de una pistola de spray que disparaba un chorro de ácido cianhídrico procedente de una ampolla de cianuro, que se rompía, provocando de forma rápida la muerte [Petit, 1996].

En la literatura hay descritas más formas inusuales de administrar cianuro con finalidades homicidas. En la mayoría de los casos el asesino trata de disimular las circunstancias con el fin de aparentar un suicidio, ya sea con fármacos para dormir, o suministrando el cianuro cuando la víctima está anestesiada con cloroformo e incluso está descrito un homicidio mediante la introducción de una compresa empapada de cianuro en la vagina [Drasch y col., 1982].

4.7.1. Envenenamientos por adulteración de especialidades farmacéuticas con cianuro

Este tipo de envenenamiento homicida con cianuro se ha producido en alguna ocasión y es preocupante debido a la fácil disponibilidad del cianuro en la industria y también por la coincidencia de que 200-300 mg es la dosis fatal de sal de cianuro en adultos, que es la misma cantidad que hay en la típica cápsula para medicamentos. Además, al ser el cianuro un anión inorgánico, no es probable su detección en un análisis toxicológico de rutina de drogas. Debido a esto último, una adulteración de este tipo difícilmente será advertida en un control rutinario en la propia industria productora y tampoco será fácil identificar la causa, en un primer momento, en las unidades de urgencias hospitalarias, debido a que en la actualidad el cianuro está involucrado en un relativamente pequeño número de muertes y el análisis de cianuro no suele incluirse en los tests de screening de rutina de los laboratorios clínicos hospitalarios.

En 1982 tuvo lugar el incidente más conocido, en Chicago, donde 7 personas murieron, a finales del mes de septiembre, tras ingerir cápsulas de Tylenol, cuyo contenido había sido substituido por cianuro [Logan, 1993; Dunea, 1983].

Otros casos similares tuvieron lugar en febrero de 1986, cuando una mujer en Nueva York murió tras ingerir una cápsula de Tylenol que se creyó contenía cianuro. Tres días después, se encontró un segundo frasco de Tylenol conteniendo cianuro en un supermercado cercano. Ello provocó que más de 200.000 frascos de Tylenol fueron retirados y analizados. A la vista de este segundo episodio en el que se veía implicado el Tylenol, sus fabricantes decidieron el cambio de las cápsulas por comprimidos sólidos como forma de presentación [Logan, 1993].

Sobre este tipo de homicidios por cianuro también existe un precedente histórico. Ocurrió en Austria, poco antes de la primera guerra mundial. En 1909, un gran número de oficiales del ejército imperial recibieron muestras de unas cápsulas, que resultó que contenían cianuro, a través del correo. Se indicaba que estas cápsulas

restauraban la virilidad. El primer oficial que recibió las cápsulas, tomó una y falleció. Se acusó finalmente a un oficial del ejército de asesinato y de intento de asesinato de otros oficiales. El motivo pareció que fue un intento de promoción [Ballantyne y Marrs, 1987].

Otro caso de adulteración de medicamentos con cianuro ocurrió en Washington en 1986. Ese año, dos personas murieron después de ingerir cápsulas de exedrina, cuyo contenido había sido sustituido por cianuro.

En Marzo de 1991, cuatro envenenamientos por cianuro fueron identificados en el estado de Washington cuya causa fue el consumo de cápsulas de sudafed 12 horas contra resfriados falsificadas con cianuro [Logan y col., 1993; Brahams, 1991].

4.7.2. La Eutanasia. Empleo de cianuro

En ocasiones el cianuro ha sido empleado, con el consentimiento de la víctima, por algún allegado o amigo de ésta con el fin de evitar la prolongación de una vida que ya no se deseaba continuar. El objetivo de la eutanasia es proporcionar una muerte sin dolor y el conocimiento de la rapidez con la que el cianuro actúa es lo que lo hace atractivo como sustancia a utilizar para esta finalidad, aunque la mayoría de la gente desconoce que, si bien la muerte es rápida, va acompañada de unos minutos de agonía y dolor que no pueden ser evitados.

4.8. Intoxicaciones mortales por cianuro en los incendios

Es conocido de antiguo que productos naturales como la lana y la seda desprenden ácido cianhídrico bajo la acción del fuego. Probablemente esto haya sido la causa de alguna muerte en el pasado, pero en la actualidad, materiales como el poliuretano, el naylon y el poliacrilonitrilo, muy utilizados en el mobiliario plástico moderno, generan un potencial peligro al provocar un gran desprendimiento de ácido cianhídrico por combustión. Por esta razón, durante la segunda mitad del siglo XX, en las muertes producidas en los incendios de locales y espacios cerrados, un factor a tener en cuenta respecto a la causa de la muerte, en aquellos casos en que la muerte no ha sido debida a la acción directa del fuego, es la inhalación de los gases liberados durante dicho incendio y que son fundamentalmente el monóxido de carbono y el ácido cianhídrico [Symington y col., 1978; Clark y col., 1981; Garnier y col., 1981; Landdrock y col., 1988; Norris and Ballantyne, 1994].

4.9. Intoxicaciones por la administración de medicamentos en los que el ácido cianhídrico o sus sales formaban parte de su composición

4.9.1. Intoxicaciones y muertes por Laetrilo

En el siglo XX, la utilización generalizada del ácido cianhídrico o sus sales con finalidades terapéuticas prácticamente ha desaparecido. Sin embargo, se ha

descrito que el uso de la amigdalina, "laetrilo", como agente terapéutico alternativo en el tratamiento del cáncer ha provocado algunos fallecimientos por intoxicación cianhídrica. En algunos casos estas intoxicaciones han sido debidas a la sobredosificación, al modificar la vía de administración y tomar por vía oral la cantidad aconsejada por vía parenteral [Sadoff, Fuchs y Hollander, 1978]. En otros casos la muerte se ha producido por una ingesta accidental [Humbert y col., 1977]. Se han descrito intoxicaciones suicidas en las cuales el laetrilo preparado para ser administrado por vía parenteral ha sido ingerido con finalidades autolíticas, aunque en ocasiones no se ha producido la muerte debido al rápido tratamiento con antidotos específicos para el cianuro [Moss y col., 1981]. El propio tratamiento con laetrilo, muy agresivo y tóxico, ha provocado graves intoxicaciones que si no han terminado con el resultado de la muerte del paciente es únicamente debido, como ya se ha indicado, a que en la actualidad se dispone de tratamientos específicos contra este tipo de intoxicaciones.

4.9.2. Intoxicaciones y muertes por nitroprusiato sódico

A lo largo del siglo XX, el nitroprusiato sódico ha producido algunas muertes. En algunos casos por su utilización como medio para suicidarse, en otras ocasiones debido a su empleo terapéutico. En todos los casos, la muerte se ha producido por una intoxicación cianhídrica.

A pesar de que si se utiliza de forma controlada, la perfusión de nitroprusiato no debe provocar peligro de intoxicación por cianuro [Bogusz y col., 1979; Vesey and Cole, 1985], están descritos casos mortales como consecuencia de la utilización terapéutica del nitroprusiato de sodio [Merrifield y Blundell, 1974; Jack, 1974]. Normalmente, los accidentes se producen durante las operaciones quirúrgicas y son debidas a un aumento de la dosificación al no obtenerse la hipotensión esperada con las dosis normalmente empleadas [Conso y col., 1978]. Otra posible causa que ha sido atribuida a los accidentes mortales durante las intervenciones quirúrgicas donde se utiliza el nitroprusiato sódico es un posible defecto en el metabolismo del cianuro. En una muerte ocurrida en 1974, durante una intervención en la que se estaba administrando, mediante perfusión, nitroprusiato sódico a un joven de 14 años, este falleció. La concentración de cianuro, encontrada en la sangre obtenida de la autopsia, era de 5 mg/l, no detectándose la presencia de tiocianato. Esto indicaba que la causa de la muerte podría ser debida a una intoxicación por cianuro debida a un anormal metabolismo del mismo [Davies y col., 1975].

4.10.- Otras vías de intoxicación por cianuro

4.10.1. Acetonitrilo

El acetonitrilo (CH_3CN) es un compuesto químico que una vez absorbido por el organismo es metabolizado por la acción de una catalasa liberando cianuro. Varias muertes han sido descritas en la literatura médica como consecuencia de la

inhalación de acetonitrilo en instalaciones industriales [Ambdur, 1959; Dequidt y col., 1974]. También están descritas algunas muertes por intoxicación cianhídrica debidas a la ingestión de acetonitrilo [Swanson y Krasselt, 1994]. Se ha comunicado también, en Salt Lake City, la muerte por intoxicación cianhídrica de un niño de 16 meses de edad, por la ingestión de un producto cosmético "Super Nail Off" utilizado para eliminar el esmalte de las uñas y que contenía de un 98 a un 100% de acetonitrilo, dando en los análisis post-mortem de la sangre una concentración de 3,1 mg/l. Otro niño de dos años sufrió una intoxicación cianhídrica de las mismas características, ocasionada por la ingestión del mismo producto cosmético, pero felizmente respondió al tratamiento antidótico y pudo recuperarse totalmente de dicha intoxicación [Martin Caravati y Litovitz, 1988].

4.10.2. Intoxicaciones laborales

Los trabajadores de las industrias químicas que utilizan derivados cianurados tienen un peligro potencial de sufrir alguna intoxicación por cianuro o ácido cianhídrico. Sin embargo, a pesar de su extensa utilización, cabe decir que las intoxicaciones mortales producidas en estas circunstancias son muy excepcionales, debidas a las grandes precauciones que se toman durante su empleo. Sólo graves errores podrían causar una intoxicación. No obstante, estos pueden producirse, de hecho están descritos en múltiples revistas científicas, aunque en muchos casos no son accidentes mortales, debido fundamentalmente a dichas medidas de protección y a los actuales tratamientos antidóticos de los que se disponen para combatir las intoxicaciones por cianuro.

III- DESCUBRIMIENTO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO.

1. DESCUBRIMIENTO DEL AZUL DE PRUSIA

A principios del siglo XVIII se produjo el descubrimiento de un compuesto, de un azul sorprendente y muy hermoso (*Ferrocianuro férrico - Azul de Prusia*), que tendrá una importancia trascendental en el posterior descubrimiento del ácido cianhídrico. Este compuesto fue dado a conocer en 1710, atribuyéndose su descubrimiento tanto a Diesback como a Dippel [Macquer, 1778; De Morveau, Maret y Duarte, 1789].

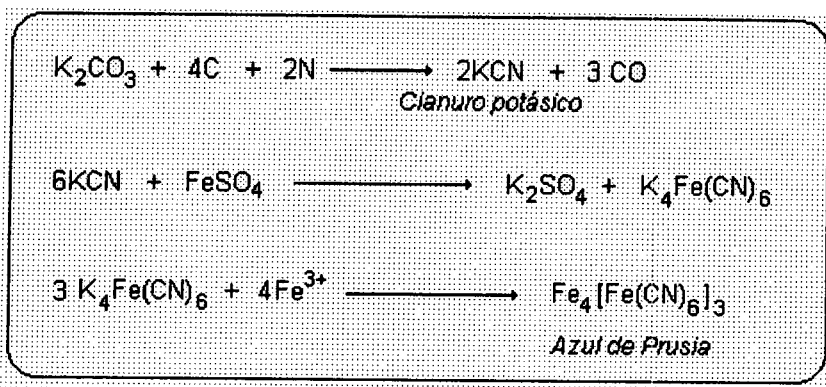
Diesbach era un fabricante de colores de Berlín del que no se conoce apenas nada de su vida. De Johann Dippel, en cambio, se sabe que fue un alquimista alemán nacido en el castillo de Frankenstein en 1673 y muerto en el de Wittgenstein el 1734. Fue uno de los últimos representantes de la alquimia en este siglo, mezclando el estudio de la teología junto con la búsqueda de la panacea universal mediante el uso del laboratorio alquímico. [Atienza, 1995].

Como suele darse en muchas ocasiones en este tipo de hallazgos, el descubrimiento del Azul de Prusia fue, al parecer, debido al azar. Stahl, en sus *Trois cents experiences*, n° 231, describe como fue el descubrimiento de este compuesto azulado:

“Diesback, que hacia la laca de Florencia con cochinilla, de l'alun (sulfato de alumina), y un poco de vitriolo de mars (sulfato de hierro), precipitando ordinariamente la decocion de estas sustancias con álcali fijo de tartre (carbonato potasico), al faltarle un día dicho álcali, se dirigió al laboratorio de Dippel y se lo solicitó”. “Dippel, que destilaba su famoso aceite animal sobre una sal de tartre, le suministró una cantidad de esta sal sobre la cual había destilado muchas veces su aceite animal, desembarazándose de esta forma de dicha sal. Diesback al utilizar el álcali de Dippel obtuvo en lugar del precipitado rojo que esperaba, un precipitado de un bello color azul. Comunicó rápidamente este fenómeno a Dippel, el cual reconoció que la causa de la aparición del precipitado azul había sido debida a la naturaleza de su álcali y se entrenó en la producción del mismo efecto, consiguiendo obtenerlo de una forma mucho más sencilla [Baumé, 1774; Macquer, 1778; De Morveau, Maret y Duarte, 1789; Chaptal, 1794].

En el proceso de su descubrimiento, se encuentra implicado, aunque aun se tardó unos 70 años en saberlo, el ácido cianhídrico, ya que el azul de Prusia (primer compuesto cianico sintetizado de la historia), no es más que una combinación entre sales de hierro y dicho ácido. La reacción principal que tiene lugar en el proceso es la siguiente: El cianuro potásico, que existe como principal componente en la masa fundida, se forma por la acción del carbonato potásico sobre el carbón nitrogenado. De manera que en lugar de carbonato potásico, lo que libró Dippel a Diesback fue

cianuro potásico y éste reaccionó con el sulfato ferroso, formando el ferrocianuro potásico, el cual a su vez en presencia de la sal férrica producida por oxidación acabó precipitando el ferrocianuro férrico o azul de Prusia.



Desde el descubrimiento del azul de Prusia hasta que se produjo el del ácido cianhídrico diversos químicos estudiaron la naturaleza de este compuesto coloreado en azul. Trabajaron y observaron el proceso de su obtención, realizaron múltiples hipótesis y, en resumen, todos ellos, sin saberlo, manejaron el ácido cianhídrico aunque ninguno de ellos fue capaz de caracterizarlo. Quien más cerca estuvo de ello fue Pierre-Joseph Macquer, que estudió con gran detalle el azul de Prusia y estableció la correcta teoría de su formación, pero sin embargo fue incapaz de descubrir a partir de su “*alkali phlogistique*” la presencia del HCN.

También, con posterioridad, Torbern Olof Bergmann, intuyó que aquello que denominaba “*la materia colorante del azul de Prusia*” era un ácido [Chaptal, 1794; Bouillon Lagrange, 1801; Cadet, 1803; Bouillon Lagrange, 1812] y en algunos de sus escritos, posteriores al descubrimiento del ácido cianhídrico, dejó constancia de dicha observación:

“La matière colorante du bleu de Prusse est bien certainement un acide; je l’avois placée dans cette classe d’après quelques expériences particulières, dans la partie de l’Encyclopédie méthodique, imprimée en 1783, page 32, long-temps avant de conoître le beau travail du célèbre Schéele sur ce sujet. Ainsi les précipités produits par l’alkali phogistique, sont des précipités salins, comme le vitriol de plomb, le muriate d’argent, &c. &c.”
[Bergmann, 1785].

Quedaría, no obstante, por comprobar a qué ácido se refería Bergmann, si al ácido cianhídrico descubierto por Scheele o al verdadero ácido constituyente del azul de Prusia, un compuesto ferroso de dicho ácido, el ácido ferrocianhídrico, que únicamente se presenta bajo la forma de sus sales, los ferrocianuros, y cuya sal $[\text{Fe}(\text{CN})_6]\text{K}_4$ era la denominada en aquella época “*alkali phlogistique*” y también “*alkali prussien*”.

El ácido cianhídrico, sin nadie saberlo, tuvo una presencia latente en los laboratorios químicos durante la practica totalidad del siglo XVIII y sorprende que no fuera hasta 1782 cuando, finalmente, el farmacéutico Scheele, con su reconocida capacidad de observación, consiguiera descubrir, entre los productos obtenidos en la destilación ácida del “*alkali phlogistique*” (ferrocianuro potásico, producto intermedio en el proceso de preparación del azul de Prusia), el ácido cianhídrico.

Sobre la etiología del fenómeno de la producción del azul de Prusia se discutió mucho en su momento y fueron muchos los que se preocuparon y dedicaron su tiempo a comprender dicho proceso:

- M. John Brown, de la Societé Royale de Londres, y posteriormente Geoffroy, que adoptó dicho pensamiento, consideraban el azul de Prusia como el flogisto del hierro desenvuelto en la lejía de la sangre de buey [Baumé, 1774; Macquer, 1778; Chaptal, 1794]. Es decir, al añadir la sal de hierro en el álcali previamente tratado, el flogisto del hierro se desprendía de este, precipitándose, con su azul característico, en dicho álcali.
- Otra interpretación posterior del azul de Prusia se debe a M. L'Abbé Menon, correspondiente a la *Académie des Sciences*, que en las *Mémoires* impresas dentro del *Recueil de ceux des Savans étrangers*, sospecha que el color natural del hierro era el azul, es decir, que el azul de Prusia no es más que el hierro totalmente separado de toda substancia alcalina (del flogisto del álcali), precipitando entonces azul, su color natural. Es decir, sospechaba que el color del hierro era azul, y que el alkali flogistizado lo precipitaba en su color natural [Baumé, 1774; Macquer, 1778; Chaptal, 1794].
- Macquer, habiendo examinado esta sustancia con gran detalle y una exactitud nunca hecha hasta el momento (según Baume fue quien descubrió la verdadera teoría de esta preparación), combatió la opinión de sus antecesores en 1752, y propuso un sistema, en que miraba el azul de Prusia como un hierro saturado de flogisto. Todo ello queda reflejado en la Memoria insertada en el volumen de la *Académie des Sciences* el año 1752 en la que, después de un gran número de experiencias, acabó concluyendo que el azul de Prusia no era otra cosa que el hierro cargado de una superabundancia de materia inflamable suministrada por el álcali flogistizado, mediante el cual el hierro podía precipitar [Baumé, 1774; Macquer, 1778; Chaptal, 1794].

La teoría de la formación del azul de Prusia quedó de esta forma aclarada y su estudio finalizado. Desgraciadamente, Macquer, al que quizás le faltó una chispa del ingenio del que Scheele estuvo tan sobrado, no consiguió dar el pequeño paso que le hubiera permitido caracterizar, a partir de esta “*materia colorante*”, el ácido cianhídrico que finalmente Scheele descubriría y denominaría “*ácido berolissense*”.

Para finalizar con el azul de Prusia, también llamado a finales del siglo XVIII "*prusiato de hierro*", hay que indicar que, antes que el propio Scheele, otros muchos destilaron dicho producto y obtuvieron el ácido cianhídrico y, más aun, lo utilizaron y comercializaron como medicamento. No hay más que leer lo que nos dicen Mrs. de Morveau, Maret y Durante:

"El prusiate de hierro da en la destilacion un licor moreno muy empireumático. Advierte muy bien Mr. Deyeux que tiene un olor particular; el hecho es tan constante, que nos sirvió algunos años hace para reconocer inmediatamente, y sin otro exámen, y sin elegir que unos charlatanes vendian en Leon, y del qual referian maravillosas virtudes en las pulmonias y apoplegias" [De Morveau, Maret y Duarte, 1789].

Sin embargo, como ya se ha indicado, hizo falta el genio de un investigador excepcional para caracterizar y reconocer el ácido cianhídrico como la sustancia generadora, al combinarse con las sales de hierro, del azul de Prusia.

2. CARL WILHELM SCHEELE -DESCUBRIMIENTO DEL ÁCIDO PRÚSICO

El ácido cianhídrico fue descubierto en 1782 por Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), uno de los científicos más geniales de toda la historia de la química, un investigador de talla colosal, que aun en la actualidad asombra por la inmensa labor que realizó, más aun cuando conocemos los pocos medios de los que dispuso en su corta pero intensa vida dedicada a la investigación, y si tenemos, además, en cuenta que nunca desatendió su verdadera profesión de farmacéutico, pues sin salir del campo de la farmacia, logró hacer más descubrimientos que ningún otro investigador de su tiempo.

Según una de sus cartas a Retzius, el inicio del trabajo de Scheele con el principio colorante del azul de Prusia data de 1765. Este intrincado problema fue uno de los más difíciles de la carrera de Scheele y le llevó 18 años alcanzar resolverlo con el descubrimiento del ácido prúsico, que inicialmente en sus comunicaciones recibió el nombre de materia colorante "*tingerande amne*" del azul de Prusia [Coulston Gillispie, 1981].

Scheele estaba al corriente de las teorías de Brown, Geoffroy, Abbé Myran y Macquer sobre el azul de Prusia, como pone de manifiesto en la introducción de su comunicación "*Experimentos sobre la materia colorante del azul de Berlin o de Prusia*" [Scheele, 1782]. Ya en el inicio de su primera comunicación sobre el azul de Prusia expresaba su opinión de que la materia colorante del azul de Prusia no estaba formada únicamente por el flogisto, en contraposición de lo que decía Macquer. Observó que el "*lixivium sanguinis*", obtenido haciendo calcinar el álcali con sangre, si se exponía al aire, con el tiempo perdía la propiedad de precipitar el hierro para dar azul de Prusia, y Scheele atribuyó este efecto al anhídrido carbónico (aire fijo) de la atmósfera. Fue esta observación la que motivó sus investigaciones. Otros ácidos producían el mismo efecto, y, sin duda, debía

hallarse entre los productos gaseosos desprendidos, el principio que originaba el color azul. Mediante la destilación de la "sal lixivial de la sangre" (nombre que se le daba antiguamente al ferrocianuro potásico debido a la circunstancia de que se le obtenía calentando sangre desecada con potasa), con ácido sulfúrico diluido, Scheele se percató de que el destilado desprendía un olor fuerte (ácido cianhídrico). También obtuvo cianuro mercúrico calentando azul de Prusia con óxido mercúrico y agua y seguidamente indicó el método recomendado por él para la obtención del ácido cianhídrico, calentando el azul de Prusia con la "calx mercurii" (óxido mercúrico), con hierro y ácido sulfúrico dando lugar a mercurio y ácido cianhídrico, que se destilaba. Este método, que él ideó con el fin de obtener el gas que se desprendía del "lixivium sanguinis", libre de cualquier otra sustancia, fue un procedimiento que causó admiración en la época ya que una serie de afinidades químicas sucesivas eran las responsables del resultado final.

En el último párrafo de su memoria de 1782 decía Scheele, que evidentemente desconocía la peligrosidad de esta sustancia:

"tiene un olor peculiar no desagradable y un sabor que bordea ligeramente lo dulce y da la sensación de calentar la boca y al mismo tiempo provoca la tos" [Scheele, 1782; Scheele, 1786].

En aquellos tiempos era práctica habitual de los farmacéuticos probar las sustancias para reconocerlas. Es difícil entender como sobrevivió Scheele a estas experiencias, pues no sólo trabajó con ácido cianhídrico, sino también con el ácido sulfhídrico y el ácido fluorhídrico. Posteriormente, durante el año 1803, Bohm, Schrader, Gehlen y Vauquelin, trabajando de forma independiente, obtuvieron el ácido prúsico mediante la destilación con agua de las almendras amargas, de los huesos de melocotón, de las hojas de laurel cerezo, etc.; y enfatizaron en las propiedades venenosas del ácido del agua de laurel.

Es curioso y digno de mención que la mayoría de los tratados toxicológicos [Tardieu, 1867; Rabuteau, 1876; Valenti Vivó, 1877; Brouardel, 1896; Ogier, 1899; Fonzes-Diacon, 1919; Sollmann, 1949], en el capítulo donde hacen referencia al ácido cianhídrico, indican que Scheele murió a causa de los efectos de la inhalación accidental de dicho ácido. Lo cierto es que en los estudios históricos donde se contempla la figura de Scheele, no se atribuye la causa de la muerte a dicho compuesto. Probablemente sea debido a un error inicial cometido por algún toxicólogo que posteriormente se fue transmitiendo en los sucesivos tratados toxicológicos que han ido apareciendo, pues todos sus autores han bebido de las mismas fuentes. Por otro lado, y desde el punto de vista de los toxicólogos, resultaba muy atractivo el hecho de que Scheele sufriera una muerte de estas características, pues reforzaba aun más la idea de la gran toxicidad de dicho compuesto, ¡ya qué incluso su propio descubridor había acabado sucumbiendo a los efectos del ácido que había aislado!

Scheele, en una memoria posterior publicada un año después ("*Disertación sobre el azul de Prusia. II Parte*"), obtuvo por destilación del azul de Prusia algo de amoníaco y encontró que el vapor del ácido prúsico, que él llamaba el principio

colorante, era inflamable, y que el aire fijo (dióxido de carbono) se producía en su combustión. Se ocupó de la naturaleza de dicha sustancia y de su combinación con los álcalis y los óxidos metálicos. Por ejemplo, vio que precipitaba con las sales de plata con un color blanquecino y que dicho precipitado se disolvía con amoniaco o ácido nítrico caliente; obtuvo también el cianuro potásico mediante la adición de la sal amoniacal a una mezcla caliente al rojo de carbón o grafito y carbonato potásico (obtenía un residuo que precipitaba abundantemente en azul las disoluciones de hierro). Scheele, también supo demostrar con bastante exactitud la composición cualitativa de la materia colorante indicando que el ácido prúsico era un compuesto constituido por un álcali volátil (amonio), aire fijo (dióxido de carbono) y flogisto [Scheele, 1783; Scheele, 1786]. La composición cuantitativa exacta no fue determinada hasta 1815, 42 años más tarde, por otro gran químico, Gay-Lussac [Gay-Lussac, 1815].

Scheele, por supuesto, no estaba en posición de clarificar la relación de los compuestos de cianógeno, pero llegó tan lejos para decir que en la «sal lixivial de la sangre», la sal neutra conocida en química como ferrocianuro potásico, el hierro era un medio de ligar el principio colorante al álcali, y remarcó que las soluciones de cianuro son alcalinas en la forma de reaccionar. Obtuvo cianuro de plata por precipitación y encontró que era soluble en un exceso de solución de cianuro cálcico. En una carta a Bergmann de marzo de 1783, dijo que el “ácido berolissense” (ácido cianhídrico), era probablemente el ácido más débil, más débil incluso que el “ácido aerico” (Luftsäure; ácido carbónico) [Partington, 1962].

El nombre de *ácido berolissense* se mantuvo hasta 1789, siendo el francés Guyton de Morveau el primero en sustituir el antiguo nombre y utilizar el de ácido prúsico [Partington, 1962].

El químico francés Claude Louis Berthollet (1748-1822), en una memoria leída en la Academia el 15 de diciembre de 1787 [Berthollet, 1787] indicó de forma más precisa la composición elemental del ácido cianhídrico concluyendo que dicho ácido era un compuesto triple de azoe, hidrógeno y carbono en unas proporciones que él desconocía. Indicó, además que no encontraba oxígeno en sus experiencias de descomposición del ácido cianhídrico. Seguramente este nuevo resultado llegó a asombrar en una época donde el oxígeno era visto, dentro de la teoría admitida, como el principio acidificante de los cuerpos. Pero era digno al genio de Berthollet el rebasar los límites de la ciencia y estaba reservado a Gay-Lussac, uno de los discípulos más distinguidos que había formado, el resolver, en 1815, de forma definitiva el problema sobre la naturaleza de este ácido, dando para su fórmula atómica y número proporcional $C^4Az^2H^2$, que actualmente escribimos como CNH, y darle el definitivo nombre de ácido cianhídrico (al proceder del radical cianógeno que lo constituye, descubierto por el propio Gay-Lussac, que en griego significa *engendro el azul*) [Gay-Lussac, 1815].

3. OTRAS RUTAS QUE TAMBIÉN HUBIERAN CONDUCIDO AL DESCUBRIMIENTO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO

El descubrimiento del ácido cianhídrico fue consecuencia de la brillante resolución de un problema teórico que intentaba conocer, mediante su aislamiento, cual era el principio colorante del azul de Prusia. En ningún momento se intentaba obtener de dicho conocimiento un beneficio o una aplicación inmediata. El objeto de su investigación era el simple deseo de saber.

Sin embargo, a finales del siglo XVIII, el ácido cianhídrico se encontraba presente en diferentes preparaciones farmacéuticas de uso más o menos extendido y era conocida la extremada toxicidad de dichas preparaciones, sin llegar a sospechar que el principio activo en el que se basaba su actividad tuviera la más mínima relación con el principio colorante del azul de Prusia.

En 1779 el científico italiano, Felice Fontana (1730-1805), empezó a estudiar el agua de laurel cerezo, que en aquella época estaba considerado por una gran mayoría no como un medicamento sino como un veneno. Fontana, que había estudiado profundamente el veneno de las víboras y el de las flechas envenenadas americanas (curare), empezó a observar los efectos del agua en los conejos y cobayos. Sus resultados fueron contradictorios y no pudo establecer relación entre la dosis, la ruta de administración y la acción fisiológica. Fontana atribuyó el fracaso de las experiencias a la gran variabilidad de las preparaciones del agua destilada de laurel cerezo. Fue por esta razón que Fontana realizó una serie de experiencias que, con un poco más de fortuna, hubieran podido concluir con su incorporación en la historia como el legítimo descubridor del ácido cianhídrico, por una ruta y motivación completamente diferente a la de Scheele, que finalmente terminaría descubriéndolo unos años después.

Fontana, quien, en sus primeros estudios, estaba acostumbrado a trabajar con pequeñas cantidades de sustancias puras, aunque fueran altamente tóxicas, se propuso intentar el aislamiento del principio tóxico del laurel-cerezo. Para hacerlo, destiló las hojas con agua y recogió el destilado, del cual separó un aceite; la porción acuosa fue luego redestilada para obtener otro aceite y una fracción acuosa la cual se destiló todavía otra vez. Cada uno de los residuos, aceites y fracciones acuosas, fueron administradas a animales para observar sus efectos llegando a realizar 139 pruebas en palomas, cobayas, conejos y ranas. Todas estas preparaciones, sin embargo, probaron que eran tóxicas y que no había ninguna evidencia de que el principio tóxico hubiera sido aislado o incluso concentrado. Realmente, Fontana estuvo muy cerca del aislamiento del ácido cianhídrico y su descubrimiento hubiera ido unido al conocimiento de su toxicidad y al primer estudio farmacológico-toxicológico como tal sustancia [Earles, 1967].

La experiencia realizada por Fontana no fue la única aproximación fallida al descubrimiento del ácido cianhídrico. Años antes, en una memoria que el doctor Fremyn leyó en 1764 en la Academia de Ciencias de Berlín [Henry y Boutron-Charlard, 1836], dicho doctor indicaba la realización de una serie de operaciones que,

observadas con los conocimientos actuales que disponemos, hubieran debido permitir el descubrimiento del ácido cianhídrico y quizás una persona más sagaz y observadora no hubiera desaprovechado tal oportunidad.

Sabido era ya en el siglo XVIII que, de entre los muchos vegetales alimenticios que pueden interesar al hombre, la mandioca amarga era uno de los más útiles a estudiar, a causa del gran número de pueblos que en los trópicos se alimentaban con dicha planta. Además ofrecía también al químico y al médico un gran interés dirigido a investigar la naturaleza del tóxico que siempre acompañaba a la fécula de las raíces de este vegetal y a constatar los síntomas mórbidos a los que daba lugar.

Fremyn a partir de unas experiencias por él realizadas en Surimán, observó que la destilación eliminaba del jugo de la mandioca sus propiedades venenosas y que era en las primeras onzas de este líquido de destilación que el veneno estaba contenido. De 50 libras de jugo de mandioca que destiló, retiró 3 onzas de un líquido extremadamente venenoso. 35 gotas de este líquido se administraron a un esclavo envenenador condenado a muerte y pocos instantes después sucumbió en medio de contorsiones violentas y aullidos horrorosos. El doctor Fremyn describió también, en su memoria, los síntomas que acompañaban siempre en el envenenamiento de los animales.

Después de su aislamiento, Fremyn no terminó por caracterizar dicha sustancia como un nuevo ácido ni describió sus observaciones respecto a la reactividad y propiedades químicas del tóxico de esta forma aislado. De nuevo se estuvo a un paso del descubrimiento del ácido cianhídrico como nueva sustancia química, pero el interés de Fremyn, más orientado hacia la farmacología y toxicología que a la química pura impidió que dicho descubrimiento tuviera lugar en ese momento. No fue hasta 1833, que Henry y Boutron-Charlard caracterizaron como ácido cianhídrico el compuesto al cual debía su toxicidad dicha fécula [Henry y Boutron-Charlard, 1836].

IV- USO TERAPÉUTICO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y SUS SALES.

Aunque resulte paradójico, el ácido cianhídrico, descrito como la sustancia tóxica conocida de acción más fulminante, ha sido empleado, tanto él como sus derivados, con fines terapéuticos muy diversos a lo largo de la historia, aun antes de su descubrimiento por parte de Scheele, y de hecho todavía se emplea en nuestros días. Hasta unos años después del descubrimiento del ácido cianhídrico, los únicos preparados farmacéuticos en los que intervenía dicho ácido, procedían del reino vegetal. Principalmente de las almendras amargas y de las hojas del laurel-cerezo, aunque también fueron utilizadas otras especies vegetales entre las que cabe destacar las cerezas.

En Sudamérica, era también utilizada, como se desprende del estudio de las tribus primitivas, la raíz fresca de la planta *Manihot utilissima*, donde la raspadura de esta raíz fresca y llena de jugos, ricos en un glucósido cianogenético, se aplicaba con resultado sobre las úlceras dolorosas de mal carácter y sobre las regiones en que anida la nigua (*Pulex penetrans*) [Gubler, 1877].

También en la India era empleado el aceite de *Chaulmoogra* como remedio en enfermedades de la piel y contra la lepra. Dicho aceite se extraía de los granos de la planta *Gyanocardia odorata* R.Br. y de otras plantas como *Hydno carpus* y *Taraktogenos* de la familia, todas ellas, de las Bixáceas. No fue hasta 1898 que Greshoff [Greshoff, 1905] atribuyó sin duda alguna estas propiedades antisépticas y bactericidas externas al ácido cianhídrico generado por un glucósido cianogenético en ellas contenido.

1. SU EMPLEO TERAPÉUTICO HASTA EL SIGLO XVIII

Durante mucho tiempo, mientras no se utilizaron los destilados de las drogas cianogenéticas, el contenido en ácido cianhídrico de dichas preparaciones era muy bajo y su acción no entrañaba un peligro elevado.

1.1. Drogas

El laurel cerezo no vino de la Anatolia (Trebisonda) hasta mediados del siglo XVI [Dezani, 1920; Font Quer; Berdonces, 1998] y, aunque Duhamel y Browne Langrish en la primera mitad del siglo XVIII preconizaron las hojas de laurel real como un excelente estomacal, fueron denunciadas como uno de los venenos más activos y terribles del reino vegetal, no siendo utilizadas de forma generalizada con fines medicinales hasta muy avanzado el siglo XVIII [Alibert, 1826]. Por ello, con gran probabilidad, fueron las almendras amargas y los huesos de cerezas las primeras fuentes de origen vegetal utilizadas como remedio hidrocianico con finalidades terapéuticas. No se puede precisar quienes fueron los primeros en emplearlas para dicho fin, ni si dicho uso era o no frecuente, sin embargo, tanto Dioscórides como Galeno parecían conocer y valorar las virtudes de las almendras amargas.

1.1.1. Aguiluña

Otra planta cuyas hojas, flores y semillas contienen un glucósido cianogenético y que fue utilizada con finalidades terapéuticas, tanto en el Medievo como en el Renacimiento, es la denominada aguileña, "*Aguilegia vulgaris* L.". La semilla de esta planta, según indicaba Charles de L'Écluse en el siglo XVI "*dada en polvos interiormente, con vino, facilitaba el parto*". Ray, en su obra *Historia Plantarum* del siglo XVII indicaba: "*el cocimiento de las hojas de aquileya está en uso en Inglaterra contra los ardores de boca y de la tráquea-arteria. Las flores son*

cordiales, y se pueden tomar como tales en lugar de otras flores de esta especie. Algunos hay que hacen de ella jarabe, cordial, conserva y tintura. Todas estas composiciones son muy buenas para las calenturas malignas, el sarampión y viruelas". Posteriormente la aguileña fue perdiendo su prestigio hasta no acordarse de ella sino como planta ornamental y apenas fue utilizada en el siglo XVIII [Font Quer].

1.1.2. Almendras amargas

Las almendras dulces y amargas proceden de la especie *Amigdalus communis* L., un árbol de la familia de las Rosáceas, cuyo cultivo es antiquísimo. Dioscórides ya era conocedor de sus virtudes. En el siglo XVI, ya se empleaba el aceite de almendras amargas, y en la obra "*CONCORDIA PHARMACOPOLARVM BARCINONENSIVM*", ya encontramos escrito el nombre de esta preparación [Domenech y Pau, 1587].

Al parecer, las almendras amargas eran comúnmente utilizadas en el siglo XVII [de Oviedo, 1622]. Tenemos constancia que en Cataluña ya se empleaba en el siglo XVII el aceite de almendras amargas "*Oleum Amigdalorum amararum*", que se preparaba de la misma forma que el aceite de almendras dulces y estaba indicado para las obstrucciones, tumores viscerales, flato, dolores del oído, tumores externos... [Alos, 1686]. También en todo Aragón era conocido y utilizado a finales del siglo XVII dicho aceite, administrado tanto interna como externamente, en este caso para eliminar manchas de la cara y otros problemas de la piel e internamente en las mismas indicaciones anteriormente mencionadas [O.M., 1698].

En Bolonia, eran utilizadas contra las asperezas, obstrucciones e inflamaciones, así como para tratar el flato y otras dolencias [Univ.Bolog., 1674]. François Verny, en 1693, citaba las propiedades terapéuticas del aceite de las almendras amargas. También durante el siglo XVIII, el aceite de almendras amargas fue una preparación muy utilizada. Así, en la Península Ibérica, la Farmacopea Matritensis de 1762, describía la forma de preparar el aceite de almendras dulces y después apuntaba, aunque de un modo muy conciso, que la preparación del aceite de almendras amargas se debía realizar de la misma forma: "*Pari modo fiunt olea*" [P.M. 1762].

Con las almendras dulces y amargas, peladas y finamente pulverizadas en mortero, se hacía la leche de almendras a la que posteriormente se le añadía el azúcar prescrito fundido al baño maría y, una vez enfriado, se le añadían sustancias aromatizantes. A esta preparación se la denominaba "*Sirop d'orgeat*" [Baumé, 1762]. También en Inglaterra, durante el mismo siglo, eran empleadas las almendras amargas [Pemberton, 1771].

El médico francés Joseph Lieutaud (1703-1780), hablaba también sobre las almendras amargas indicando sus propiedades útiles a la medicina, observándose que en aquellos tiempos una de sus utilidades era en la lucha contra los helmintos [Lieutaud, 1777].

También en la "PHARMACOPOEA GENERALIS", del químico y médico francés Jacobo Reinboldo Spielmann (1722-1783), se citan las propiedades de las almendras amargas, indicando lo peligroso que resultaba su consumo para muchos animales. Como propiedades terapéuticas destacan su aplicación en el tratamiento de las fiebres intermitentes [Spielmann 1783; Spielmann 1786].

En el Londres de finales del siglo XVIII, al parecer no era muy utilizado el aceite de almendras amargas, debido al temor de su toxicidad [White, 1797].

1.2. Destilados

Las fórmulas farmacéuticas con un elevado contenido en ácido cianhídrico no aparecen hasta el momento en el que se utilizan los destilados de dichas drogas vegetales. Curiosamente, no es la destilación de las almendras amargas, poco empleada durante el siglo XVIII, la forma más utilizada para obtener la solución acuosa de ácido cianhídrico. Es más frecuente obtenerla a partir de los huesos de las cerezas y, más tarde, de las hojas de laurel cerezo.

1.2.1. Aqua cerasorum nigrorum

Una revisión de algunas de las farmacopeas del siglo XVII parece indicar que los primeros destilados de materias vegetales conteniendo ácido cianhídrico se obtuvieron a partir de la destilación de los huesos de las cerezas, procedentes de la especie *Prunus avium L.*, muy común en los bosques de Europa templada, denominando a dicho destilado "Aqua Cerasorum Nigrorum" [Univ.Bolog., 1674; De Villa, 1698]. Esta agua se empleaba como antiespasmódica y calmante, principalmente contra el coqueluche, y algunas veces contra el insomnio y las convulsiones de los niños [Fabre, 1842]. Pero donde empieza a ser comúnmente utilizada esta preparación es en el siglo XVIII, encontrándose descrita en numerosas farmacopeas [P.M. 1762; Jourdan, 1829; Spielmann, 1783].

A mediados del siglo XVIII, en algunos países, el agua de cerezas negras fue eliminada de las farmacopeas por su similitud con el agua destilada del laurel cerezo, el cual estaba considerado como un potentísimo veneno. Así, el Comité de Revisión de la *London Pharmacopoeia* de 1746, rehusó admitir el "Aqua cerasorum nigrorum", un remedio común para los males convulsivos en niños, porque los experimentos en animales habían demostrado que tenían un efecto similar al del laurel cerezo. Por eso fue considerado peligroso para los niños, especialmente en manos de cuidadoras o nurses poco hábiles. El *Edinburgh College* eliminó también la misma preparación de su *Pharmacopoeia* en 1756 por la misma razón [Earles, 1967].

En el año 1771, en la segunda edición de la "PHARMACOPEE DU COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS DE LONDRES" se seguía sin aceptar el empleo del agua

de cerezas negras por las mismas razones anteriormente expuestas y alertaba también sobre el agua destilada de almendras amargas [Pemberton, 1771].

1.2.2. Aqua lauro-cerasus

La historia de uso del agua destilada de laurel-cerezo es clave para comprender la posterior utilización terapéutica del ácido cianhídrico, pues fue gracias a la investigación sobre la toxicidad de esta preparación que se abrió la puerta al posterior empleo como medicamento de dicho ácido. Es por ello que debe ser descrita con el mayor detalle posible. El laurel cerezo, buscado al principio sólo por la hermosura de su follaje, fue rápidamente utilizado en algunas preparaciones culinarias a causa del aroma que daban sus hojas a ciertos manjares; más adelante se descubrieron sus virtudes tóxicas y, entonces, se trató de utilizar en medicina un agente que tenía tanto poder para modificar el organismo [Trousseau y Pidoux, 1842].

Después de los estudios sobre la toxicidad del laurel cerezo, realizados por primera vez en 1731 por Thomas Maddern y repetidos el mismo año por Cromwell Mortimer, a partir de los cuales quedaba sin lugar a dudas comprobada su peligrosidad, el siguiente en proseguir el estudio de esta sustancia fue un médico inglés, Browne Langrish, muerto en 1759. Langrish, al contrario que los dos investigadores anteriores, estaba menos preocupado por la toxicidad del laurel cerezo que por su modo de acción y su posible utilización terapéutica a dosis bajas. Sus estudios, publicados en 1746, fueron un ejemplo temprano de una aproximación cuantitativa a la elucidación de un problema farmacológico. Empezó por hacer una preparación, de actividad más o menos constante, usando un método adoptado de Mortimer. Tomó un manojo de hojas, pesadas cuidadosamente, mezcladas con una determinada cantidad de agua, las destiló y recogió una parte del destilado. Para confirmar que esta muestra tenía el mismo vigor, la misma toxicidad, que aquellas de los trabajos anteriores, dio una dosis líquida de 4 onzas a un perro grande, que murió en pocos segundos en medio de convulsiones. El efecto repentino fue atribuido a la acción de la sustancia sobre los nervios y los espíritus del animal. Con los conocimientos de la época, sus efectos eran demasiado rápidos para poder ser explicados de cualquier otra manera.

Langrish encontró más interesante la sustancia cuando observó los resultados después de administrarlo a dosis pequeñas. Una dosis diaria fue administrada a un perro durante un mes, posteriormente dicha dosis fue doblada. Durante el curso de la experiencia, el pulso se vio incrementado y al final, la sangre fue descrita como "*extremely florid and beautiful...the coagulum... as vivid as possible*". El perro conservaba aparentemente su salud e incluso engordaba, así que el Langrish concluyó que la dosis era beneficiosa, atribuyendo su acción a su capacidad para adelgazar la sangre y así incrementar la circulación.

En otro experimento, incrementó la dosis de hojas frescas administrada en la comida, e intentó cercionarse de la acción de la sustancia dejando que coagulara un volumen conocido de sangre, pesando posteriormente el suero separado. Durante un periodo de 4 meses, tiempo durante el cual la dosis fue incrementada a

2 onzas, observó un incremento en el peso del suero separado, y este resultado reafirmó a Langrish en su opinión de que los principios activos presentes en las hojas adelgazaban la sangre. Este y otros experimentos posteriores fueron tomados como confirmación de los efectos atenuantes del laurel cerezo sobre la sangre [Langrish, 1746].

Pocas noticias tenemos, sin embargo, de las recomendaciones de Langrish. En el momento de la publicación de sus experimentos, la evidencia de la toxicidad de la preparación había hecho que quedara desacreditada. Indica al respecto, por ejemplo, el médico francés Juan Luis Alibert (1766-1834), que las observaciones realizadas por Langrish sobre el laurel cerezo no merecen la mayor confianza, razonándolo en que dicho autor únicamente realizó sus experiencias en animales "...y se sabe que la analogía no siempre es una norma segura" [Alibert, 1826]. No sólo se condenaba al laurel cerezo sino que, en algunos países, como ya hemos indicado al hablar del "*aqua cerasorum nigrorum*", se condenaban preparaciones de naturaleza similar [Earles, 1967].

Se debe a Linneo el conocimiento de que la infusión de las hojas de esta planta se usaba mucho en Bélgica contra la tisis pulmonar, aunque posteriormente, Alibert indicara que dicho medicamento, a pesar de lo dicho por Linneo, no tenía tales virtudes [Alibert, 1826].

A medida que avanzaba el siglo XVIII, un número cada vez mayor de médicos de toda Europa empezaron a usarlo para tratar los dolores de pecho, donde su transitoria acción sedativa tenía el efecto de reducir la tos persistente. Sin embargo era una preparación que no estaba, en absoluto, aceptada de forma generalizada. Por ejemplo, el médico inglés William Cullen (1712-1790), aunque describió en su obra "*A treatise of the Materia Medica*" [Cullen, 1789] el *aqua laurocerasi* como uno de los sedantes más potentes, fue crítico respecto a su utilización en medicina. Cullen no compartía en absoluto las opiniones de Langrish y también estaba en contra de la creencia de que dicha preparación era beneficiosa en la cura de enfermedades pulmonares. En esta época, últimos años del siglo XVIII, se empezó a prescribir para la curación de la *phthisis pulmonalis*, lo que Cullen rehusaba porque no tenía ninguna base razonable.

De todas formas, el agua de laurel cerezo, no era rehusada, por parte de algunos, únicamente por el hecho de no tener una base razonable que justificara su utilización terapéutica. La razón de más peso residía en el peligro potencial que implicaba su uso, debido a su alta toxicidad y, aunque siempre ha habido muchas sustancias venenosas en materia médica (acónito, sales de arsénico, de mercurio...), su peligro residía en que la preparación se obtenía con una composición muy variable. Más tarde, cuando el ácido cianhídrico fue introducido en medicina, aunque de mayor toxicidad que el agua de laurel-cerezo, su peligro era menor porque era una sustancia pura y la dosis podía ser controlada mediante cuidadosas diluciones [Earles, 1967].

En los últimos 30 años del siglo XVIII empezaron a aparecer en diversas farmacopeas las preparaciones del controvertido laurel cerezo [Jourdan, 1829]. También fue utilizada en las obstrucciones hepáticas y contra los tumores duros [Spielmann, 1783; Spielmann, 1786].

1.2.3. Aqua amygdalarum amarum

En el siglo XVIII, sorprendentemente, el agua destilada de almendras amargas no fue tan utilizada como lo fueron el agua destilada de cerezas negras y la de laurel cerezo. Dicha preparación apenas queda registrada en alguna farmacopea de la época.

2. EMPLEO TERAPÉUTICO DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO EN EL SIGLO XIX

En los primeros años del siglo XIX, los avances en química condujeron al aislamiento de los constituyentes activos de las plantas. El aislamiento de los alcaloides, que data de este periodo, fue un importante acontecimiento en el desarrollo de la farmacología. La elevada pureza de dichos alcaloides indicaba los grandes avances realizados en la química de las sustancias orgánicas; así como la determinación de las dosis y las descripciones de sus propiedades reflejaban el uso creciente de la experimentación para la determinación de la acción de las sustancias en el organismo animal.

En terapéutica, sin embargo, su empleo no era nuevo. Ciertamente, los principios activos puros únicamente desplazaban a las drogas de origen vegetal de donde éstos procedían. La morfina se usaba donde antes había sido utilizado el opio. Una dosis de quinina reemplazaba a una infusión de cinchona. El ácido cianhídrico, el puro, tóxico, sustancia química que entró en medicina al mismo tiempo que los alcaloides, también acabó irrumpiendo con fuerza dentro del arsenal terapéutico y empezó a ser empleado en las afecciones donde anteriormente se había prescrito las preparaciones hidrociánicas de origen vegetal.

A principios del siglo XIX, ya hacia unos 20 años que se conocía la existencia del ácido prúsico. La relación entre este ácido mineral y los materiales vegetales tóxicos conocidos fue establecida en 1802 cuando un farmacéutico alemán llamado Bohm, observando una similitud entre el olor del ácido y el agua destilada de almendras amargas, usó agua de almendras para preparar azul de Prusia [Earles, 1967]. Casi al mismo tiempo, en 1803, Johann Christian Karl Schrader (1762-1826), químico de Berlín [Schrader, 1803], encontró este ácido, que denominó "blausäure", en varios vegetales tales como las flores y hojas del melocotón, las almendras amargas, las hojas del laurel cerezo y el albaricoque, etc; principalmente en el agua destilada de las mismas. Schrader apuntó que posiblemente la virtud medicinal y tóxica de estas aguas destiladas era debida a la presencia del ácido prúsico [Brugnatelli, 1811; Alibert, 1826; Earles, 1967]. Poco después, fue descubierto en otros materiales vegetales por Vauquelin [Vauquelin, 1803] y Bergemann [Bergemann, 1812].

El conocimiento químico del ácido cianhídrico también se iba engrosando: en 1809, Ittner obtuvo por primera vez el HCN bajo la forma de gas, en un estudio en torno a la forma de obtener dicho ácido, las combinaciones que podía formar y su efecto sobre los organismos animales [Ittner, 1814], y Gay-Lussac en 1811, en forma líquida [Gay-Lussac, 1811], demostrando en 1815, en el trabajo más extenso y completo de los realizados hasta ese momento, su composición elemental y sus relaciones con el cianógeno, dando a dicho ácido la denominación científica de ácido cianhídrico [Gay-Lussac, 1815].

A partir de dichos descubrimientos, que por una parte indicaban claramente que el agente químico productor de la actividad terapéutica de las aguas destiladas del laurel cerezo, almendras amargas, etc; no era otro que el ácido cianhídrico y, por otra parte, que se iban mejorando los procesos para su manipulación y obtención, no es de extrañar que en 1811 empezara a aparecer el ácido cianhídrico, como tal, descrito en las farmacopeas.

Sin embargo, durante el inicio del siglo XIX, en lo que se refiere a la utilización de derivados hidrociánicos con fines terapéuticos, se siguieron empleando los mismos preparados obtenidos a partir de las especies vegetales cianogenéticas y, posteriormente, a lo largo del siglo, estos preparados permanecieron en las farmacopeas, acompañando a las fórmulas que incluían el ácido cianhídrico como tal, empleándose en mayor o menor medida, dependiendo de la época y de cada país en particular.

El siglo XIX, en lo que se refiere al empleo terapéutico del ácido cianhídrico, puede dividirse en tres periodos:

- Un primer periodo que comprende los primeros años de dicho siglo, en los que se siguen empleando los mismos remedios hidrociánicos que se utilizaban a finales del siglo anterior, y que termina en 1817, año en el que el médico francés, François Magendie presenta en *l'Académie des Sciences* su trabajo titulado "*Recherches physiologiques et cliniques sur l'emploi de l'acide prussique ou hydro-cyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulièrement dans celui de la phthisie pulmonaire*" [Magendie, 1817].

- Un segundo periodo que comprendería desde el año 1817 hasta 1860-70 con un arranque inicial de esperanzadas ilusiones con respecto a las ventajas y virtudes del ácido cianhídrico, el desarrollo de nuevas fórmulas en las que dicho ácido se encuentra comprendido, así como el perfeccionamiento de las antiguas, su presencia en prácticamente todas las farmacopeas; todo ello sin que se limite el que también se encuentren descritas las fórmulas tradicionales basadas en las plantas cianogenéticas, y que termina con su decadencia al cuestionarse como remedio terapéutico útil en afecciones que pueden tratarse con otro tipo de medicamentos mucho menos peligrosos.

- Y un tercer periodo que coincide con el final del siglo en el que prácticamente desaparece el ácido cianhídrico medicinal, aunque se sigue conservando algunos preparados de plantas cianogénicas, casi exclusivamente el agua destilada de laurel cerezo y de algunos derivados cianhídricos útiles en afecciones muy concretas.

2.1. Primer periodo

2.1.1. Destilados de plantas

En los inicios del siglo XIX, el agua de laurel cerezo se siguió empleando, como tratamiento heroico, principalmente en enfermedades que cursaban con una excitación elevada (*enfermedades esthenicas*). Se prescribía el agua destilada de laurel cerezo en algunas afecciones orgánicas del hígado y en la sífilis. También estaba descrito su uso como carminativo y como antiespasmódico [Alibert, 1826]. Era considerado por Borda como un antiexcitante; Dravin en cambio lo clasificaba como excitante; el belga Swediaur como narcótico [Brugnatelli, 1811].

A medida que avanza el siglo, los medicamentos obtenidos mediante las hojas de laurel cerezo se emplearon para combatir las mismas afecciones para las que está preconizado el uso del ácido cianhídrico. A principios del siglo XIX, empezó a ser más utilizada el agua destilada de almendras amargas. Como virtudes principales de su uso se encuentran, publicadas por Brugnatelli, las siguientes: Anti-excitanes del sistema nervioso, debilitantes, aunque algunos, por el contrario, le atribuían propiedades excitantes. Eran usadas en las afecciones esténicas y las fiebres intermitentes [Brugnatelli, 1811].

El profesor Borda, mediante una serie de experiencias clínicas, concluyó que las almendras amargas eran un excelente remedio antiflogístico que se podía prescribir a todas aquellas enfermedades cuyo fondo era la excitación [Fabre, 1842].

Finalmente, en lo que se refiere a las presentaciones que se obtenían a partir de los huesos de las cerezas, hay que indicar que durante este periodo inicial siguieron apareciendo en multitud de farmacopeas, principalmente la denominada agua de cerezas negras "*Aqua cerasorum nigrorum*". Se utilizaba fundamentalmente para combatir las enfermedades esténicas y sus virtudes reconocidas eran como anti-excitanes y narcóticas [Brugnatelli, 1811; Jourdan, 1829].

En este periodo encontramos también al agua de cerezo aliso, "*Aqua pruni padi*", a partir de la destilación de la corteza del cerezo aliso, *Prunus padus*. En otoño de 1811, Bergemann, químico berlinés, fue el primero en observar que el agua destilada de dicha corteza producía un olor similar al agua de laurel cerezo y al examinarla encontró gran cantidad de ácido cianhídrico [Bergemann, 1812; Jourdan, 1829].

2.1.2. Ácido cianhídrico

En lo que se refiere a la utilidad terapéutica del ácido cianhídrico, el acontecimiento fundamental que marca el inicio del segundo periodo en el que se divide el siglo XIX, es el discurso, por parte de Magendie, preconizando el uso del ácido cianhídrico en el primer grado de la tisis pulmonar. Sin embargo, no fueron los franceses los primeros en utilizar con finalidades terapéuticas el ácido cianhídrico como tal.

Desde 1804, Ciro Borda (Pavia 1761-Milán 1824), célebre médico italiano, catedrático de la facultad de medicina de Pavia, llamó la atención de los médicos sobre el ácido cianhídrico, pues lo consideraba un energético contraestimulante. Después de que Schrader descubriera su presencia en el laurel cerezo, lo usó y recomendó en las enfermedades esténicas bien marcadas, como las fiebres inflamatorias, pleuresis, neumonías, etc.; sin hacer uso de las sangrías, o prescribiéndolas en rarísimas ocasiones y en corta extensión [Fabre, 1842].

Algunos años después, en los primeros años de la segunda década del siglo XIX, el profesor Valeriano Luis Brera (1772-1840) obtuvo también, en la clínica médica de Padua, resultados enteramente semejantes y aplicó este medicamento al tratamiento de otras muchas afecciones esténicas, tales como la enteritis, la metritis, el reumatismo, etc. [Fabre, 1842; Magendie, 1819]. En el año 1816, Brera habló largamente de los felices efectos del ácido prúsico en la pneumonia "*Prospetti de resultamenti ottenutti nella clinica medica*". Ya en 1809, lo administró por vez primera a una paciente que sufría pneumonia [Earles, 1967] y aconsejaba su uso en los reumatismos y como vermífugo, muy a propósito para expeler las ascárides lumbricoides, tan comunes en Padua [Fabre, 1842]. También lo utilizó en las enfermedades del corazón [Magendie, 1827]. De la actividad del doctor Brera tenemos también constancia por la tesis presentada por el doctor J. A. Manzoni, defendida en Padua en 1818, "*De praecipuis acidi prussici et aqua coholatae, Pruni Laurocerasi medicis Facultatibus observationibus comprobatis, etc.*" [Manzoni, 1818], que contiene, según Magendie, observaciones muy curiosas respecto a los buenos efectos del ácido cianhídrico en enfermedades de diversa naturaleza. Dichas observaciones fueron recogidas de la práctica del profesor Brera. Manzoni, además, aseguraba en su tesis que el profesor Brera obtuvo grandes ventajas del empleo del ácido cianhídrico sobre la inflamación de los bronquios, los catarros y la tisis. Según Manzoni, no sólo dirigió Brera sus investigaciones al tratamiento de las enfermedades pulmonares sino que también combatió con el ácido cianhídrico, en algunos casos con éxito, al cáncer [Magendie, 1819].

El ácido cianhídrico en estos primeros años del siglo XIX aparecía descrito en algunas obras farmacéuticas [Brugnatelli, 1811; Jourdan, 1829]. En resumen, este primer periodo se caracteriza, inicialmente, por la continuidad en el uso de las presentaciones hidrociánicas utilizadas durante el siglo anterior, si bien dichas preparaciones se generalizan, utilizándose en muchos más países (aunque no en España) y encontrándose descritas en muchas farmacopeas. A tenor de dichas

farmacopeas, la forma de elaborar dichas fórmulas variaba considerablemente dependiendo del país en el que se prescribía. Por otra parte, el ácido cianhídrico comienza también a ser utilizado, principalmente en Italia, fundamentalmente por Borda y, con posterioridad, por Brera. Al parecer, también era utilizado en Alemania, aunque no se puede precisar si su empleo era o no frecuente. En los años finales de este periodo, Magendie se encontraba realizando ya importantes estudios sobre su toxicidad y su posible utilización en el tratamiento de la tisis pulmonar. Estudios en los que se fundamentaría la importante conferencia realizada en la Academia de Ciencias de París en 1817.

2.2. Segundo periodo. El inicio

2.2.1. Ácido cianhídrico

En el proceso que culminó con la introducción generalizada del ácido cianhídrico en el arsenal terapéutico hay una figura crucial, Francisco Magendie, que, por su gran prestigio, consiguió eliminar los lógicos temores a los fulminantes efectos tóxicos de la sustancia y convencer a la comunidad médica de la época de que dicho ácido, en soluciones diluidas, era beneficioso en determinadas patologías refractarias a los medicamentos tradicionalmente recomendados para combatirlos.

En su trabajo, *“Recherches physiologiques et cliniques sur l’emploi de l’acide prussique ou hidro-cyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulièrement dans celui de la phthisie pulmonaire”* [Magendie 1817; Magendie 1819], presentado en *l’Académie des Sciences* el 17 noviembre 1817 (un año antes que la ya comentada tesis de Manzoni), empezó describiendo la gran toxicidad de dicha sustancia, ya estudiada por otros médicos, tanto alemanes como franceses, indicando que dichos efectos tóxicos habían sido observados en el ácido obtenido mediante el procedimiento de Scheele, es decir, diluido en una gran cantidad de agua. Presentó, como aportación personal, el estudio experimental de la toxicidad del ácido cianhídrico puro, preparado mediante un procedimiento recientemente aparecido, obra del químico Gay-Lussac, obteniendo, como cabía esperar, una respuesta tóxica mucho más energética.

Por ello, Magendie descartó, de entrada, la utilización del ácido cianhídrico puro para fines terapéuticos, si bien indicaba que el uso del mismo, diluido en una gran cantidad de agua, sí que podía ser utilizado. Razonó que el hecho del uso bastante frecuente que se hacía en medicina de varios destilados vegetales donde se encontraba presente el ácido cianhídrico era una prueba de que este ácido podía ser administrado sin peligro, siempre y cuando estuviera convenientemente diluido.

Al estudiar los fenómenos del envenenamiento por ácido cianhídrico, Magendie observó que aunque disminuía en gran medida la sensibilidad y la contractibilidad muscular, sin embargo, se conservaba durante muchas horas una respiración fácil y una circulación aparentemente intacta, sí bien que más acelerada. Por así decirlo, estaban muertos para las funciones exteriores y vivos para sus funciones nutritivas.

Estas observaciones fueron sustancialmente correctas; el ion cianuro a bajas concentraciones estimula la respiración y sus efectos son comparados por muchos autores con una descerebración transitoria funcional.

Esta propiedad de extinguir la sensibilidad general sin perjudicar de manera ostensible a la respiración y a la circulación le hizo sospechar que podría sacar beneficio del ácido cianhídrico en ciertas enfermedades donde la sensibilidad está aumentada. Y se decidió desde entonces a utilizarlo en cuando la ocasión le fuera propicia [Magendie, 1819].

La primera vez en utilizarlo (1814) fue en el tratamiento de una tos nerviosa y crónica con un resultado muy satisfactorio. A partir de esta experiencia, Magendie, en este tipo de patologías, utilizó en varias ocasiones el ácido cianhídrico, obteniendo muy buenos resultados y sin presentarse accidente alguno. Posteriormente, también empleó el ácido cianhídrico para tratar la tos convulsiva, en aquellas ocasiones en que la medicación con alguna preparación de opio provocaba grandes molestias, obteniendo también excelentes resultados.

Magendie se preguntó entonces si el mismo agente podría ser de alguna utilidad para combatir la tos y los otros síntomas que sufrían los enfermos tísicos y si, de alguna u otra forma, podía influenciar o incluso suspender el curso de la tisis.

Después de tratar durante tres años a 15 enfermos tísicos, Magendie comunicó que los resultados eran favorables, al menos en la primera de sus aseveraciones. Administrado el ácido cianhídrico, observaba una disminución de la intensidad y frecuencia de la tos, la expectoración quedaba facilitada y moderada y permitía el sueño nocturno de los pacientes sin aparición de sudores.

Con respecto a la cuestión de si el ácido cianhídrico podía ralentizar el proceso de la tisis, o incluso curarla, Magendie no se definió, indicando la necesidad de un estudio más extenso.

Esta monografía cuidadosamente razonada, con sus precisas conclusiones, fue una de las primeras en incluir la evidencia de los experimentos animales que soportaban los hallazgos clínicos y fue responsable directa de la introducción del ácido cianhídrico en la farmacia y medicina oficial francesa.

Como prueba de la aceptación por parte de la comunidad médica francesa, un año después de presentar Magendie su memoria, el ácido cianhídrico figuró en la primera edición del "*Codex medicamentarius seu Pharmacopœa Gallica*"; circunstancia muy importante, si tenemos en cuenta que dicho Codex era una Farmacopea considerada de influencia supranacional. Se había establecido que era necesario incluir dicho ácido porque muchos médicos, siguiendo las observaciones de Magendie, estaban prescribiéndolo para sus pacientes. La admisión del ácido en la farmacopea francesa probablemente condujo a su inclusión en la primera farmacopea de los Estados Unidos de 1820.

Además, muchos otros médicos comprobaron sus afirmaciones y aumentaron sus utilidades terapéuticas empleándolo en el tratamiento de otras muchas afecciones. Fue ampliamente utilizado en Inglaterra por Dr. Augustus Bozzi Granville (1783-1872) [Earles 1967], quien lo recomendó también para el tratamiento del asma y la tos ferina [Magendie, 1819].

El médico inglés Juan Ellioston (1792-1868), que trabajaba en el *St. Thomas's Hospital*, centro donde se recetaba este ácido, encontró un nuevo uso recomendándolo en las enfermedades del estómago para el tratamiento de la gastrodinia, dispepsia y otras afecciones del estómago que cursaban con dolor. Ellioston también administró el ácido hidrocianico en un gran número de afecciones de pecho y, casi siempre, logró que cesara la tos que fatigaba los enfermos [Magendie, 1827].

El Dr. Antony Todd Thomson, de Londres, conocedor también de la memoria de Magendie, de la quedó muy sorprendido ya que hasta ese momento únicamente lo consideraba como tóxico de rapidísima acción sin ninguna posible utilidad terapéutica, comunicó en 1819 a Granville que él también había utilizado el ácido cianhídrico con éxito en una epidemia catarral y por ello recomendaba su uso en las afecciones catarrales acompañadas de tos y en las toses crónicas. Sus ideas, como las de otros muchos médicos contemporáneos, acerca de esta sustancia fueron, pues, profundamente modificadas por las experiencias descritas por Magendie.

Posteriormente, en 1822, el mismo Doctor Thomson [Thomson, 1822] lo administró en lociones para disminuir la picazón y los escozores que tanto molestan en las enfermedades cutáneas, consiguiendo siempre los mejores resultados, curando varias especies de herpes y, sobre todo, a varias personas afectadas de *caparrosa* (*Acne rosacea*).

En 1819, Magendie hizo públicas sus últimas experiencias sobre el tratamiento de la tuberculosis mediante la administración del ácido cianhídrico, que había continuado a raíz de los dos casos descritos en su memoria en que dicha enfermedad había sido erradicada utilizando dicho medicamento. En la mayoría de los casos, de forma decepcionante para Magendie, la progresión de la tisis había seguido su curso a pesar del ácido cianhídrico, pero en ocho casos habían visto cesar completamente los síntomas de la tisis.

Conociendo que el profesor Brera administraba el ácido hidrocianico medicinal en las enfermedades del corazón, el doctor Macleod [Macleod, 1824] lo administró siempre en las mismas, asegurando que había calmado por este medio palpitations nerviosas, particularmente aquellas cuya causa parecía ser un "desarreglo de las funciones digestivas"; también lo empleó como paliativo en algunos casos de aneurismas del corazón.

También en Dinamarca se utilizaba el ácido cianhídrico. El Doctor Frisch, médico de Nyburgo, consiguió calmar unos dolores, descritos como intolerables, causados por un cáncer del pecho y que habían resistido a todos los medicamentos

antiespasmódicos, haciendo lavar la superficie de la úlcera cancerosa con el ácido prúsico medicinal diluido. Administró también útilmente este medicamento en varios casos de tisis. Cita un caso de cura [Frisch].

A pesar de que en Inglaterra el uso del ácido cianhídrico diluido estaba muy extendido, los compiladores de la *Pharmacopoeia Londinensis*, que sólo aceptaban nuevas sustancias si recibían la aprobación de la mayoría del Comité, no incluyeron la preparación en la edición de 1824. Había, desde luego, bases razonables para oponerse a esta sustancia. Las propiedades tóxicas del laurel cerezo y preparaciones similares habían llevado a su exclusión en medicina. Los médicos británicos no se sentían influidos a favor de una sustancia recomendada contra los *males esthenicos* por la teoría de la excitabilidad de Brown. Conocían que había sido incluida en la Farmacopea francesa (en un apéndice que también incluía la morfina), pero el texto principal de la obra no les impresionaba ya que también se incluía la utilización de ranas, víboras y miriápodas, todos ellos ya excluidos de la Farmacopea londinense. La precaución quedaba expresada en un comentario de Thomas Cox en su traducción de la London Pharmacopoeia de 1824:

“... Desde la introducción primera del ácido cianhídrico han sido pocas las enfermedades en las cuales los médicos no lo hallan empleado. Aunque somos incapaces de decidir el estado exacto en que se encuentra el organismo o que enfermedad encaja para el remedio, no podemos dudar de su utilidad, pero se necesita saber algo más acerca de él para recetarlo” [Cox, 1824].

Lo cierto es que la utilización del ácido cianhídrico se encontró con graves problemas al topar con la resistencia de los compiladores de las farmacopeas, en aquellos días en los que las pruebas farmacológicas todavía no estaban establecidas y el juicio recaía únicamente en la práctica general de las observaciones y los hábitos. Por un lado era una sustancia que se utilizaba, estuviera o no incluida en la Farmacopea del país correspondiente, por otro, debido a su elevada toxicidad, era necesario establecer de la forma más generalizada posible, la uniformidad en su producción y posología.

Una preparación de ácido cianhídrico en la forma de una dilución del 1% preparada a partir de ferrocianuro potásico y ácido sulfúrico fue eventualmente introducida en la *Pharmacopoeia Londinensis* en 1836. Esto condujo, en su momento, a la reintroducción del *Aqua laurocerasis*, que apareció en la primera *British Pharmacopoeia* de 1864 [Earles, 1967].

De todas formas y a pesar de lo anteriormente indicado, la generalización del uso del ácido cianhídrico fue un proceso rápido y las fórmulas farmacéuticas que incluían dicho ácido empezaron a proliferar, apareciendo en multitud de farmacopeas, siendo diferente entre ellas el procedimiento con el cual lo obtenían.

Este ácido prúsico obtenido por los métodos existentes en aquellos momentos, continuaba siendo demasiado concentrado para su administración terapéutica. En las recetas finales que se libraban a los enfermos dicho ácido quedaba aún mucho más diluido.

2.2.2. Cianuro Potásico

En esta época había una gran variedad de fórmulas farmacéuticas en las que el ácido cianhídrico se encontraba como su componente principal. Sin embargo, el uso del ácido no quedó únicamente limitado como tal, sino que aparecieron múltiples fórmulas en las que éste se substituyó por el cianuro potásico, que en solución acuosa, presentaba los mismos efectos en la economía animal que el propio ácido.

La causa de su empleo, propuesta por Robiquet y Villermé [*Robiquet y Villermé, 1823*], fue debida a la diferencia en los resultados que se obtenían al utilizar el ácido cianhídrico, que se atribuía a que éste medicamento no era siempre idéntico, “*á causa de su gran volatilidad y de la facilidad con que sus elementos se desunen*”. Poco después, Magendie y Brera ya lo recomendaban [*Magendie, 1827; Chevallier y Idt, 1827*].

2.2.3. Fórmulas a partir de sales de cianuro

2.2.3.1. Cianuro de Mercurio

A pesar de que en los primeros años del siglo XIX ya era considerado un terrible veneno, el cianuro de mercurio se ensayó en las enfermedades venéreas, aun reconociendo que sus propiedades tóxicas eran superiores, incluso, a las del sublimado corrosivo, que también era utilizado para combatir dichas enfermedades. El cianuro de mercurio, presentaba frente al sublimado corrosivo, las ventajas de ser más soluble y susceptible de ser absorbido, menos irritante y menos alterable. A pesar de estas ventajas, tardó aun algunos años en ser utilizado de forma generalizada.

En el “*FORMULAIRE PRACTIQUE DES HÔPITAUX CIVILS DE PARIS*”. Ratier. (F.S.) Paris, 1827 3ª Edición; aparecían dos fórmulas preparadas a partir del cianuro mercúrico. Un hidrocianato de mercurio al que denominaban “*Licor antisifilítico de Chaussier*”, con toda probabilidad por ser el médico francés Francisco Chaussier (Dijón 1746-París 1828), médico práctico de primer orden, quién lo empleó y divulgó. Chaussier fue el primero en emplear el cianuro de mercurio en el tratamiento de las afecciones sifilíticas aplicándolo en fricciones en las plantas de los pies o bajo las axilas [*Parent, 1832*]. Empleó pomada de cianuro de mercurio que se aconsejaba “*en los herpes escamosos húmedos acompañados de una inflamacion viva y prurito violento*” [*Jourdan, 1829*].

En la “*FARMACOPEA FERRARESE*”, se prescribía el cianuro de mercurio en muchos de los casos en los que estaba propuesto el ácido cianhídrico, indicándose

en estos términos: *"Il cianuro di mercurio si amministra in molti casi nei quali è proposto l'acido prussico; conviene però esser cauti nella sua amministrazione. Serve a preparare l'acido idrocianico"* [Campana, 1827].

2.2.3.2. Cianuro de Zinc

En esta época, autores alemanes utilizaron esta sal sustituyendo en ocasiones al ácido cianhídrico creyendo, además, que este medicamento tenía propiedades vermífugas bastante pronunciadas.

Hufeland consideraba que era uno de los más poderosos antiespasmódicos y lo había administrado en casos de epilepsia, de gastralgia y de histerismo [Trousseau y Pidoux, 1842].

Henning, también alemán, obtuvo rendimiento del cianuro de zinc, "*zincus cyaneus*" en los casos en que se administraba comúnmente el ácido cianhídrico, prefiriéndolo y aconsejando su sustitución [Fors y Cornet, 1841], consiguiendo, sobre todo, grandes resultados en las enfermedades verminosas de los niños, en enfermedades que procedían de la dentición, con la magnesia y el polvo de canela en muchas afecciones nerviosas del estómago (*calambres de estómago*), contra la dispepsia y contra los cólicos que resultaban de las menstruaciones difíciles [Magendie, 1827; Fabre, 1842].

2.2.4. Preparaciones a partir de destilados de plantas cianogénicas

El hecho de que a partir de 1817 se empezara a utilizar el ácido cianhídrico obtenido en el laboratorio, *-a partir del arte-*, no hizo que desapareciera el uso de las fórmulas farmacéuticas que utilizaban plantas cianogénicas y, en las farmacopeas de muchos países, se encontraban presentes estas composiciones junto a preparaciones que se elaboraban directamente a partir del ácido. En esos años podemos encontrar en diferentes farmacopeas preparaciones a partir de los huesos de cerezas negras, corteza de cerezo Aliso, corteza de cerezo de Virginia (inicialmente utilizada por los indios nativos [Tyler y col., 1981]), fue introducida en la medicina americana hacia 1787, apareciendo por primera vez descrita en la Pharmacopea de los Estados Unidos de 1820. Aunque hasta 1863 no atrajo la atención en Gran Bretaña [Trease y Evans, 1991]), almendras amargas y hojas de laurel cerezo.

2.3. Segundo periodo. La evolución

A partir de la cuarta década del siglo XIX, el ácido cianhídrico y sus preparaciones fueron ya utilizadas de forma muy extendida y figuraban prácticamente en todas las farmacopeas y, en aquellos países en los que aún no estaban registradas oficialmente, aparecían descritas en otras obras médicas, redactadas por prestigiosos profesionales, que las daban a conocer y no dudaban en recomendar.

Esto último ocurría, sin ir más lejos, en España. En la cuarta edición de la Farmacopea española, de 1817, no se citaba ningún remedio hidrocianico y, hasta la aparición de la quinta edición, en 1865, se produjo un vacío, en lo que respecta a la descripción de nuevas sustancias de uso terapéutico, que únicamente pudo ser subsanado por traducciones de algunos tratados extranjeros

2.3.1. Sales de cianuro

El arsenal terapéutico utilizado a partir de algunas sales de cianuro se vio fuertemente incrementado en esta cuarta década. Así podemos encontrar aplicaciones para el cianuro de mercurio, hidrocianato de quinina y cianuro de oro.

2.3.1.1. Cianuro de mercurio

Para el tratamiento de la sífilis se empezó a generalizar el uso del cianuro de mercurio. De hecho, como ya se ha indicado anteriormente, había sido utilizado por el profesor Chaussier, aunque posteriormente su empleo fue abandonado a causa de su enérgica acción y a los accidentes que producía.

Sin embargo, en 1832 fue de nuevo introducido por Parent, que en una memoria sobre el tratamiento de la sífilis reincorpora el cianuro de mercurio en la terapéutica de las enfermedades venéreas, empleándolo al interior en tintura, píldoras, solución, gargarismos y al exterior en pomadas [Parent, 1832].

2.3.1.2. Hidrocianato de quinina

En 1832 se describió la utilización del hidrocianato de quinina para la curación de las fiebres intermitentes. Al parecer dicho fármaco tenía éxito en los casos en los que el sulfato de quinina había resultado ser poco activo [Chereau, 1833].

2.3.1.3. Cianuro de oro

El doctor Pourché, en los primeros años de la década, indicó las grandes ventajas del empleo del cianuro de oro en el tratamiento de la sífilis y las escrofulas. Lo administraba en fricciones sobre la lengua mezclado con un polvo inerte, normalmente "*iris de Florencia*", previamente lavado en alcohol y secado, aunque también lo prescribía bajo la forma de píldoras o con pastillas de chocolate (para los niños) [Finguier, 1834].

2.3.2. Preparaciones a partir de destilados de plantas cianogénicas

El agua de laurel cerezo y la de almendras amargas seguían siendo muy utilizadas. Algunos prácticos, como el Dr. Sandras, escribían que los preferían sin ninguna duda al ácido cianhídrico, por su menor peligrosidad, al confiar en su elevada dilución [Boullay, 1832]. El agua de almendras amargas era más frecuentemente utilizada en Alemania, prefiriendo los médicos franceses el agua de laurel cerezo, siendo empleados en las mismas indicaciones [Geiger, 1835].

2.3.3. Utilización de la Amigdalina

En 1837, los alemanes Liebig y Woehler propusieron incorporar la amigdalina pura, recientemente descubierta, a una emulsión de almendras dulces, de modo que se formara una cantidad precisa y constante de ácido cianhídrico [Woehler y Liébig, 1837; Fors y Cornet, 1841].

En el mismo año, Liebig y Wöhler [Woehler y Liébig, 1837 (4)], prosiguiendo los estudios iniciados por Martrès, Vogel, Ittner y Giese, Stange, Robiquet y Boutron-Charlard, habían descubierto el desdoblamiento de la amigdalina presente en las almendras amargas en glucosa, benzaldehído y ácido cianhídrico. Ellos observaron que si se disolvían 567 granos de amigdalina en una cantidad de emulsión de almendras dulces tal que el peso total fuera de 32 onzas, se obtenía un líquido absolutamente de la misma fuerza en ácido cianhídrico y en aceite volátil de almendras amargas que *l'aqua amygdalarum amararum* de la pharmacopea prusiana de la época.

Este procedimiento significó un salto cualitativo en la seguridad de estas preparaciones, pues a partir de entonces se podía conocer exactamente la cantidad de ácido cianhídrico presente en ellas.

2.3.4. Evidencia de envenenamientos mortales

Poco a poco, empezaron a acumularse evidencias sobre noticias de graves accidentes, algunos de ellos mortales, por errores en la dosificación, debidos a diferentes causas. Algunos fueron por errores directos de su preparación, en los cuales la responsabilidad era enteramente del farmacéutico, y otros debidos a errores de interpretación en la prescripción facultativa, en cuyo caso la responsabilidad no quedaba tan clara.

Uno de los principales problemas era el hecho de que el ácido cianhídrico se podía preparar por varios procedimientos y, por consiguiente, no siempre tenía igual fuerza. Por no tener en cuenta este hecho se produjeron graves accidentes, algunos de ellos mortales, como el ocurrido en Italia, en 1824, al preparar el farmacéutico un ácido prúsico más activo que el que solía dispensar y no advertir del cambio previamente al médico [Fabre, 1842].

Uno de los accidentes que tuvo más trascendencia, por su amplia divulgación, fue el ocurrido a finales de 1829 en Bicêtre [Orfila, 1829]. Granville, Magendie, Ferrus, Heller, Gemler y Antony habían preconizado el ácido cianhídrico contra la epilepsia, publicando en apoyo de su eficacia los hechos observados en su práctica [Fabre, 1842]. En este lamentable episodio, la administración de una preparación, mal interpretada, del jarabe del antiguo Codex [C.M. 1818], causó la muerte de siete epilépticos.

En la práctica, cuando a los farmacéuticos se les solicitaba dicho jarabe, éstos preparaban siempre el jarabe hidrocianico de Magendie, desentendiéndose de la fórmula prescrita en el Codex. Esto no ocurría así en los hospitales parisinos, donde se les exigía ceñirse estrictamente al Codex en lo referente a la preparación de las recetas prescritas por los médicos: *“dans les hôpitaux et hospices de Paris, un règlement prescrit de suivre, dans toutes les préparations, le Codex: force est donc de livrer aux médecins ce sirop du Codex”* [Magendie, 1836]. Por ello, puede decirse que la estricta observación de este reglamento fue la primera causa, en un cúmulo de desafortunadas actuaciones, que originó la muerte de los siete epilépticos, al administrarles finalmente una cantidad desproporcionada y necesariamente mortal de ácido cianhídrico.

Sin embargo, en aquella época, muchos achacaron la causa del accidente, probablemente no les faltaba razón para ello, a la formulación de Codex directamente. Orfila fue uno de los que criticó la desacreditada preparación del Codex: *“a la verdad la fórmula del Codex era monstruosa, y debían darse prisa á reemplazarla por la que se empleaba generalmente por los prácticos de Paris”* [Orfila, 1846].

2.3.5. Consecuencias

Este y otros muchos accidentes funestos, causados por el ácido cianhídrico, sus sales o los destilados procedentes de las drogas cianogenéticas, tuvieron lugar con el paso del tiempo [Orfila, 1846]. Como consecuencia, diferentes voces empezaron a hacerse oír alertando de la peligrosidad de este medicamento [Julia-Fontanelle, 1831].

Los farmacéuticos de París, que estaban habituados a ver el ácido prúsico de Scheele entrar a dosis altísimas en las prescripciones medicinales, con el fin de evitar accidentes empezaron a prepararlo disolviendo el ácido cianhídrico, obtenido mediante el procedimiento de Gay-Lussac, con 40 partes de agua, disolución totalmente arbitraria, pero que les permitía cumplir sin peligro las ordenanzas que recibían, ya que por la alta dosis de ácido incluido en las prescripciones, ellos veían que no podía tratarse del *ácido medicinal de Magendie* [Magendie, 1836].

Poco a poco se fue extendiendo la idea de su peligrosidad, lo que se tradujo en que las fórmulas terapéuticas sufrieran una disminución en la dosis de ácido cianhídrico. Así, por ejemplo, en la segunda edición de la *“PHARMACOPÉE RAISONNÉE OU TRAITE DE PHARMACIE PRACTIQUE ET THEORIQUE”* de 1834, el jarabe de ácido cianhídrico, se preparaba, extemporáneamente, a una dosis mitad que el prescrito en la primera edición. La razón de la disminución en la dosis estaba relacionada, como se indicaba en la propia obra, por estos accidentes y fundamentalmente por el caso de envenenamiento múltiple de Bicêtre.

En los siguientes años y a pesar de las voces de alarma, los preparados hidrocianicos siguieron siendo utilizados, a falta de alternativas terapéuticas, sí bien con grandes precauciones.

A pesar de los grandes peligros inherentes a la administración del ácido cianhídrico, muchos prácticos trataban de hallar en él un medio para curar la mayor parte de las afecciones rebeldes, contra las cuales, en esa época, resultaban impotentes otros tratamientos menos peligrosos. Este proceder era totalmente justificable pero, en algunos casos, también fue utilizado sustituyendo a otros medicamentos cuya eficacia en ciertas enfermedades no se había puesto en duda y cuyo empleo entrañaba un peligro mucho menor [*Trousseau y Pidoux, 1842*].

Lo cierto es que el ácido cianhídrico era o había sido utilizado para una gran variedad de enfermedades y afecciones, ya fuera enfermedades de piel, neuralgias superficiales de la cara (aunque era más efectivo utilizar las solanáceas virosas o las preparaciones de opio), para calmar las palpitations del corazón, en las enfermedades de los pulmones y como calmante de la tos, en la coqueluche, en la dispepsia, con vómitos o sin ellos, como vermífugo y para el tratamiento contra el cáncer. Pero, muchos prácticos empezaban a dudar realmente de su eficacia [*Trousseau y Pidoux, 1842*], aunque otros muchos no estaban de acuerdo con las manifestaciones en contra del ácido [*Bouchardat, 1843*].

A pesar de las numerosas fórmulas farmacéuticas y de las múltiples aplicaciones del ácido cianhídrico o de sus sales, persistía el problema de desconocer la riqueza en ácido cianhídrico anhidro de una preparación, ya que ésta no era constante aunque se preparara de la misma forma. Liebig encontró la solución, recomendando preparar un ácido más concentrado, por el procedimiento de Gea Pessina, y determinar posteriormente, por medio de ensayos [*Liebig, 1847*], la cantidad de ácido anhidro que contenía, añadiéndole después agua hasta que tuviera el grado de concentración que en cada caso la Farmacopea del país prescribiera. Este simple procedimiento fue pronto aceptado y utilizado por todos y no tardó en aparecer descrito en posteriores farmacopeas.

2.4. Segundo periodo. La decadencia

Con el tiempo dejaron de aparecer modificaciones en la aplicación del ácido cianhídrico y de los cianuros. Se mantuvieron las precauciones ya indicadas frente a posibles sobredosificaciones y aumentó el empleo de las preparaciones procedentes de las drogas cianogenéticas frente al ácido cianhídrico o los cianuros como tales.

En la década de 1861-1870, el empleo terapéutico del ácido cianhídrico siguió la tendencia marcada en los años precedentes, las nuevas fórmulas y aplicaciones terapéuticas fueron escasas y poco significativas, y su empleo se fue orientando a la utilización de los preparados con plantas cianogenéticas o directamente a partir del glucósido cianogenético amigdalina.

En España la situación era la siguiente: como ya se ha indicado previamente, la cuarta edición de la Farmacopea española, del año 1817, no incluía el ácido cianhídrico ni ninguna preparación con drogas generadoras del ácido. Durante casi

medio siglo los médicos y farmacéuticos españoles utilizaron dichas fórmulas preparándolas a partir de las recomendaciones de farmacopeas extranjeras o de obras de terapéutica farmacológica de autores nacionales o de traducciones de autores extranjeros, pero la aparición de la quinta edición no podía prolongarse por más tiempo y los farmacéuticos empezaban a mostrar sus inquietudes y preferencias.

Del uso que tenían los medicamentos hidrocianicos en España podemos hacernos una idea a partir del interés del colectivo farmacéutico en el estudio de la obtención de medicamentos más fiables y seguros. Así, en enero de 1861, el farmacéutico mayor de los hospitales generales designó al farmacéutico Sr. Joaquín Aldir para que estudiara un método de obtención de amígdalina cristalizada con el fin de que pudiera ser utilizado como un medicamento de composición definida para uso de los establecimientos expresados [*Aldir, Obeda y Obeda, 1861*].

Finalmente, en 1865, se presentó la nueva edición de la Farmacopea española (quinta), donde aparecían 10 compuestos o fórmulas relacionadas con el ácido cianhídrico o sus sales [*F.E. 1865*].

2.5. Segundo periodo. Epílogo

Como epílogo del segundo periodo en el que se ha dividido el siglo XIX, en lo que se refiere a la utilización terapéutica del ácido cianhídrico, es interesante comentar la tesis realizada por el francés Landais y que reflejaba en sus conclusiones el estado real del ácido como medicamento útil. En 1869, Landais leía su tesis "*De l'empoisonnement par les cyanures*". Dicho doctor durante un curso de medicina legal de la Facultad de Medicina de Strasbourg, estuvo presente en la autopsia realizada a un hombre que había fallecido por envenenamiento con cianuro potásico. Este fue el hecho que marcó el punto de partida para su tesis. En ella aparecían muchas observaciones extraídas de diversas publicaciones médicas y esta importante recopilación es la que da interés a su trabajo. Entre sus conclusiones principales indicaba: 1.- que las diferentes farmacopeas deberían ponerse de acuerdo para que la preparación de los compuestos cianhídricos fuera uniforme (por ejemplo: el ácido cianhídrico medicinal era a 1/10 en Francia y a 1/100 en Alemania); 2.- que en el empleo del ácido cianhídrico en terapéutica, sus ventajas no compensaban sus inconvenientes ("*En médecine, l'acide hydrocyanique a causé plus de désastres qu'il n'a amené de guérisons*"), y que debería, sino eliminarse de la práctica, al menos ser empleado muy excepcionalmente [*Landais, 1869*].

2.6. Tercer periodo

En esta época, sus usos terapéuticos eran ya muy reducidos y casi podríamos decir que nulos, pues de día en día se le iba abandonando, una vez que se encontraban

con medios de acción mas seguros y menos peligrosos [Fernandez Izquierdo, 1878]. Por otro lado, en caso de querer utilizar algún medicamento hidrocianico, se prefería cada vez más la utilización de los preparados de las drogas cianogenéticas al ácido cianhídrico y sus sales como tales [Rabuteau, 1872].

El ácido cianhídrico se fue reemplazado por otros medicamentos más efectivos y menos agresivos para el paciente. Así, por ejemplo, aunque se concebía su utilidad en el coqueluche, se prefería administrar preparaciones de belladona, de estramonio y de opio [Trousseau y Pidoux, 1877].

En España, la peligrosidad del empleo del ácido cianhídrico hizo que fuera prácticamente abandonado, por muchos prácticos, como agente terapéutico. [Martinez y Cabanellas, 1872].

El ácido cianhídrico fue perdiendo progresivamente su prestigio a medida que las observaciones sobre sus efectos se hacían más objetivas. En Francia algunos siguieron reconociendo su utilidad pero ya no se confiaba en este agente para la curación de la causa principal de la enfermedad, básicamente por dos razones: la primera era que su acción tóxica era demasiado rápida y violenta para no ser peligrosa; y la segunda, que su efecto terapéutico no se mantenía prolongadamente para que pudiera ser eficaz. Por ello, consideraban el ácido cianhídrico únicamente como un paliativo para las irritaciones inflamatorias y febriles. En otras afecciones en las que antes había estado preconizado (el asma y las grandes neurosis, histerismo, corea, epilepsia, tétanos, rabia), en estas fechas había sido finalmente descartado y, aunque el ácido cianhídrico aun era usado con éxito al exterior, en las afecciones cutáneas dolorosas o pruriginosas (particularmente en el prúrigo y en especial en el de las partes genitales, así como también en el eczema, el liquen y las erupciones de acné de forma irritante), para estas últimas aplicaciones, como también para desinfectar el sudor, el ácido cianhídrico fue reemplazado ventajosamente por el *agua destilada de laurel-cerezo* y, en algunos casos, por la leche de almendras [Gubler, 1877].

El cianuro potásico se usaba ya muy poco en medicina. Casi nunca se daba interiormente. Sólo se empleaba en aplicaciones tópicas sobre las sienes y la frente en jaquecas, cefalalgias y neuralgias rebeldes y violentas [Gubler, 1877].

En Francia, sin embargo, la emulsión de almendras amargas era muy empleada, ya interiormente en las afecciones de las vías respiratorias y en la dismenorrea, ya en el exterior en las enfermedades cutáneas irritantes, habiendo caído en desuso en las fiebres intermitentes. Por otra parte, la esencia de almendras amargas era utilizada para combatir la fetidez de las axilas y de los pies, con la ayuda de un polvo compuesto de carbonato de cal y harina muy fina de almendras aromatizada con esencia de almendras amargas. Aparte de esta utilización, ni la esencia ni el agua destilada de almendras amargas era muy utilizada en Francia, a causa de su inconstancia, porque se reemplazaba ventajosa y económicamente con el agua del laurel cerezo [Gubler, 1877].

La causa final del declive de los compuestos hidrocianicos a finales del siglo XIX fue debida a la aparición de nuevos sedantes mucho más eficaces. Pero mantuvieron su presencia en las farmacopeas durante mucho tiempo después de que estas nuevas sustancias fueran también admitidas en las mismas. Por entonces, su toxicidad llegó a ser la idea más dominante en las mentes de los médicos y finalmente con la llegada de los barbitúricos (barbital 1903, y fenobarbital 1913) y otros productos sintéticos se terminó su periodo de utilidad médica.

3. SIGLO XX

En los inicios del siglo XX, a pesar de la gran aceptación que había tenido el ácido cianhídrico durante parte del siglo anterior, había sido reemplazado por otros medicamentos. Sin embargo, la permanencia en las farmacopeas de dichas fórmulas, compuestas por ácido cianhídrico, se prolongó bastantes años y, después de la desaparición de éstas, aun se siguieron manteniendo, en las posteriores ediciones de las distintas farmacopeas nacionales, otras fórmulas que contenían ácido cianhídrico en su composición o sales de dicho ácido, aunque su empleo fue cada vez más escaso a medida que fueron apareciendo en el arsenal terapéutico nuevos medicamentos con márgenes terapéuticos más seguros y acciones farmacológicas más específicas y previsibles.

En 1918, A.R. Cushny, en su *Textbook of Pharmacology and Therapeutics (7th edition)*, comentaba que el ácido prúsico debería ser eliminado de la terapéutica sin tener la sensación de pérdida de algo útil. Los americanos lo excluyeron de su Farmacopea en 1925 y los franceses en 1937. Su vida oficial fue prolongada en Inglaterra hasta 1948, apareciendo aun publicada en las dos ediciones anteriores de 1914 y 1932 [Earles, 1967; B.P. 1914; B.P. 1932].

En España, en la séptima edición de la Farmacopea Oficial Española, de 1905, aun aparecían el ácido cianhídrico medicinal y el cianuro potásico además de otras presentaciones [F.O.E. 1905]. En la octava edición, de 1930, se eliminó finalmente el ácido cianhídrico medicinal, así como el cianuro potásico [F.O.E. 1930].

El siglo XX empleó de muchas formas diferentes el ácido cianhídrico, en ocasiones con fines loables y beneficiosos (lucha contra insectos y roedores, utilización como reactivo en la producción de numerosos compuestos químicos), aunque en otras ocasiones con finalidades destructivas (gases de guerra, gas de exterminio...), sin embargo su utilización como agente terapéutico quedó eliminada de la práctica consensuada por la profesión médica, si bien algún preparado, como el laetrilo, se sigue utilizando fuera de la medicina convencional, como tratamiento antineoplásico.

V- HISTORIA DE LOS ANTÍDOTOS DEL CIANURO.

Cualquier sustancia potencialmente útil para neutralizar el efecto negativo producido en el cuerpo humano por la acción de un tóxico es un "*antídoto*". Desde la antigüedad, uno de los principales objetivos en el estudio de los tóxicos y venenos, fue el conocimiento de los antídotos más eficaces para contrarrestar sus efectos.

Por lo que se refiere al ácido cianhídrico, la historia de la búsqueda de un tratamiento eficaz para la intoxicación constituye un vasto capítulo. En ninguna otra intoxicación se han multiplicado de tal forma las terapéuticas utilizadas, ni se ha profundizado tanto en los mecanismos de acción antitóxica. No es una razón de tipo estadístico la que justifica el gran número de publicaciones aparecidas sobre dicho tema, ya que ésta no es la más frecuente de las intoxicaciones. La razón hay que buscarla en un interés de orden científico: el estudio de la intoxicación cianhídrica ha aclarado numerosas cuestiones de máxima importancia relativas al mecanismo íntimo de la llamada respiración interna y a la esencia de la muerte.

La búsqueda de un remedio para combatir dicho envenenamiento se inició mucho antes del descubrimiento del ácido cianhídrico, ya que la ingestión de los preparados de laurel-cerezo y similares había ocasionado anteriormente muchas intoxicaciones mortales.

Ha de quedar entendido desde un principio que la acción extremadamente rápida del cianuro obliga a que la intervención del médico o farmacéutico, tanto antiguamente como en la actualidad, sea lo más inmediata posible. Si esta actuación se retrasa, las posibilidades de contrarrestar el efecto del tóxico son muy escasas.

Hecha esta salvedad, al estudiar la evolución sufrida en la utilización de remedios para contrarrestar la intoxicación por el ácido cianhídrico se observa que, hasta finales del siglo XIX, los antídotos propuestos para combatir su acción eran muy poco eficaces y que no fue hasta bien entrado el siglo XX cuando empezaron a utilizarse de forma generalizada verdaderos agentes antidóticos.

La razón de ello es clara. Hasta que el conocimiento del mecanismo de acción de la intoxicación por el ácido cianhídrico no fue entendiéndose poco a poco, los remedios utilizados estaban basados más en neutralizaciones fundamentadas en razonamientos químicos que en verdaderos antídotos que intervinieran en alguno de los procesos fisiológicos y bioquímicos que tenían lugar en el mecanismo de la intoxicación.

Por ello, de manera general, se puede dividir históricamente la evolución del empleo de "antídotos" para el cianuro en dos etapas:

- Primera etapa: que se prolonga hasta la cuarta década del siglo XX, en la que los agentes utilizados no se pueden denominar antidotos si no más bien neutralizantes, y que están fundamentados, por una parte, en los conocimientos químicos de la época y, por otra, en razonamientos empíricos a partir de la observación de la sintomatología característica de la intoxicación por cianuros y en la utilización de sustancias que neutralizaban otro tipo de tóxicos.

- Segunda etapa: a partir de la cuarta década del siglo XX hasta nuestros días, en la que salen a la luz diferentes sustancias con propiedades que las convierten en verdaderos antidotos, que inmediatamente desplazan y hacen caer en el olvido a los anteriores ya que actúan directamente modificando el mecanismo de la intoxicación e impidiendo, de muy diversas formas, que el cianuro absorbido pueda provocar la muerte por asfixia celular. De hecho, la acción antidótica de la mayoría de dichos agentes había sido descubierta muchos años atrás, en las postrimerías del siglo XIX, pero no provocaron ningún interés y no fueron aplicados en clínica hasta muchos años más tarde.

1. PRIMERA ETAPA: AGENTES NEUTRALIZANTES.

1.1. Primeros agentes empleados

El aceite común, la leche, la triaca y el amoniaco, fueron, inicialmente, los antidotos más acreditados contra el envenenamiento del laurel real y de otras sustancias que contenían el ácido cianhídrico.

1.1.1. Aceite común y leche

El médico y anatomista alemán, Abraham Vater (Wittenberg 1684-1751), estudió en 1737 la naturaleza del veneno de laurel-cerezo y fue el primero que ponderó los "*buenos efectos del aceite*" para el tratamiento de dicha intoxicación; Posteriormente, Mr. Coulon indicó que esta sustancia no impedía ni poco ni mucho los efectos deletéreos del ácido prúsico. La misma observación hizo Coulon con respecto a la leche, que tanto ensalzaron Rully y Mortimer.

1.1.2. Triaca

La triaca, cuyo nombre griego tiene el significado "*cualquier medicamento contra un veneno*", aunque se sabía que no alteraba al ácido cianhídrico, se pensaba que podía ser útil, al igual que ocurría con el amoniaco, si se administraba apenas tomado el veneno, pues era ya conocido que de nada servía cuando ya se manifestaban las señales del envenenamiento [Alibert, 1826].

1.1.3. Amoniaco

Uno de los primeros contravenenos utilizados para tratar los envenenamientos por el ácido cianhídrico, generalizándose posteriormente su empleo, fue el amoniaco

[Brugnatelli, 1811]. Al parecer fue propuesto por primera vez por el Dr. Andres Murray [Chiarlone y Mallaina, 1847]). Según él, aplicado exteriormente sobre la sien, y tomado interiormente en pequeña cantidad, era un antídoto seguro [Virey, 1823; Chevallier y Idt, 1827; Campana, 1827]. La razón para su uso y aplicación era por su reactividad química. El amoniaco, al ser un agente alcalino, se creía que reaccionaría, en el organismo intoxicado, con el ácido o con el anión del ácido (CN⁻) para formar una sal, en principio mucho menos tóxica al actuar mucho más lentamente. Además, producía una acción estimulante sobre el conducto respiratorio.

El propio Murray creía tanto en la poderosa acción antidótica del amoniaco que, para hacer valer su opinión, indicaba que no dudaría en tomar bastante cantidad de ácido cianhídrico para darse muerte, si tuviese una persona con quien contar para que, a debido tiempo, le administrase este contra-veneno [Julia-Fontanelle, 1831].

Otro acérrimo defensor del amoniaco como antídoto del ácido cianhídrico fue Ittner; en 1814 y 1816 publicó dos comunicaciones en las que alababa su acción, comprobada por él mismo en animales, en una serie de experiencias realizadas en el Instituto Imperial de Veterinaria de Viena [Ittner, 1814; Ittner, 1816].

Sin embargo, Orfila, ya en 1826, indicó que su ingesta no era de utilidad alguna y Herbst, en 1829, también expresó la misma opinión [Herbst, 1829].

1.2.- Otros agentes inicialmente recomendados

Según las observaciones y recomendaciones del Dr. Buillard, la decocción de granos de cañamón neutralizaba el efecto tóxico del laurel-almendro y podía, según él, ser utilizado para combatir los efectos deletéreos del ácido cianhídrico. Pocas referencias más aparecen en la literatura médica sobre dicho efecto y muy probablemente, el tiempo se encargó de dejar en el olvido dicha recomendación.

Lógicamente, también se aconsejaba la utilización de un emético, aunque la razón era únicamente de naturaleza mecánica al forzar la eliminación del veneno aunque sin contrarrestar los efectos del mismo. También se consideraban indicadas sustancias que excitaran la sensibilidad, como el aceite de trementina [Chevallier y Idt, 1827].

Posteriormente, sin abandonar el empleo del amoniaco, empezaron a aparecer otros tratamientos para combatir la acción del cianuro. Entre ellas la utilización del agua clorada, las afusiones de agua fría, tintura de cantáridas, sinapismos en los pies o la sangría.

1.3. Cloro

Según los experimentos inicialmente realizados por Siméon y continuados por Nonat y Persoz, podían destruirse los efectos del ácido cianhídrico por el uso inmediato del cloro.

Según Dauvergne, fue Simeón, farmacéutico interno del hospital de Saint-Louis, el primero (1829) en estudiar el efecto antitóxico del cloro respecto al ácido cianhídrico. Las experiencias, realizadas primero en un gato y posteriormente en muchos más animales, fueron un éxito y todos ellos se recuperaron totalmente de las dosis mortales administradas [Dauvergne, 1829]. Posteriormente, en 1830, los estudios fueron corroborados por Persoz y Nonat [Persoz y Nonat, 1830; Persoz y Nonat, 1830 (2)].

La explicación de la acción del cloro nuevamente está fundamentada en los conocimientos químicos de la época y como indica L.J. Thenard, químico francés (1777-1857): "*Es evidente que en este caso el cloro destruye el ácido apoderándose del hidrógeno*" [Thenard, 1840].

1.4. Afusiones de agua fría

El más preconizado de todos los excitantes externos era las afusiones (las afusiones consisten en verter o hacer caer agua u otro líquido sobre el cuerpo o una parte del cuerpo, como medida terapéutica) frías a la cabeza, la nuca y la columna vertebral, mientras el enfermo estaba en un baño caliente. El primero en observar sus ventajas fue el doctor Herbst, quien en 1828 publicó una memoria sobre sus efectos beneficiosos [Herbst, 1828]. Al parecer, de este modo se moderaban y aun prevenían las congestiones del encéfalo y médula espinal, demostradas frecuentemente en la autopsia de los individuos envenenados por el ácido cianhídrico y por los cianuros [Rabuteau, 1876].

1.5. Tintura de cantáridas y sinapismos a los pies

El uso de fricciones con tintura de cantáridas en las sienas y sinapismos (cataplasma preparada con harina de mostaza y agua tibia a partes iguales, utilizado como excitante del centro respiratorio y del corazón) en los pies y pantorrillas fue recomendado en su momento por Dorvault como estimulantes externos y por esta razón durante cierta época se aconsejaba su utilización [Penzoldt y Stintzing, 1896].

1.6. Sangría

El Dr. Hume, fue de los primeros en citar un ejemplo de restablecimiento completo de un perro envenenado mediante la aplicación de la sangría y se dedujo que podía ser útil en cierta fase del envenenamiento [Fabre, 1842; Orfila, 1846]. De todas formas,

la sangría, aunque insuficiente por ella misma para restablecer la salud de un envenenado por cianuro, si se creía útil para disminuir la congestión cerebral, al mismo tiempo que para expulsar fuera del cuerpo una parte del ácido que se había absorbido en la sangre [Orfila, 1846]. Por igual motivo se recomendaba la aplicación de sanguijuelas colocadas detrás de las orejas [Trousseau y Reveil, 1852].

1.7. Café

Sobre la infusión concentrada de café, también recomendada en su momento, indicaba Orfila, después de experimentar con múltiples condiciones de envenenamiento y de tratamiento con dicho remedio: "*Esta infusión no es el antídoto del ácido cianhídrico, ni un medicamento apropiado para combatir los síntomas que determinan*" [Orfila, 1829; Orfila, 1846]. Sin embargo, la infusión concentrada de café se siguió recomendando, y fue realmente utilizada durante un largo periodo de tiempo [Sánchez de Ocaña, 1869], aunque no se encuentran registrados episodios de envenenamiento en los que este agente fuera realmente efectivo [Fabre, 1842].

1.8. Carbonato de amoniaco

Otro de los "*antídotos milagrosos*" que fueron en su momento preconizados fue el carbonato de amoniaco. El rigor seguido en la comprobación de la efectividad de dicha sustancia como antídoto dejaba mucho que desear y los profesores Trousseau y Pidoux, que fueron testigos del experimento de Dupuy en el cual se basaba su propuesta consideraron que dicha experiencia no permitía en absoluto concluir que el carbonato de amoniaco fuera antídoto del ácido cianhídrico [Trousseau y Pidoux, 1842].

1.9. Respiración artificial

Entre las nuevas aportaciones hay que destacar la respiración artificial, que fue recomendada en 1840 por el Dr. James Blake. Fue el primero en observar y publicar que el cese de la respiración, en el envenenamiento por el ácido cianhídrico, podía revertirse mediante la respiración artificial [Blake, 1840]. No obstante, su observación no pareció tener en su momento una amplia difusión o aceptación. La respiración artificial no fue una práctica generalizada hasta bastantes años más tarde.

1.10. Eter sulfúrico

El uso del éter sulfúrico era justificado por Thenard en el sentido de que como el modo de obrar del cianuro sobre los animales de sangre caliente era destruyendo la sensibilidad y contractividad voluntarias de los músculos y la muerte que

ocasionaba era tanto más pronta cuanto más rápida fuera la circulación y más ensanchado los órganos de la respiración, el éter, según los experimentos de Paul Thenard [Thenard, 1840], retardaba y debilitaba mucho la intoxicación por el ácido prúsico instilado en la boca de los animales previamente anestesiados, de donde pudiera deducirse que este agente constituía un antídoto del ácido prúsico. Posteriormente, Cl. Bernard demostró que dicha sustancia no hacía otra cosa que disminuir la absorción a consecuencia, efectivamente, de la lentitud de la circulación que determinaba. En efecto, cuando el ácido prúsico se introduce en un vaso, o lo que es casi igual, cuando se absorbe rápidamente por el conducto respiratorio, los efectos de la intoxicación se manifiestan con una prontitud e intensidad ordinarias. En el caso de animales eterizados y envenenados luego por el ácido prúsico, no daban gritos ni experimentaban convulsiones, pero morían igual [Rabuteau, 1876; Chapuis, 1889].

1.11. Utilización de emético

Además de ser una operación lógica con el fin de eliminar el cianuro aun no absorbido, su recomendación era debida a que se había observado que en los casos en los que el restablecimiento se efectuaba espontáneamente, ello ocurría sobre todo cuando sobrevenían vómitos. Por esto se aconsejaba provocarlos siempre que el estado de parálisis del estómago no ofreciera una resistencia invencible [Fabre, 1842].

1.12. Hipoclorito de calcio o de sodio

Decía Baudrimont en 1844 que el principal contraveneno del HCN era el amoniaco o el cloro pero añadía que también eran útiles los vapores de los hipocloritos. Para apoyar su afirmación, indicaba Baudrimont que así había retornado a menudo a la vida gorriones que parecían muertos [Baudrimont, 1844]. A pesar de dicha recomendación, su empleo no aparece en la literatura médica posterior en casos de envenenamiento por ácido cianhídrico y cianuros.

1.13. Carbonato ferroso-férrico hidratado

Por esta época, 1845, apareció un nuevo agente antidótico contra el cianuro, el preconizado por los doctores F. y H. Smith que, según relata Bouchardat, consistía en tomar 7 partes de sulfato de protóxido de hierro (sulfato ferroso), de las que se transforman 4 en persulfato (sulfato férrico). A la mezcla de éstas en disolución, se añadían por cada parte, 3 ó 4 de carbonato de sosa (carbonato sódico). Se formaba de esta forma un precipitado moreno, mezcla de carbonato de protóxido y de carbonato de peróxido de hierro hidratado. Se ponía todo dentro de un frasco en el que se conservaba perfectamente [Larocque, 1845; Bouchardat, 1846; Dorvault, 1859]. Los óxidos de hierro en presencia de la sal alcalina formaban en el estómago del

intoxicado ferrocianuro férrico (azul de Prusia), compuesto no tóxico [Smith y Smith, 1846].

En 1846, Lepage, farmacéutico de Gisors, junto con Morin, médico veterinario estudiaron el efecto del antídoto de los doctores Smith [Lepage y Morin, 1846]. Concluyeron que no era eficaz en una ingesta por ácido cianhídrico anhidro o en diluciones muy concentradas, sin embargo, si era eficaz en envenenamientos por soluciones diluidas de ácido cianhídrico o por aguas destiladas de laurel-cerezo o de almendras amargas.

Según Trousseau y Reveil, su efectividad era muy similar a la del cloro y las afusiones de agua, pero presentaba el inconveniente de que se peroxidaba rápidamente por la acción del aire, por lo cual se recomendaba prepararlo en el momento de usarlo y ello hacía perder un tiempo precioso [Trousseau y Reveil, 1852]. No obstante, la fórmula tuvo una gran aceptación y, por ejemplo, la Farmacopea Belga publicada en 1854 preconizaba como contravenenos del ácido cianhídrico, además del agua de cloro, dicha composición [P.B.N., 1854].

Posteriormente el Dr. Smith propuso una nueva fórmula sustituyendo el sulfato férrico por percloruro de hierro disuelto y magnesia como medio para precipitar. Al parecer, el exceso de magnesia era añadido para impedir la acción del ácido clorhídrico sobre el azul de Prusia que se forma en el estómago. Ésta es poco importante a la temperatura del cuerpo; sin embargo, parecía siempre recomendable el expulsar pronto el precipitado que se formaba [Penzoldt y Stintzing, 1896].

1.14. Ferrum sulfuratum cum magnesia

Mr. Duffos trató de buscar un antídoto para combatir a la vez el envenenamiento por todas las preparaciones metálicas y ciánicas asegurando haberlo conseguido por medio de una mezcla de sulfuro de hierro hidratado, sulfato ferroso y magnesia, suspendidos en agua; mezcla que denominó "*ferrum sulfuratum cum magnesia*", que según él servía también en el envenenamiento por el ácido prúsico.

Esta propiedad de ser antídoto para tóxicos metálicos y para el cianuro hizo que se recomendará la mezcla para combatir la intoxicación del cianuro mercuríco. De todas formas, nunca se generalizó su empleo [Penzoldt y Stintzing, 1896].

1.15. Corrientes eléctricas

Decía Ferrer y Garcés que, debido a la poca eficacia de los antídotos clásicos para el cianuro, él mismo se decidió (1853) a experimentar la acción de la corriente eléctrica en este tipo de intoxicaciones [Ferrer y Garcés, 1853]. Realizó sus experiencias en conejos y, efectivamente, después de intoxicarlos con dos gotas de ácido cianhídrico en los ojos y después de conseguir la muerte aparente, les

aplicaba las corrientes eléctricas logrando un restablecimiento completo. La experiencia la repitió con otros animales como pollos, palomas, obteniendo los mismos resultados. No obstante no fue utilizado en clínica.

1.16. Atropina subcutánea y otros analépticos

Por estas fechas empezaron a recomendarse sustancias análepticas con la finalidad de estimular el sistema nervioso central, al constatar que, la mayor parte de las veces, los contravenenos químicos (cloro, amoníaco, sulfuro férrico hidratado con magnesia) llegaban ya tarde y era preciso, ante todo, llenar una indicación vital, que se conseguía por medio de la respiración artificial y por medio de sustancias estimulantes sobre el sistema nervioso central al interior, como el alcohol o el alcanfor inyectado subcutáneamente, ayudados de los excitantes externos ya comentados.

Así, Preyer, ya en 1867, propuso la atropina inyectada debajo de la piel, como antídoto dinámico, después de haberlo ensayado en animales [Fernandez Izquierdo, 1878; Nothnagel y Rossbach, 1881]. Preyer pretendió demostrar que la atropina y la hiosciamina, inyectadas preventivamente a los animales, les conferían tolerancia contra una dosis mortal de HCN [Vibert; Penzoldt y Stintzing, 1896].

No fue hasta 1891 que apareció en una publicación científica el primer intento de curación en un hombre intoxicado. Este sujeto fue tratado con inyecciones hipodérmicas de sulfato de atropina a dosis repetidas de 1 miligramo. El individuo recobró el conocimiento rápidamente, aunque murió algunas horas después por parálisis respiratoria inesperada [Wichmann, 1891].

1.17. Oxígeno

Raboureau, en su obra de 1876 "*Elementos de toxicología y medicina legal aplicada al envenenamiento*", además de recomendar los neutralizantes clásicos, indicaba como principal novedad la utilización del oxígeno [Raboureau, 1876]. También el Dr. A. Chapuis en 1889 aconsejaba, entre otros agentes, el uso del mismo [Chapuis, 1889].

1.18. Último tercio del siglo XIX

Poco a poco se intentaba encontrar agentes más efectivos frente al ácido cianhídrico y esta tendencia se incrementó en el último tercio del siglo XIX.

No obstante, no siempre las investigaciones finalizaban con un resultado satisfactorio y en algún caso terminaron en lamentables tragedias a causa de la insensatez o el error por autoconvencimiento de las virtudes de supuestos antídotos que desgraciadamente no eran efectivos. Tal fue el caso, ocurrido en 1878, de un

tal Dr. Augusto Fisher de Praga que, creyendo haber encontrado el medio de contrarrestar los efectos venenosos del cianuro de potasio en el clorhidrato de amoníaco, quiso practicar en sí mismo un ensayo. Desgraciadamente el profesor se había equivocado y sucumbió víctima de su error en medio de crueles sufrimientos. Curiosamente el Dr. Fisher era autor de un libro titulado "*Manera de hacer inofensivo el cianuro de potasio*" [L.I.M., 1878].

1.19. Empleo de sustancias oxidantes. (Permanganato de potasa, agua oxigenada...)

A finales del siglo XIX se empezó a utilizar, en el lavado gástrico, sustancias que transformaban químicamente el ácido cianhídrico en combinaciones inocentes. Se prefería utilizar las sustancias oxidantes, sobre todo el peróxido de hidrógeno [Kobert y Krold, 1891] y el permanganato de potasa [Kossa, 1892], frente a los más antiguos métodos de combinar el cianógeno con el hierro o el hierro y el magnesio. De estos antidotos químicos, el más fácil de emplear era el permanganato de potasio, porque se podía usar en la forma apropiada sin grandes dificultades y estaba presente en todas las boticas ya preparado, mientras que el peróxido de hidrógeno no se encontraba en el comercio en solución bien dosificada [Penzoldt y Stintzing 1896]. Su acción antidótica consistía en la formación de ácido ciánico, que sólo muy concentrado tiene una acción cáustica.

Según Kobert y Krohl [Kobert y Krold, 1891], el agua oxigenada podía salvar la vida a los animales que habían sido intoxicados con un poco más de la dosis mortal de ácido cianhídrico. La eficacia era debida, según dichos autores, a la formación de oxamida, que a pequeñas dosis, como las que se producen en la intoxicación por el ácido cianhídrico, no era perjudicial para la salud.

1.20. Sulfato cúprico

En 1883, el Dr. Schlosser publicó una tabla de antidotos para comodidad de los farmacéuticos y en ella recomendaba, en el caso de envenenamiento por ácido cianhídrico, una preparación con sulfato cúprico. No fue muy empleada, pero, ya avanzado el siglo XX, Roger Douris, concretamente en 1935, indicaba su utilización a dosis de 0,5-1 gramo en solución acuosa mediante inyección subcutánea [Douris, 1935].

1.21. Nitrato de cobalto

En 1894, el Dr. Antal, envió una comunicación a la Asociación Médica Austro-Húngara en la que recomendaba el empleo del nitrato de cobalto como antidoto del cianuro potásico. Con dicha sustancia, según el autor, se formaba una combinación insoluble e inofensiva [Antal, 1894]. Lang, un año más tarde confirmó, ensayándolo en conejos, las observaciones realizadas por Antal [Lang, 1895]. Una

nueva comunicación de 1899, deja constancia que dicha sustancia fue también estudiada con la misma finalidad en Rusia, pero al ser publicada en ruso no se han podido averiguar las conclusiones del estudio [Mossachwili, 1899]. Dicha sustancia tuvo alguna aceptación y aparecía recomendada en algunos tratados toxicológicos de los primeros años del siglo XX [Mata, ed. 1912 (2)].

1.22. Situación a finales del siglo XIX e inicios del siglo XX

A finales del siglo XIX, las medidas a tomar en caso de envenenamiento por cianuro eran, por lo general, procurar satisfacer al mismo tiempo las indicaciones de extraer el veneno, neutralizar la parte todavía no absorbida y conservar la vida gravemente amenazada empleando todas las medidas adecuadas.

La situación no se modificó en los siguientes años y se tuvo que esperar hasta los primeros años de la cuarta década del siglo XX, para que el tratamiento de los envenenamientos por cianuro diera un impulso definitivo con la consolidación de diferentes sustancias capaces de comportarse como verdaderos agentes antidóticos frente a este tipo de intoxicaciones.

2. SEGUNDA ETAPA: ANTÍDOTOS

Como ya se ha comentado, las propiedades de las diferentes sustancias antidóticas, que aparecieron a comienzos de los años treinta y que finalmente se terminarían utilizando de forma generalizada como antidotos, habían sido descritas muchos años antes, pero habían pasado prácticamente desapercibidas al no haberse considerado y valorado adecuadamente dichas experiencias.

El arsenal antidótico, que poco a poco fue enriqueciéndose hasta el momento actual, se reduce, sin embargo, a unos pocos grupos de sustancias que se caracterizan, cada uno de ellos, por tener similares propiedades y actuar por el mismo mecanismo antidótico:

a) azúcares, b) sustancias metahemoglobinizantes, c) sustancias donadoras de sulfuro y d) sustancias acomplejantes.

Para mantener una mayor claridad y uniformidad en el desarrollo de la evolución histórica de cada uno de estos grupos, se describen individualmente.

2.1. Azúcares

Durante cierto tiempo tuvieron una gran consideración por su capacidad de reaccionar con el cianuro y formar cianhidrinas atóxicas.

La acción del ácido cianhídrico sobre los aldehidos era ya conocida en 1830. En aquella época, Winkler [Bougault y Perrier 1920; Violle, 1926] dio a conocer un

procedimiento para la síntesis de los oxiácidos por acción del ácido cianhídrico sobre los aldehidos. Esta reacción fue aplicada posteriormente (1881) en los azúcares por el francés Schützenberger [Schützenberger, 1881] que fue el primero en demostrar que, bajo la acción del ácido cianhídrico y el agua, la glucosa podía dar lugar a ácidos C₇. Posteriormente, Kiliani (1885) popularizó dicha reacción [Kiliani, 1885] y a partir de entonces lleva su nombre.

Sin embargo, la utilización de la glucosa y otros azúcares como antídoto no se produjo hasta algunos años más tarde. Algunos [Lorenzo Velázquez, 1953] atribuyen el inicio del estudio de la glucosa y otros compuestos hidrocarbonados en el tratamiento de los intoxicados por cianuro a causa del célebre caso de Rasputín (1916). Una de las posibles respuestas al sorprendente fracaso del envenenamiento era acaso la presencia en los pasteles de algún antídoto que se opusiera al efecto del cianuro. Esta posibilidad fue aumentando su credibilidad cuando se vio que *in vitro* la glucosa inactivaba progresivamente el cianuro (Tesis Doctoral de Perrier, 1921), hecho que posteriormente (1925-26) también fue observado *in vivo* por Violle.

Viole, en 1926, al ser encargado por el *Conseil supérieur d'hygiène* de redactar una ponencia sobre la manera de evitar los accidentes ocasionados por la desratización de barcos con ácido cianhídrico, presentó una comunicación en la que recomendaba el empleo de la glucosa, como antídoto para las intoxicaciones por cianuro, administrada por vía intravenosa en solución al 10%.

En 1930 se conoció que la principal base de la acción antidótica de los azúcares era la formación directa de una cianhidrina no tóxica [Casser, 1930].

Estudios posteriores (en 1938 Zanda y Atzori observaron que la desintoxicación de los cianuros por la glucosa *in vitro* requería dos horas), indicaron que si bien la glucosa reaccionaba con el cianuro, ésta reacción transcurría de forma muy lenta frente a la rapidez de acción del cianuro por lo que su utilización como antídoto clínico frente a este compuesto era ineficaz [Sollmann, 1949].

2.2. Tiosulfato sódico y otros agentes suministradores de sulfuro

Actualmente se sabe que con concentraciones sub-letales, el cianuro se libera de su unión con el ion férrico de la citocromooxidasa y se convierte en tiocianato por el enzima sulfotransferasa (rodanasa) y una fuente de tiosulfato endógena. El tiocianato que se forma no es tóxico y se elimina rápidamente por los riñones. Este mecanismo endógeno de detoxificación puede ser potenciado en casos de intoxicación aguda por cianuro aportando una fuente exógena de sulfuro, siendo la más utilizada el tiosulfato sódico.

La capacidad del tiosulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, también denominado hiposulfito de sodio), como agente antidótico en los envenenamientos por cianuro, fue descrita, por vez primera, en 1895, por Lang [Lang, 1895].

No fue hasta 1926 que se retomó el interés por el tiosulfato sódico como antidoto del cianuro, pues, hasta ese momento, sólo se habían realizado algunos estudios sobre su acción antidótica en animales intoxicados mediante diferentes tipos de nitrilos [Verbrugge, 1899; Meurice, 1900; De Somer, 1914].

Por una parte, en 1926, el Dr. Ezio Milanesi, investigó en perros el efecto antidótico del tiosulfato de sodio y del azufre coloidal [Milanesi, 1926]. Por otra parte, el mismo año, el médico y toxicólogo argentino Alfredo Buzzo también se interesó en comprobar el trabajo de Lang y realizó una serie de experiencias para ver si el tiosulfato sódico era realmente un antidoto del HCN. En ellas llegó a establecer que su acción antidótica era real y que podía neutralizar una dosis diez veces mortal.

Buzzo preconizó su empleo, al menos en aquellos casos en los cuales la muerte no era rápida y había la posibilidad de establecer un tratamiento en el hospital, indicando que sin dicho tratamiento la muerte no podría ser evitada.

El primer caso publicado en todo el mundo de restablecimiento de un intoxicado por cianuro mediante la administración de tiosulfato sódico, que fue comunicado en la Semana Médica nº 3, año 1927, por el doctor argentino Alberto Martínez [Buzzo, 1932], tuvo la virtud de provocar un movimiento general que dio como resultado que su aplicación se generalizase y aparecieran un gran número de publicaciones indicando sus excelentes propiedades antidóticas, comprobadas clínicamente en intoxicados por cianuro [Buzzo, 1932]; de tal forma que al cabo de cinco años nadie desconocía su utilidad ni negaba la acción antitóxica del tiosulfato.

Además del tiosulfato sódico, con el paso del tiempo, otros agentes capaces de suministrar sulfuro se fueron estudiando, aunque ninguno de ellos presentó ventajas frente al tiosulfato [Hanzlik y Richardson, 1934; Chistoni y Foresti, 1932]

La utilización única del tiosulfato sódico como antidoto eficaz del cianuro tuvo un corto periodo de esplendor, pues a los pocos años su aplicación combinada junto a sustancias metahemoglobinizantes se mostraría mucho más eficaz. De hecho, en el momento en el que se preconizó, su utilidad fue real pero únicamente en aquellos individuos que no habían ingerido cantidades desproporcionadas de cianuro (por otro lado hecho muy habitual en los envenenamientos suicidas) y siempre que el tratamiento pudiera ser establecido rápidamente. El principal problema del tiosulfato era su lentitud de acción frente a la rapidez con la que actuaba el cianuro. La utilización combinada de agentes metahemoglobinizantes y sustancias aportadoras de sulfuro se describirá después de contemplar dichos agentes metahemoglobinizantes.

2.3. Agentes metahemoglobinizantes

El fundamento en que se basan es el siguiente: se sabe actualmente que la metahemoglobina tiene una afinidad mayor por el cianuro que la citocromooxidasa. Por ello, la metahemoglobina puede enlazarse al cianuro libre y causar la disociación del complejo cianuro-citocromooxidasa. Como resultado, el enzima citocromo-oxidasa queda liberado permitiendo reanudar su actividad en el sistema de transporte electrónico. Además, el cianuro intracelular liberado se une a la metahemoglobina formando cianometahemoglobina, mucho menos tóxica. Por ello, el suministro exógeno de sustancias capaces de generar metahemoglobina desencadenará todo este proceso.

El primer agente metahemoglobinizante que se ensayó como agente antidótico para el cianuro fue el nitrito de amilo. En 1888, Pedigo [Pedigo, 1888] describió por vez primera el antagonismo entre el nitrito de amilo y el ácido cianhídrico. El estudio se mantuvo desconocido durante mucho tiempo, ya que fue publicado en una revista que no tenía una amplia difusión.

Posteriormente a los estudios realizados por Pedigo, otros ensayos, realizados en 1933 por Chen, Rose y Clowes, demostraron que el nitrito podía proteger contra una cantidad de cianuro potásico cuatro veces superior a la dosis letal de cianuro [Chen y col., 1933(2)].

Sin embargo, el nitrito de amilo, como antídoto único, muy pocas veces ha sido utilizado en la terapia contra los envenenamientos por cianuro. No obstante, hay algún caso descrito. En Yugoslavia, los doctores Radomić y Dimnik lograron salvar la vida de un hombre que tomó 3,75 gramos de cianuro potásico en una tentativa de suicidio únicamente con la inhalación de nitrito de amilo [Radomic y Dimnik, 1955].

Otro de los agentes inicialmente utilizados como antídoto metahemoglobinizante fue el azul de metileno. Heymans y Maigre, de Ghent, demostraron en 1921 que el azul de metileno salvaba perros de la intoxicación por cianuro causada por el malonitrilo [Heymans y Maigre, 1921]. Geiger, en 1932, trató con éxito un caso clínico de envenenamiento y confirmó los resultados experimentales [Geiger, 1932].

En 1933, Geiger publicó dos nuevos casos clínicos de intoxicación por cianuro tratados con éxito con azul de metileno y recomendó su uso [Geiger, 1933]. A partir de ese momento, otras muchas publicaciones informaron de casos de envenenamiento por cianuro que fueron resueltos felizmente utilizando dicho colorante [Hanzlik y Richardson, 1934].

Comunicaciones posteriores desprestigiaron el uso del azul de metileno como antídoto eficaz porque se valoró como un pobre formador de metahemoglobina y al mismo tiempo revertía la reacción en presencia de coenzima. De hecho el

colorante es de mayor valor en el tratamiento de la metahemoglobinemia que en el envenenamiento por cianuro [Chen y Rose, 1952; Gosselin y col., 1976].

El conocimiento de la forma de acción del azul de metileno provocó la búsqueda de nuevos antidotos del cianuro que finalmente condujo al descubrimiento de una nueva terapia efectiva. La principal contribución del azul de metileno en el envenenamiento por cianuro fue que estimuló la investigación para descubrir más antagonistas del cianuro efectivos.

El formador de metahemoglobina más utilizado en los últimos 60 años y a partir del cual se fundamentó la terapia combinada junto a los suministradores de sulfuro, fue el nitrito sódico. Ya en siglo XX, en 1929, Miadoveanu y Gheorghiu [Miadoveanu y Gheorghiu, 1929] informaron que el nitrito sódico salvaba perros envenenados con dosis letales de cianuro potásico. Durante los años 30, el farmacólogo argentino Enrique Hug [Hug, 1933] demostró la utilidad práctica del nitrito sódico, en los casos de envenenamiento por cianuro, basándose en las experiencias realizadas con perros y conejos. Hug dedujo que el azul de metileno y el nitrito actuarían como antidotos a través de un mecanismo común, el cual convertía el cianuro en cianometahemoglobina inocua.

2.4. Combinación de agentes dadores de sulfuro con agentes metahemoglobinizantes

Estudios independientes realizados por Enrique Hug [Hug, 1933 (2)] y por Chen, Rose y Clowes [Chen y col., 1933], recomendaron la incorporación del tiocianato a los metahemoglobinizantes en una combinación antidótica capaz de antagonizar la intoxicación del cianuro. Se trataba de la combinación de dos drogas que actuaban con diferente mecanismo farmacológico.

De hecho, para llegar a la conclusión de la sinergia entre estos diferentes antidotos, Hug había realizado multitud de estudios sobre estos y otros antidotos. Así, en 1932, estudió en perros la acción antidótica del azul de metileno, sulfuro de sodio y nitrito de sodio [Hug, 1932] y una de sus conclusiones fue la observación de que el mecanismo de acción antidótica del hiposulfito de sodio era distinto al del azul de metileno y del nitrito de sodio.

Hug demostró la mayor efectividad de la combinación entre estos antidotos primero en conejos [Hug, 1933 (2)] y posteriormente en perros [Hug, 1933 (3)], concluyendo en ambos casos que la administración combinada de nitrito de sodio y de hiposulfito de sodio era superior a la acción de cada uno de estos antidotos administrados separadamente en la intoxicación cianhídrica. Finalmente, en otro estudio, Hug demostró, en perros, la potenciación de la acción conjunta de ambos antidotos [Hug, 1933 (4)].

En un estudio realizado por Chen, Rose y Clowes, publicado en 1934, los autores recomendaron el empleo en clínica del siguiente tratamiento: nitrito de amilo por

inhalación seguido de una inyección intravenosa de nitrito sódico y posteriormente otra de tiosulfato sódico [Chen y col., 1934].

La razón por la cual se potencian los efectos de estos agentes cuando son utilizados simultáneamente es la siguiente: la cianometahemoglobina creada por acción de los nitritos no es un producto estable sino que se descompone lentamente transformándose en metahemoglobina y liberando cianuro. Este lento desdoblamiento permite la eliminación del tóxico a condición que la dosis del ácido cianhídrico eliminado por Kg de peso y unidad de tiempo sea inferior al poder detoxificador normal de los tejidos. Era en previsión de posibles accidentes tardíos que Hug y Chen, independientemente, recomendaron la inyección intravenosa de hiposulfito de sodio después de haber inyectado el nitrito de sodio.

Como agentes metahemoglobinizantes se propusieron el nitrito de amilo y el nitrito de sodio. El nitrito de amilo se proponía pensando que durante el tiempo que se tardaba en la preparación del nitrito sódico para la administración intravenosa, éste podía ser rápidamente administrado por inhalación.

Esta combinación fue empleada clínicamente con éxito por primera vez en 1933 en dos casos de envenenamiento masivo (una niña que ingirió 5 gramos de cianuro potásico y una mujer que ingirió 2 gramos de cianuro potásico) y sus resultados fueron presentados en una sesión de la Sociedad de Biología de Montevideo el 9 de noviembre de 1933 [Viana y col., 1934].

En 1944, el equipo americano del Dr. Chen [Chen y col., 1944], presentó una comunicación en la que de quince casos de envenenamiento por cianuro tratados con la combinación nitrito-tiosulfato, catorce se recuperaron y un único paciente, que llegó moribundo, falleció.

En 1956, dichos doctores llevaban contabilizados 49 intoxicados tratados por este procedimiento de los cuales 48 se habían restablecido completamente [Chen y Rose, 1956]. La combinación de agentes metahemoglobinizantes y dadores de sulfuro es actualmente un antídoto vigente para el cianuro, si bien en Europa ha sido desplazado su uso por la hidroxocobalamina.

2.5. Sales de cobalto

Algunos de los compuestos de cobalto que se empezaron a estudiar en los años 50 se han convertido, en los últimos años y principalmente en Europa, en los antídotos de elección para el tratamiento de las intoxicaciones por cianuro. En el estudio de los antídotos del cianuro, la aparición de los compuestos de cobalto es proporcionalmente muy reciente y sin embargo, en muchos países, han desplazado a la combinación de metahemoglobinizantes y dadores de sulfuro.

Como se ha comentado previamente, ya a finales del siglo XIX, Antal preconizó el empleo del nitrato de cobalto como antídoto del cianuro [Antal, 1894] y, aunque

según el mismo doctor, había tratado con éxito intoxicaciones en humanos con dicho antídoto, ni este compuesto ni ningún otro que contuviera cobalto fue empleado en clínica en los siguientes 50 años [Sollmann, 1949], a pesar de que su eficacia fue confirmada en palomas y conejos en 1900 [Meurice, 1900]. La razón por la que no recibió un mayor interés es que se presentía que las sales de cobalto eran, por ellas mismas, demasiado tóxicas.

Pasados más de 50 años, en la búsqueda de compuestos que pudieran fijar cianuro fácilmente y que fueran lo suficientemente bien tolerados fisiológicamente como para ser útiles *in vivo*, renació el interés por los compuestos de cobalto y se investigaron de nuevo algunas de estas sales y compuestos que lo contenían. Así, en 1952 (dos años después de publicarse que en la composición de la vitamina B₁₂, o cianocobalamina, -compuesto carente por completo de toxicidad-, se encontraba presente un complejo de coordinación entre un grupo ciano y un átomo de cobalto [Brink y col., 1950] y que ésta podía obtenerse por reacción de la Vitamina B_{12a}, -hidroxicobalamina-, con sales de cianuro [Kaczka y col., 1950]), se realizó un estudio [Mushett y col., 1952] en el que se empleó, con éxito, la hidroxicobalamina intravenosa en ratones envenenados intraperitonealmente con cianuro. La eficacia de la hidroxicobalamina como antídoto para el cianuro o los compuestos cianogénicos, tales como el nitroprusiato sódico, fue demostrada, en los siguientes 30 años, en diferentes especies animales [Ballantyne y Marrs, 1987].

Otras sales y quelatos de cobalto se probaron como antagonistas potenciales del cianuro, ya que el uso de estos compuestos presentaba unas buenas bases farmacológicas, pues los iones cobalto formaban complejos estables con el cianuro. La principal razón para investigar su uso era que la reacción era rápida, mientras que los compuestos que generan metahemoglobina, por la naturaleza de su acción, ofrecían una protección que se veía retardada, en un momento en que era esencial la rapidez de la puesta en marcha de la acción.

Un compuesto que se ensayó y que actualmente sigue utilizándose en clínica es el etilendiaminotetraacetato de dicobalto (EDTA dicobáltico). El primero en estudiarlo fue el francés Paulet en 1958 [Paulet, 1958]. Posteriormente, otros investigadores informaron del éxito en el uso del EDTA dicobáltico en casos de envenenamiento bajo condiciones experimentales y clínicas [Way, 1981]. Actualmente en algunos países europeos se dispone de edetato de dicobalto bajo la forma comercial de "Kelocyanor" para el tratamiento de las intoxicaciones por cianuro y es, para muchos, el antídoto de elección. La toxicidad del edetato de dicobalto es mayor en ausencia de cianuro. Por ello, el medicamento no debe administrarse sin tener pruebas claras de una intoxicación por cianuro [Dreisbach, 1983; Proudfoot, 1985].

Retornando a la hidroxicobalamina, poco a poco fueron apareciendo Informes individuales, publicados por muchos autores, de intoxicaciones por cianuro tratados con este compuesto, recomendando con gran énfasis su utilización, con el propósito de que la hidroxicobalamina se convirtiera en el antídoto de elección.

La base fisiológica en la que se sustenta la acción de la hidroxocobalamina es a causa de que ésta reacciona rápidamente con el cianuro para producir cianocobalamina, una forma de vitamina estable y no tóxica (vitamina B₁₂). Estructuralmente, la hidroxocobalamina contiene un átomo de cobalto central en un anillo de estructura porfirínica. Su rápida reacción con el cianuro para formar vitamina B₁₂ o cianocobalamina es análoga a la de la unión del cianuro con la metahemoglobina, como ya indicó Mushett en 1952. Esta reacción inactiva un mol de cianuro por cada mol de hidroxocobalamina y, como el complejo resultante es extremadamente estable, hay un elevado grado de utilización antidótica *in vivo*.

El país con más experiencia clínica en compuestos con cobalto, principalmente con hidroxocobalamina, es Francia. En este país, el edetato de dicobalto es necesario que este presente en los lugares de trabajo [Bismuth y Baud, 1987], mientras que la hidroxocobalamina se da generalmente en los transportes medicalizados (SAMU, bomberos) o después de una admisión en un hospital. En otros países, la hidroxocobalamina y otros compuestos conteniendo cobalto fueron inicialmente muy poco usados como antidotos del cianuro, quizás por su elevado coste. Así, en Estados Unidos la combinación de nitrito y tiosulfato ha sido empleada más frecuentemente que la hidroxocobalamina o el edetato de dicobalto [Ballantyne y Marrs, 1987].

La elección de utilizar hidroxocobalamina frente al edetato de dicobalto es debido a que si bien el edetato es un antidoto igualmente rápido y eficaz, que no afecta al transporte de oxígeno, presenta diversos efectos secundarios: hipotensión, vómitos, cefaleas y diarreas.

2.6. Oxígeno

Aunque ya en el siglo XIX el oxígeno había sido recomendado por algunos en el tratamiento de los intoxicados por cianuro, su empleo no se había generalizado y posteriormente fue descartado cuando se fue conociendo el mecanismo por el cual el cianuro ejercía sus acciones tóxicas.

En el envenenamiento por cianuro, el transporte de oxígeno y la presión de oxígeno son generalmente adecuadas y sólo la utilización celular del oxígeno se ve deprimida, tal como se manifiesta por el retorno venoso rojo brillante, aun totalmente oxigenado. Como consecuencia, esto significaría, en teoría, que la administración de oxígeno sería inútil para antagonizar la intoxicación por cianuro. Efectivamente, el oxígeno no es un antidoto específico para el cianuro pero, a partir de 1930, empezaron a publicarse nuevas evidencias experimentales por las cuales éste podía ser recomendado como adyuvante en el tratamiento de la intoxicación de cianuro.

Ya en 1930, el italiano Ferraloro informó que se aumentaba la supervivencia de cobayas envenenadas con cianuro si se incrementaba la tensión de oxígeno

[Ferraloro, 1930]. En 1933, Ferraro y Kilman demostraron en sus estudios realizados en gatos intoxicados por cianuro el efecto beneficioso de la administración de oxígeno [Ferraro y Kilman, 1933]; Jervis en 1937, observó el mismo fenómeno [Jervis, 1937], Karsten en 1934 había comprobado el mismo efecto en truchas [Karsten, 1934], Wirth en 1937 lo observó en gatos y conejos. En 1959, Seymour Levine, del St. Francis Hospital de New Jersey, observó, durante los experimentos realizados sobre intoxicaciones subletales en ratas por administración intravenosa de cianuro potásico, que eran necesarias cantidades mayores de cianuro para inducir lesiones cerebrales si se administraba oxígeno que si el experimento era realizado en condiciones atmosféricas normales. Nuevos trabajos sobre ratones indicaron que las DL₅₀ de cianuro potásico fueron ligeramente incrementadas (10-20%) por administración de oxígeno. El tiempo de supervivencia después de dosis mortales también se incrementaba. Seymour, conocedor de las anteriores experiencias citadas, indicó que todos estos resultados sugerían la posibilidad de emplear el oxígeno en la terapia de los envenenamientos por cianuro [Levine, 1959].

Un estudio importante y de gran repercusión posterior en el empleo del oxígeno en clínica fue realizado en 1966. El equipo dirigido por James L. Way [Way y col., 1966], estudió el efecto de la administración de oxígeno en ratones envenenados con cianuro, cuando dicho oxígeno se sumaba a la acción de otros conocidos antidotos como los nitritos y el tiosulfato. Observaron que el oxígeno por sí sólo no ejercía prácticamente ninguna acción antidótica en los ratones envenenados con cianuro, pero que la acción del nitrito sódico, tiosulfato sódico y la combinación de estos dos agentes se veía potenciada por la administración de oxígeno al 95%. El mayor efecto antidótico se ejercía con esta última combinación y el oxígeno. De nuevo se sugería la posibilidad de ser aplicado en clínica. En este caso como agente adyuvante de los antidotos clásicos nitrato-tiosulfato.

A partir de todos estos estudios se fue introduciendo en clínica la administración adyuvante de oxígeno y dicha práctica empezó a verse reflejada en la literatura médica [Gosselin y col., 1976; Evreux y col., 1968; Bouletreau y col., 1971; Dreisbach, 1983; Bismuth y Baud, 1987].

2.7. Resumen

La evolución terapéutica de la intoxicación por cianuro ha sido muy marcada en estos últimos años y ha justificado el "estacionamiento" de antidotos muy clásicos (los metahemoglobinizantes). En la actualidad, el tratamiento de la intoxicación por cianuro se basa en medidas de soporte general (en particular la oxigenoterapia y la corrección de la acidosis metabólica) y en evaluar en cada caso el uso de los antidotos útiles en esta intoxicación [Munné y col., 1996].

VI- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA DETECCIÓN Y DETERMINACIÓN DEL CIANURO EN LA PROBLEMÁTICA QUÍMICO-FORENSE.

1. INTRODUCCIÓN

El proceso de evolución de los medios utilizados para determinar judicialmente si una persona había fallecido a causa de la acción del ácido cianhídrico o de sus sales ocupa por completo los dos últimos siglos (XIX-XX). Durante estos casi doscientos años, muchos problemas de naturaleza legal fueron surgiendo y se resolvieron gracias a la contribución de incontables profesionales que aportaron su dedicación, observación e ingenio en el esclarecimiento de este tipo de envenenamiento. El ácido cianhídrico, ácido muy débil y fácilmente desplazable de sus sales por el mismo ácido carbónico, desaparece más o menos rápidamente en contacto con la atmósfera y se transforma en ácido tiociánico durante los fenómenos de la putrefacción. Todo ello hacía, de por sí, difícil su investigación y con seguridad, los primeros peritajes químico-forenses permitieron que la acción de más de un envenenador quedara impune al no conseguir demostrarse la presencia de cianuro en las vísceras del fallecido.

Los primeros intentos de análisis médico-legales para determinar la presencia de cianuro en intoxicados por el ácido cianhídrico o sus sales se iniciaron a partir del momento en el que se tuvo la certeza de que dicha sustancia era tóxica y la causante de los envenenamientos y las muertes ocurridas durante años a causa del consumo de las aguas destiladas de laurel cerezo y otras plantas cianogénicas.

1. SIGLO XIX

2.1. Primeras reacciones utilizadas

En los primeros años del siglo XIX había muchas dificultades para poder detectar la presencia de cianuro en los casos de sospecha de intoxicación por dicho compuesto y únicamente se investigaba en el contenido gástrico del cadáver [Brugnatelli, 1811; Itner, 1814].

Las primeras reacciones químicas conocidas empleadas para la identificación de la presencia de cianuro, en los destilados de contenido gástrico de los intoxicados, fueron: las reacciones de formación de azul de Prusia y la reacción de precipitación del cianuro de plata [Orfila, 1825]. Ambas eran ya conocidas en tiempos de Scheele, si bien no eran empleadas con fines médico-legales.

2.1.1. Reacción de formación de cianuro de plata

El ácido cianhídrico en solución reacciona con el nitrato de plata produciendo un precipitado blanco de cianuro de plata [Orfila, 1829].

Esta reacción era, junto a la detección del olor característico del ácido cianhídrico, según Orfila, "*les moyens les plus sensibles pour déceler des atomes de cet acide*" [Orfila, 1829].

Fue rápidamente utilizada también en el análisis cuantitativo de cianuro [Orfila, 1829]. El peso del precipitado de cianuro de plata indicaba la cantidad de ácido cianhídrico que había reaccionado con la sal de plata para formarlo.

La precipitación de cloruro de plata, también de color blanco, podía confundir el resultado de forma que se viera incrementada, erróneamente, la cantidad de ácido cianhídrico. Por ello se procedía a disolver previamente el cianuro de plata formado con ayuda de ácido nítrico en caliente y posteriormente el ácido cianhídrico liberado, hacerlo reaccionar nuevamente con el nitrato de plata.

En 1829 comentaba también Orfila que la descomposición del cianuro de plata por el calor producía plata metálica y cianógeno, fácilmente reconocible [Orfila, 1829]. El cianógeno ardía con una llama de color púrpúreo característica.

2.1.2. Reacción de formación del azul de Prusia

La reacción de formación de ferrocianuro férrico, azul de Prusia, fue conocida mucho antes que el propio ácido cianhídrico. Es específica de dicho compuesto y fue de las primeras utilizadas en análisis forense a causa de dicha especificidad, aunque presentaba el serio inconveniente de su poca sensibilidad.

En opinión de Orfila, el olor característico del ácido cianhídrico y la formación del azul de Prusia eran los caracteres más decisivos de este ácido, ya que los precipitados de cianuro de plata y de cobre (que se comenta a continuación), si bien eran más sensibles, podían ser confundidos con una gran cantidad de otros precipitados.

2.2. Reacción de Lassaigue

La primera reacción descubierta en el siglo XIX se la debemos a A.M. Lassaigue. Este químico estudió durante los años 1824 a 1826 los envenenamientos por el ácido cianhídrico desde el punto de vista médico-legal [Fabre, 1842]. Según Lassaigue, la rapidez con que el ácido cianhídrico actuaba, aun administrado en dosis pequeñas, sin producir lesiones sobre los órganos con los que estaba en contacto, hacía que fueran de la mayor importancia las investigaciones químicas en el envenenamiento por este ácido para determinar con toda seguridad la causa del fallecimiento.

Utilizó como reactivo de identificación el sulfato de cobre. El líquido analizado tomaba un aspecto blanco-lechoso más o menos intenso si contenía ácido cianhídrico en muy bajas concentraciones y, en caso contrario, daba lugar a un precipitado de color castaño. Era más sensible que la reacción de formación de azul de Prusia y menos que la de formación de cianuro de plata [Chevallier y Idt, 1827; Valerius, 1845; Dorvault, 1859].

2.3. Aportación de Ossian Henry a la caracterización del cianuro de plata

Normalmente, el método que se seguía para reconocer que el precipitado blanco formado era realmente cianuro de plata, era el indicado por Orfila; es decir, descomponer el cianuro de plata por el calor y reconocer el cianogeno desprendido. El farmacéutico francés, Ossian Henry (1798-1873), propuso en 1837 [Henry, 1837] otro método para identificar inequívocamente el cianuro de plata formado. Consistía en caracterizarlo mediante la reacción de formación de azul de Prusia. Para ello hacía hervir el cianuro de plata con cloruro de sodio y una pequeña cantidad de agua destilada, formándose de esta forma cloruro de plata y cianuro de sodio. En el cianuro de sodio se procedía con la reacción de formación del azul de Prusia.

2.4. Nuevo procedimiento de Taylor para la investigación de cianuro sin necesidad de proceder a la destilación

En una memoria publicada en 1845, el toxicólogo inglés Taylor propuso un método para descubrir el ácido prúsico, evitando realizar la destilación, utilizando su gran volatilidad y la acción de su vapor sobre una solución de nitrato de plata. El procedimiento de Taylor era el siguiente: poner un poco del líquido a analizar en un vidrio de reloj, sobre el que se colocaba boca abajo otro igual mojado con nitrato de plata. Al exponer este pequeño aparato a la temperatura de 60°; si el líquido contenía ácido cianhídrico, se formaba cianuro de plata sobre el vidrio humedecido con la sal argéntica [Dorvault, 1859]. Sin embargo, Taylor reconocía que, al operar con líquidos putrefactos y materias animales conteniendo ácido prúsico, el nitrato era ennegrecido por el azufre. Además, se lamentaba también de que la reacción del ácido cianhídrico no permanecía largo tiempo limpia [Taylor, 1847].

2.5. Reacción de Liebig para la caracterización de cianuro y su aplicación al análisis químico-forense mediante la modificación realizada por Taylor

En 1847, el químico alemán Justus Von Liebig (1803-1873), propuso un nuevo procedimiento para descubrir el ácido prúsico en estado líquido [Liebig, 1847(2)]. Liebig, que había observado la poca sensibilidad de la reacción de formación de azul de Prusia, aplicó dicho descubrimiento al análisis del ácido prúsico. Vio que una solución muy diluida de ácido cianhídrico podía, por adición de una gota de

sulfuro de amonio y calentando la mezcla en un recipiente hasta su decoloración, formar un líquido conteniendo sulfocianuro de amonio que daba, con las sales de peróxido de hierro, un color de rojo de sangre muy intenso.

Taylor modificó el procedimiento propuesto por Liebig, ya que el suyo presentaba ventajas en los análisis médico-legales. El procedimiento de Taylor, que evitaba la destilación, consistía en calentar las materias sospechosas a una temperatura baja, después de haberse acidulado débilmente mediante ácido tartárico. Para operar, se colocaba la muestra sospechosa en un recipiente de vidrio grande que se recubría con otro frasco de la misma medida, sobre la que se añadían algunas gotas de sulfuro amónico. Se calentaba a 40-50°C y se evaporaba seguidamente la gota de sulfhidrato amónico. Sobre el residuo se ensayaba la reacción del sulfocianuro.

Taylor comprobó dicho método en casos prácticos, en los cuales, por los métodos convencionales no se hubiera detectado la presencia de ácido cianhídrico.

2.6. Determinación volumétrica de Liebig

Hasta 1851, para conocer la cantidad de cianuro presente en una muestra, a éste se le debía convertir primero en cianuro de plata, recoger el precipitado, lavarlo, secarlo y una vez pesado, su peso indicaba la cantidad de cianuro del cual procedía. La cantidad de cianuro era aproximadamente una quinta parte del cianuro de plata pesado. De nuevo Liebig, en 1851, propuso realizar una determinación volumétrica de cianuro con una solución valorada de nitrato de plata. Liebig, aprovechando la capacidad del cianuro como agente complejante de metales, observó que cuando se añadía iones de plata a una solución de cianuro, alcalina, se formaba un complejo estable. Cuando se añadía más ion plata, el exceso reaccionaba para formar un precipitado de cianuro de plata blanco. El punto de equivalencia estaba indicado por la aparición de una turbidez.

2.7. Reacción de Henry y Humbert

En 1856, los doctores Ossian Henry y Humbert [*Henry y Humbert, 1857; Henry y Humbert, 1857 (2)*], recomendaron un nuevo método, basado en la gran facilidad con que el bromo y el yodo se combinan con el cianógeno del cianuro de plata, para dar origen a bromuro y yoduro de cianógeno perfectamente cristalizado y de una composición bien definida.

2.8. Determinación volumétrica de Buignet

En 1859, el farmacéutico Jean Louis Henri Buignet (1815-1876), indicó un nuevo procedimiento para la determinación de las cantidades de cianuro presentes en una muestra [*Buignet, 1859*]. Para ello, sustituyó el nitrato de plata, empleado por Liebig, por el sulfato de cobre, trabajando en una solución hecha alcalina, no por el

hidróxido potásico, sino por el amoníaco. Buignet proponía realizar esta determinación volumétrica de la siguiente forma: Se trataba la solución de cianuro alcalino, a la que se adicionaba amoníaco, con una solución de sulfato de cobre valorada. En primer lugar se formaba un cianuro doble de cobre y potasio $\text{Cu}(\text{CN})(\text{KCN})_2$; cuando todo el cianuro había desaparecido en esta forma, el sulfato de cobre daba con el amoníaco en exceso un complejo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{++}$, de una intensa coloración azul celeste, que marcaba el término de la reacción [Ogier, 1899].

2.9. Reacción con el ácido pícrico

El alemán Hlasiwetz, en 1859, observó que cuando calentaba una solución concentrada de cianuro potásico a 60°C con una solución fuerte de ácido pícrico, obtenía una sustancia a la que dio el nombre de isopurpurato potasio [Hlasiwetz, 1959]. Esta sustancia cristalizaba rápidamente y se disolvía en agua dando soluciones color rojo-púrpura.

Por su parte, M.C.D. Braun, en 1865, vio también el mismo fenómeno, es decir, que el ácido pícrico disuelto en agua daba, en contacto con cianuro de potasio, una coloración rojo de sangre muy intensa. Remarcaba, sin embargo, que el ácido cianhídrico libre no presentaba ninguna reacción sobre el ácido pícrico y era absolutamente necesario saturarlo mediante un álcali cáustico [Braun, 1865].

Esta reacción fue utilizada por Carey-Lea [Dragendorff, 1888], el cual también indicó que cuando se neutralizaba una parte del líquido destilado con potasa y se añadía a ésta algunas gotas de una solución de ácido pícrico, calentándolas entre 50 y 60° , si había ácido prúsico, el líquido debía adquirir un color rojo de sangre. Esta reacción era menos sensible que otras previamente comentadas.

Adelantándonos unos años en el tiempo, hay que finalizar indicando que esta reacción, sensible y específica, fue finalmente modificada por L. Guignard, en 1906, para la detección del ácido cianhídrico mediante el empleo de un papel picrosódico, momento a partir del cual se extendió su uso [Guignard, 1906].

2.10. Estudios espectrofotométricos de la combinación del cianuro con la hemoglobina

Con el auge de las técnicas espectrofotométricas, hubo un intento de utilización de dichas técnicas para averiguar la presencia de cianuro en la sangre mediante el estudio de las combinaciones formadas entre la hemoglobina y el ácido cianhídrico.

A partir de una memoria de Lécorché y Meuriot en 1868 se indicó que el ácido cianhídrico podía formar combinaciones con la hemoglobina susceptibles de resistir sin descomponerse varios días después de la muerte [Lécorché y Meuriot, 1868].

En realidad, las expectativas creadas fueron rápidamente destruidas ya que, si bien en algunos casos se podían comprobar las propiedades espectrofotométricas características de la sangre tratada con cianuro fuera del organismo -cuando se analizaba la sangre del estómago en intoxicaciones por cianuro donde éste había sido ingerido en gran cantidad-, normalmente la sangre recogida en este tipo de intoxicaciones ofrecía los típicos caracteres espectroscópicos de la oxihemoglobina y nada hacía sospechar una intoxicación por ácido cianhídrico o cianuros [Eulenburg, 1886].

2.11. Reacción de Schönbein

El químico alemán Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), contribuyó al análisis de la presencia de cianuro con la reacción que lleva su nombre, "*reacción de Schönbein*", aun utilizada en nuestros días [Sunshine, 1969]. Dicha reacción fue publicada por Schönbein y Pagenthecher alrededor de 1868 [Schönbein y Pagenthecher].

Para reconocer si una atmósfera determinada no contenía ácido prúsico, cuando se abrían los frascos que encerraban las materias que se habían de examinar, recomendaban emplear una tira de papel empapada en sulfato cúprico e inmediatamente en la tintura de guayaco; en esta forma el reactivo podrá servir también en el momento de la autopsia y presentaba una sensibilidad de 1/300.000.

2.12. Estudios y modificaciones de la reacción de Schönbein

En 1870, Preyer modificó ligeramente el proceder de Schönbein (empleaba una solución alcohólica de guayaco, un poco diluida, mezclada con una solución ligeramente diluida de sulfato de cobre, en tan pequeña cantidad que la mezcla no llegaba a enturbiarse). Al contacto con este reactivo, una pequeña cantidad de ácido cianhídrico producía un bello y característico color azul [Preyer, 1870].

En 1878, el Doctor J.R. de Luanco, Catedrático de la Facultad de Ciencias de Barcelona, realizó una serie de estudios sobre la preparación y uso del papel reactivo ideado por Schönbein para que "*fuera tenidas en cuenta en los casos de verdadera o supuesta intoxicación con el ácido cianhídrico*" [Luanco, 1878]. Después de dar ciertos consejos en el modo de actuar con este reactivo, producto de las experiencias por él realizadas, indicó el principal problema de este método analítico, que no es otro que su poca especificidad. Luanco comprobó que, además del ácido cianhídrico, otras muchas sustancias, de naturaleza oxidante, provocaban una alteración en el papel de Schönbein.

2.13. Reacción de Vortmann

Una reacción que posteriormente aparece descrita en algunas obras de carácter toxicológico [Ogier, 1899; Douris, 1951], es la que publicó, en 1886, Vortmann

[Vortmann (1886)]. Dicho autor indicaba que sí se añadían a una fracción del líquido destilado algunas gotas de una solución de nitrito potásico, 2 o 3 gotas de percloruro de hierro, y ácido sulfúrico hasta la coloración amarilla clara, posteriormente se hervía y una vez enfriada se añadía amoníaco, se formaba nitroprusiato potásico, $\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\text{K}_2$. Éste, una vez filtrado, podía manifestarse mediante la adición de sulfuro amónico, en solución diluida, que comunicaba al líquido una coloración violeta. Según Vortmann, mediante dicha reacción se podía reconocer el ácido prúsico en las soluciones diluidas al 1/312.500.

2.14. Investigación de cianuros tóxicos en presencia de cianuros no tóxicos (ferrocianuros)

A medida de que las técnicas analíticas para la investigación de la presencia de cianuro en muestras post-mortem iban mejorando, empezaron a aparecer otros problemas médico-legales que obligaron a modificar los métodos empleados para aislar el ácido cianhídrico de las muestras a estudiar.

A partir de 1870 y como consecuencia de un caso de envenenamiento [Roussin, 1870], en los tribunales se empezó a considerar la posibilidad de que la presencia final de cianuro en los análisis de las muestras podía ser debida a que éstas contuvieran compuestos ciánicos no tóxicos, principalmente ferrocianuro potásico. Esta posibilidad, más teórica que real, provocó que en las operaciones preliminares dirigidas a aislar el ácido cianhídrico, se tuviera muy en cuenta el hecho de la existencia de ferrocianuro potásico, bien como único componente, bien junto con cianuro potásico.

Uno de los primeros en abordar este problema fue Pöllnitz [Dragendorff, 1888]. Después de éste, Taylor [Chapuis, 1889], Otto [Rabuteau, 1876; Chapuis, 1889; Dragendorff, 1888], Dragendorff [Chapuis, 1889] y Beckurts [Dragendorff, 1888] aportaron soluciones al problema, aunque, finalmente, el método que tuvo mas aceptación fue el procedimiento ideado por Jacquemin. Estaba basado en la inactividad del ácido carbónico frente a los cianuros dobles no tóxicos y a su propiedad de descomponer el cianuro de potasio en ácido cianhídrico y carbonato potásico o bicarbonato, según las condiciones. Así, cuando se hacía pasar el ácido carbónico a través de una solución de ferrocianuro potásico puro, a la temperatura ordinaria, o incluso a 50°C, no se sentía olor prúsico, y el papel de guayaco, impregnado en solución de sulfato de cobre diluido, no viraba a azul. El ácido carbónico no provocaba la aparición de HCN, como podría suceder con el ácido tartárico empleado por Pöllnitz, Taylor, Otto y Dragendorff [Chapuis, 1889].

2.15. Volumetría de Fordos y Gelis

Fordos y Gelis, idearon un nuevo método para cuantificar la cantidad de cianuro presente en una muestra [Fordos y Gelis]. Este método está basado en la reacción del

iodo sobre el cianuro potásico y la formación de yoduro potásico y yoduro de cianógeno [Wurtz]. El principal inconveniente de dicho método, como ya indicó Denigès en 1894, era que no podía ser utilizado más que en ausencia de todas aquellas sustancias que también eran activas sobre el iodo [Denigès, 1894].

2.16. Procedimiento de Kobert para la investigación de cianohemoglobina

En 1892, El profesor Kobert, publicó una memoria [Kobert, 1892] que resumía todas sus experiencias sobre la búsqueda de ácido cianhídrico en la sangre. El punto esencial que estableció era que el ácido cianhídrico, en contacto con la metahemoglobina, producía una nueva combinación, la cianohemoglobina (descubierta por el propio Kobert en 1891). Ésta, según Kobert, se distinguía de la metahemoglobina por su vivo color rojo y de la oxihemoglobina y sus combinaciones (donde la coloración es idéntica a la de este compuesto cianurado) por la ausencia completa al espectroscopio de las líneas de absorción características de estos diferentes cuerpos.

Fue sobre esta transformación que el profesor Kobert se basó para crear un método experimental, a la vez rápido y concluyente, para la determinación de la presencia de ácido cianhídrico en la sangre. Para ello, Kobert aconsejaba diluir 1 ml de sangre en 99 veces su volumen de agua destilada, y añadir gota a gota en la mezcla una solución recientemente preparada de ferrocianuro potásico al 1%, agitando durante toda la operación. Si la sangre no contenía cianuro, su color viraba del rojo al amarillo, es decir se formaba metahemoglobina, reconocible espectrométricamente, mientras que si el líquido contenía ácido cianhídrico, la solución se oscurecía volviéndose de un color rojo ladrillo (formación de cianometahemoglobina, con ausencia completa de líneas de absorción espectroscópicas).

2.17. Volumetría de Denigès

En 1893, el químico y médico francés George Denigès (1859-1951), ideó un nuevo método para la determinación cuantitativa de cianuros empleando una técnica volumétrica. Dicha reacción, llamada "*reacción de Denigès*", era una modificación del método de Liebig. Estaba fundamentada en la formación, en solución amoniacal, de un cianuro doble de plata y de potasio soluble, manifestándose el exceso de nitrato de plata por la formación de yoduro de plata (amarillo) a partir de yoduro de potasio añadido a la toma de prueba [Denigès, 1893].

La técnica volumétrica de Denigès fue empleada durante mucho tiempo, no únicamente en el campo químico-legal sino en todos aquellos casos en los cuales era necesario cuantificar el cianuro presente.

2.18. Otros reactivos alternativos a la resina de guayaco en la reacción de Schönbein

En 1896, los franceses Bourquelot y Bougault, estudiando la reacción de Schönbein, comunicaron que, además del ácido guayacónico de la resina del guayaco, también eran oxidadas otras sustancias en presencia de ácido cianhídrico y una solución diluida de sulfato de cobre. Así demostraron que si a un líquido que contuviera pequeñas trazas de ácido cianhídrico, se le añadía guayacol en solución acuosa y un poco de una solución diluida de sulfato de cobre, la mezcla se coloreaba de un rojo granate. Si en lugar de guayacol se añadía a-naphtol, daba lugar a una coloración azul malva. Con la veratrilamina la coloración era violeta, etc. [Bourquelot y Bougault, 1896].

3. SIGLO XX

3.1. Modificaciones de Brünnich a la reacción de Schönbein

En 1903, J.C. Brünnich, propuso una mejora de la reacción de Schönbein consistente en empapar al papel reactivo con formol [Brünnich, 1903]. Esto aumentaba considerablemente la sensibilidad del método.

3.2. Papel reactivo de fenolftalina. Reacción de Weehuizen.

En los inicios del siglo XX, uno de los primeros test para la detección de cianuro, basado también en la reacción de Schönbein, fue el publicado en 1905 por F. Weehuizen [Weehuizen, 1905].

Entre las sustancias capaces de sustituir la tintura de guayaco en la reacción de Pagentecher y Schönbein, Weehuizen propuso la utilización de la solución alcalina de fenolftalina que por oxidación pasaba a fenolftaleina dando una coloración roja.

Este método presentaba la ventaja de toda esta familia de reacciones, es decir su extremada sensibilidad, pero los inconvenientes de requerir un control cuidadoso y no ser específica para el cianuro ya que, al igual que las demás reacciones basadas en el mismo fundamento, podía producir resultados erróneos con minúsculas cantidades de otras sustancias oxidantes.

3.3. Papel picrosódico de Guignard.

De 1906 es el test del farmacéutico y botánico francés Léon Guignard (1852-1928), basado en la reacción del ácido picrico. Su novedad consistía en la utilización del denominado *papel picrosódico de Guignard*. Era un papel de filtro impregnado inicialmente con una solución de ácido picrico al 1% y después con una solución

de carbonato de sodio al 10%; una vez preparado se dejaba secar y se conservaba al abrigo del aire y la luz. La presencia de ácido cianhídrico era detectada al colorearse el papel de rojo debido a la formación de ácido isopurpúrico. El papel debía ser examinado a las 24 horas [Guignard, 1906 (2)].

3.4. Contribución de Moir al análisis de cianuro mediante la utilización del reactivo bencidina

En 1910, J. Moir publicó una nueva reacción. Estaba basada en la oxidación de un leucoderivado (tetrametoxidifenol) por el cianógeno naciente resultante de la descomposición de los cianuros por las sales de cobre. Según Moir, si el licor ensayado contenía más de 1/100.000 de ácido cianhídrico, se formaba inmediatamente un precipitado cristalino de *coerulignona*, de color rojo con reflejos púrpura. Si la concentración era más débil, aparecía una coloración rojo ladrillo [Moir, 1910]. Recomendaba evitar la acción de otras sustancias oxidantes e indicaba que se podía aplicar un papel impregnado con dicho reactivo de la misma forma como se utilizaba el reactivo de Schönbein.

Terminaba indicando que también se podía emplear la bencidina, que daba una coloración azul índigo y la dianisidina, verde azulada. Aunque, según Moir, eran menos sensibles. Por otro lado, según el mismo autor, eran mucho más seguras y se conservaban mejor.

Paradójicamente, el reactivo inicialmente indicado por Moir como el más sensible, no tuvo una gran aceptación y sin embargo, la bencidina, recomendada también por Moir, es un reactivo que se sigue utilizando en la actualidad para la investigación de cianuros.

3.5. Test de Gastaldi

La reacción de la bencidina, no lleva el nombre de su descubridor, Moir, sino que se la denomina *test de Gastaldi*. La razón es debida a que en 1913, una comunicación realizada por C. Pertusi y E. Gastaldi popularizó dicha reacción [Pertusi y Gastaldi, 1913].

Efectivamente, el test de acetato de cobre-bencidina, sensible a 0,25 mg de cianuro, en un límite de dilución de 1:200.000, es una de las pruebas más sensibles y de más fácil aplicación para detectar cianuro. La reacción se basa en la formación de azul de bencidina debido a la oxidación de la bencidina mediante la desaparición del Cu^+ frente al sistema Cu^{2+} - Cu^+ , lo cual eleva el potencial de oxidación del sistema y la bencidina se oxida. Aunque también es probable que se formen complejos cobre-bencidina [Bark y Higson, 1963].

3.6. *Modificación de Jennesseaux de la reacción de Lassaigne*

En 1918 se realizó una importante modificación sobre la reacción de Lassaigne, propuesta por León Jennesseaux [*Chelle y col., 1919*]. La modificación tenía como finalidad obtener en estado de cianuro cuproso todo el ácido cianhídrico presente en la muestra, es decir, evitar la simultánea formación de cianógeno. Para conseguir su objetivo, Jennesseaux hizo reaccionar el cianuro con el sulfato de cobre en presencia de un agente reductor, artificio gracias al cual no se formaban los cianuros cúpricos y cuproso-cúpricos. Mediante esta modificación se podía aumentar la sensibilidad de la primitiva reacción de Lassaigne hasta treinta veces.

3.7. *El "ácide cyanhydrique dissimulé" de Chelle*

Una aportación de considerable importancia, desde el punto de vista de la analítica químico-forense, fue dada a conocer por Chelle en 1919. Hasta esta fecha, en una intoxicación mortal por cianuro, el estudio químico post-mortem debía realizarse rápidamente, pues al cabo de muy pocos días el cianuro ya no era detectable. Todos los tratados clásicos de toxicología estaban de acuerdo en decir que el cianuro desaparecía en los tejidos o por lo menos era disimulado en sus reacciones muy rápidamente, después de la muerte. Se suponía que dicho ácido se descomponía en ácido carbónico y amoniaco, pasando por un estado intermedio en forma de formiato amónico.

Extrañado por la relativa lentitud con la que el ácido cianhídrico se hidrataba, *in vitro*, transformándose en ácido fórmico, si se comparaba con la rapidez de transformación del mismo ácido en el cadáver, Chelle pensó que en el proceso de transformación de este ácido en la putrefacción cadavérica estaba regido por otro mecanismo diferente al de la fijación del agua, con oxidación posterior. Por otro lado, lo que primero llamaba la atención al observador en el fenómeno de la putrefacción, era la producción rápida y abundante de productos sulfhídricos [*Chelle, 1919*].

A partir de estos hechos bien establecidos y, por otra parte, de la facilidad con la que el ácido cianhídrico se transformaba en ácido sulfociánico bajo la influencia de los derivados sulfhídricos, Chelle sospechó, siendo en ello el primero de entre todos los diversos autores que se habían ocupado del tema, que la transformación del ácido cianhídrico en el cadáver podía ocurrir no en el seno del ácido fórmico, como se creía hasta entonces, sino en el seno del ácido sulfociánico.

Para verificar esta hipótesis, Chelle estableció un método que permitía medir separadamente las trazas de HCN y de HCSN en un medio complejo. Medía primero el ácido cianhídrico, después añadía al medio un oxidante apropiado, que transformaba el tiocianato presente en ácido cianhídrico, que era medido a continuación.

Seguidamente realizó una serie de experiencias en la sangre *in vitro*. A una sangre de buey defibrilada, Chelle le adicionó ácido cianhídrico y ácido tiocianico a dosis variables, posteriormente investigó estas sustancias después de 10 y 30 días. Este ácido cianhídrico, que parecía ser destruido en la putrefacción, reapareciendo bajo la acción oxidante del CrO_3 y que a partir de este momento, Chelle denominó *acide cyanhydrique dissimulé*, debía proceder de una transformación parcial o total del cianuro en sulfocianuro según su hipótesis. Este estudio *in vitro* fue posteriormente comprobado por el propio Chelle en un estudio *in vivo* [Chelle, 1919 (2)].

Este descubrimiento, de gran trascendencia químico-legal, permitiría, a partir de entonces, la investigación de los envenenamientos por ácido cianhídrico y cianuros con muchísimas más garantías y sin la necesidad de la inmediata actuación analítica o, en los casos de que dicha actuación fuera tardía, que dicha investigación no quedara en modo alguno imposibilitada. De todas formas, en la interpretación de los resultados, la experiencia, la sintomatología y antecedentes y el conocimiento de las otras fuentes posibles de tiocianato eran factores importantísimos a tener en cuenta.

3.8. La aireación, un nuevo medio para el aislamiento del cianuro de las muestras a analizar. Aparato de Chelle

En 1919, una nueva e importante aportación, también del químico francés Chelle, merece ser mencionada y reconocida como un importante avance en la investigación químico-legal de las intoxicaciones por cianuro [Chelle, 1919 (3); Chelle, 1919 (4)]. Hasta este momento, en todo análisis destinado a la detección de cianuro en muestras biológicas, la operación inicial para liberar el ácido cianhídrico era la destilación con ácido tartárico. Esta operación producía un volumen de destilado relativamente considerable, pues no todo el ácido cianhídrico era liberado en las primeras fracciones del destilado. Chelle sustituyó la destilación por el simple desplazamiento del ácido cianhídrico en una corriente de aire que se hacía borbotear en una solución alcalina en la cual se podía elegir su volumen dependiendo de la cantidad de ácido cianhídrico que debía retener.

Chelle, con ayuda de un dispositivo diseñado por él mismo, haciendo pasar la corriente de aire en frío durante 3 horas a razón de 75 litros/hora, extrajo prácticamente la totalidad (95%) del ácido cianhídrico contenido en 50 ml de solución a dosis que variaban entre 54 mg y 0,48 mg.

3.9. Técnica volumétrica propuesta por el Dr. Schulek

En 1923, M.E. Schulek, viendo que el método de Fordos y Gélis no se podía utilizar en presencia de cuerpos reductores tales como los sulfuros, los sulfitos y los hiposulfitos, propuso un nuevo proceder basado en el hecho de que, en una solución ligeramente ácida, los cianuros y los sulfocianatos alcalinos eran

transformados cuantitativamente por el agua de bromo en bromuro de cianógeno [Schulek, 1923].

El bromuro de cianógeno era estable en solución débilmente ácida. El fenol no reaccionaba sobre el bromuro de cianógeno en las primeras cuatro horas y permitía eliminar el agua de bromo en exceso. En un cuarto de hora, el ioduro de potasio, en solución ácida, reaccionaba con el bromuro de cianógeno de forma cuantitativa. El iodo liberado no era miscible con el fenol en un periodo de tiempo de 4-5 horas en la oscuridad. Operando con un exceso suficiente de fenol, el líquido permanecía limpio e incoloro. Todo ello permitía una volumetría final del yodo formado, mediante una solución valorada de hiposulfito de sodio 0,01 N en presencia de almidón. Schulek consideraba este método muy apropiado en las investigaciones toxicológicas.

3.10. Reacción de la fluorescina

En 1924, el profesor Stamm propuso utilizar la fluorescina como reactivo del ácido cianhídrico. Decía el autor que la fluorescina, en contacto con un agente oxidante, se transformaba en fluoresceína, presentando una intensa fluorescencia en solución alcalina [Stamm, 1924]. Stamm, conocedor de la reacción de la fenolftalina empleada en la investigación de los cianuros, indicó que las propiedades de la fluorescina podrían ser también útiles para la investigación del ácido cianhídrico, utilizándola en las mismas condiciones que la fenolftalina [Stamm, 1924 (2)]. Esta reacción presentaba el mismo inconveniente que todas aquellas que se basaban en el mismo fundamento y, aunque era muy sensible, carecía de especificidad.

3.11. Método de Magnin. Utilización de papel reactivo para la formación del azul de Prusia

En 1931, el Dr. Georges Magnin, presentó una serie de modificaciones al método de formación de azul de Prusia con la finalidad de aumentar considerablemente su sensibilidad y que pudiera ser útil en aquellas investigaciones toxicológicas de naturaleza legal en las que las cantidades de cianuro a detectar eran muy reducidas [Magnin, 1931; Magnin, 1931 (2)].

A su parecer, la formación del azul de Prusia era la forma más incontestable de reconocer dicho tóxico. Aunque, en muchos casos, la pequeña cantidad de cianuro presente hacía muy dificultoso, e incluso inviable, la puesta en práctica de dicho método.

Por ello, el Dr. Magnin propuso la utilización de un papel reactivo, inicialmente impregnado con una solución de NaOH al 5%, que se introducía en la parte superior de un frasco que contuviera las vísceras en las cuales se quería investigar la presencia de ácido cianhídrico. Se dejaba durante 5 minutos, agitando ligeramente y se retiraba con precaución. Sobre el extremo que se había empapado

con el NaOH se depositaban unas gotas de sulfato ferroso diluido y preparado recientemente. Después de esto, se añadían en la misma parte del papel unas gotas de ácido clorhídrico al 10%. Si en las vísceras existía una cantidad apreciable de ácido cianhídrico, se formaba, especialmente en el borde y en la punta del papel una coloración azul característica con una intensidad proporcional a la cantidad presente de cianuro. Se podía aumentar la sensibilidad calentando las vísceras durante un tiempo y situando el papel reactivo en la parte superior del frasco.

Recomendaba su utilización, pues evitaba la destilación de las vísceras, era de una seguridad absoluta ya que estaba basada en una reacción específica del cianuro y el papel reactivo podía ser utilizado posteriormente como pieza de convicción.

Este método fue ligeramente modificado por Gettler y Goldbaum en 1947 y será comentado en su momento. En este punto, únicamente es importante indicar que fue a partir de la publicación del trabajo de Gettler y Goldbaum que dicho método alcanzó una extraordinaria difusión y utilización por parte de gran número de laboratorios de química forense.

3.12. Reacción de Aldridge. Método colorimétrico con el reactivo piridina-bencidina

Entre los años 1904-1905, el químico alemán W. König ideó una síntesis de colorantes derivados de la piridina. Estaba basado en la formación de un haluro de cianógeno (cloruro o bromuro) al que posteriormente se hacía reaccionar con la piridina, produciéndose una apertura del anillo, para formar el aldehído glutacónico. Este último se le hacía reaccionar con diferentes aminas aromáticas para formar distintos colorantes [König, 1904; König, 1905].

En 1944, W.N. Aldridge, fue el primero en utilizar la reacción de König para el análisis de cianuros [Aldridge, (1944)].

El método analítico ideado por Aldridge utilizaba el reactivo piridina-bencidina e implicaba esencialmente los siguientes procesos:

1°.- Absorción del HCN por NaOH 1N. Inicialmente la técnica utilizada para liberar el cianuro en forma de ácido cianhídrico fue la destilación, posteriormente fue sustituida por la microdifusión.

2°.- Añadir agua de bromo para transformar el ácido cianhídrico en bromuro de cianógeno.

3°.- Después de la eliminación del exceso de bromo mediante la adición de una solución de arsenito sódico, se hacía condensar el bromuro de cianógeno con piridina y bencidina, desarrollándose inicialmente una coloración anaranjada intensa, que en el transcurso de los siguientes seis minutos pasaba a una coloración roja, que podía medirse espectrofotométricamente después de una permanencia de 30 minutos en la oscuridad.

Un año más tarde (1945) Aldridge modificó el método y consiguió aumentar la sensibilidad en un 75%. La sensibilidad obtenida finalmente era de 0,2 ppm con una precisión de +/- 2% [Aldridge, 1945].

El método de Aldridge presentaba como inconvenientes el hecho de que la bencidina es cancerígena, que la coloración desarrollada no era muy estable y exigía un control riguroso de la temperatura y, por último, que la reacción sólo podía ser realizada en medio ácido.

3.13. Reacción de Epstein

Joseph Epstein, en 1947, publicó un nuevo método [Epstein, 1947], destinado a determinar la concentración de cianuro en destilados de órganos animales, basado también en la reacción de König pero que presentaba la ventaja sobre el de Aldridge de no utilizar reactivos cancerígenos, dar una coloración más estable y poder realizarse tanto en medio ácido como en medio neutro o ligeramente básico.

La formación del cloruro de cianógeno era realizada por Epstein mediante la utilización de cloramina T, en lugar del agua de bromo, y este cloruro de cianógeno era condensado en una mezcla de piridina (conteniendo 0,1 % de bis-pirazolona) y 1-fenil-3-metil-5-pirazolona que producía una coloración azulada, estable durante 30 minutos a 25°C y que seguía la ley de Beer-Lamber en el rango de 0,2-1,2 µg de cianuro.

3.14. Método de Gettler y Goldbaum

También en 1947, A.O. Gettler y L. Goldbaum, propusieron un método destinado a la determinación de pequeñas cantidades de cianuro en el cual se conseguía aumentar la poca sensibilidad que presentaba la reacción del azul de Prusia. Mediante dicho método se alcanzaba un límite de sensibilidad [Gettler y Goldbaum, 1947].

El ensayo consistía en hacer pasar el ácido cianhídrico liberado de la muestra por un papel reactivo al cual previamente se había impregnado con sulfato ferroso e hidróxido sódico. El papel reactivo se sujetaba adecuadamente mediante unas pestañas de vidrio especialmente diseñadas para tal fin.

Si la coloración azulada era permanente, indicaba la presencia de cianuro y, además, la intensidad de la mancha era proporcional a cantidad de cianuro presente en la muestra. Una de las grandes ventajas de dicho test era que al emplear la reacción de formación del azul de Prusia se utilizaba una prueba específica para cianuros y que, por otra parte, se eliminaba el inconveniente de su poca sensibilidad.

3.15. Reacción colorimétrica mediante el empleo de la dimetilglioxima

En 1950, F. Feigl y H.E. Feigl, informaron de un procedimiento analítico colorimétrico para la determinación de cianuro en el cual el desmascaramiento de dimetilglioxima por acción del CN^- sobre un complejo dimetilglioximato de paladio permitía a los iones níquel presentes formar un dimetil-glioximato de níquel rojo [Feigl y Feigl, 1949].

3.16. Reacción de Asmus y Garschagen. Reactivo piridina-ácido barbitúrico

Asmus y Garschagen, en 1953, sustituyeron la bencidina de Aldridge y la pirazolona de Epstein por el ácido barbitúrico, obteniendo una coloración roja muy intensa y estable [Asmus y Garschagen, 1953]. La modificación aportada por los autores permitió una mayor estabilidad de la coloración producida, lo cual hizo que dicho método fuera adoptado en muchos laboratorios de química forense para la investigación de cianuro en muestras biológicas, tanto para estudios cualitativos como cuantitativos.

3.17. Otras reacciones fundamentadas en la reacción de König y utilizadas para la determinación de cianuro

Muchas otras reacciones, fundamentadas en la reacción de König, han ido apareciendo a partir de entonces. Así, por ejemplo, se ha utilizado un derivado de la piridina, la γ -picolina, junto con el ácido barbitúrico [Nagashima Shigeru, 1977], obteniéndose una coloración azul-violeta, cuya máxima absorbancia se alcanza a los cinco minutos y se mantiene constante durante unos treinta minutos a 25°C. También se ha descrito la utilización del reactivo ácido nicotínico-pirazolona [Ishii y col., 1973]; y la del reactivo isonicotinato sódico-barbiturato sódico [Nagashima Shigeru, 1978].

Al citar estas reacciones, se ha dado un salto en el orden cronológico con la finalidad de completar todas aquellas reacciones fundamentadas en este principio. De todas formas, éstas últimas reacciones han sido poco utilizadas en química forense pues no presentan ventajas apreciables frente a las anteriores y en la época en las que fueron dadas a conocer (a mediados de los años 70), otros métodos analíticos empezaban a desplazar a las técnicas colorimétricas basadas en la reacción de König.

3.18. La microdifusión empleada como método de liberación del ácido cianhídrico de la matriz biológica

Hasta 1950, únicamente había dos métodos para liberar el ácido cianhídrico de la matriz biológica; éstos eran: a) la destilación, como procedimiento más antiguo y

b) la aireación (método de Chelle, método de Gettler y Goldbaum). En 1950, E.J. Conway diseñó un aparato para el aislamiento de tóxicos volátiles que permitía determinar dichos tóxicos en volúmenes de muestra muy pequeños [Conway, 1950]. El fundamento del proceso era muy simple; si una sustancia volátil era liberada de su matriz biológica en un espacio confinado y en el mismo espacio había también un disolvente en el cual la sustancia volátil era de fácil disolución, poco a poco se podía desplazar dicha sustancia de la matriz biológica hasta el disolvente elegido. A dicho procedimiento se le denominó “análisis por microdifusión” y el aparato más comúnmente empleado para realizar dicha operación fue la *célula Conway*.

Una célula Conway está provista de dos compartimentos separados y concéntricos. El pocillo central está destinado a albergar el solvente o absorbente y en el compartimento exterior se deposita la muestra. Consta también de una tapa que hermetiza el sistema y que impide la pérdida del analito a medida que éste se va liberando de la matriz biológica, de manera que va siendo recogido por la solución dispuesta para tal fin en el pocillo central. Después de un cierto tiempo, en unas determinadas condiciones de temperatura que dependen de la sustancia que se quiera determinar, el tóxico volátil es liberado en su totalidad y retenida en una solución que facilite su posterior análisis [Sunshine, 1969].

El análisis por microdifusión se manifestó extraordinariamente adecuado para la detección y cuantificación de pequeñas cantidades de sustancias volátiles. Conway lo empleó para la determinación, además del cianuro, de sustancias tales como el amonio, etanol, dióxido de carbono, aminas volátiles y monóxido de carbono.

En 1954, Milton Feldstein y Niels C. Klendshoj propusieron su utilización para la determinación de cianuro en fluidos biológicos [Feldstein y Klendshoj, 1954].

3.19. Reacción con mercurio (II)- p-dimetilaminobenzalrodanina

También en 1954, los doctores Otto Alcides Ohlweiler y Jorge Oliveira Meditsch, utilizaron la técnica de microdifusión de Conway en la aplicación de una reacción para la determinación de pequeñas cantidades de cianuro [Ohlweiler y Meditsch, 1954].

Ya en 1936, Strafford y Wyatt habían recomendado la reacción coloreada del ion mercúrico con la p-dimetilaminobenzalrodanina para la determinación fotométrica de pequeñas cantidades de mercurio [Strafford y Wyatt, 1936].

En la tesis doctoral de Ohlweiler, en 1948, dicho autor, basándose en la acción complejante del ion cianuro con el ion mercúrico, aplicó esta reacción en la determinación de microcantidades de cianuro. El método consistía esencialmente en tratar la solución que contenía cianuro con un exceso bien determinado de nitrato mercúrico, ajustar convenientemente la acidez del medio y adicionar el reactivo orgánico bajo la forma de una solución alcohólica del 0,02%. El cianuro complejaba una cantidad aproximadamente equivalente de mercurio, con la formación de cianuro mercúrico no ionizado, y solamente el exceso no complejado

era entonces capaz de reaccionar con la p-dimetilaminobenzal-rodanina dando un producto coloreado.

Mediante la aplicación de la técnica de microdifusión de Conway, Ohlweiler y Meditsch consiguieron evitar las dificultades ocasionadas por los efectos de acidez y de la presencia de sales extrañas. A pesar de ser una técnica prometedora en la investigación químico-forense, no hay constancia de que esta reacción haya sido utilizada para tal fin.

3.20. Método propuesto por Bertrán Capella

En 1960, el médico y biólogo Dr. Alejo Bertrán, durante muchos años Director del Departamento de Barcelona del Instituto Nacional de Toxicología y que siempre demostró un especial interés por el ácido cianhídrico, publicó una comunicación en los Anales de Medicina Forense en la que proponía, para el estudio de la presencia de cianuro en muestras biológicas, el empleo de la reacción de formación del azul de Prusia juntamente con la técnica de microdifusión para la liberación del ácido cianhídrico. Para ello proponía colocar en la cámara central de una célula Conway el mismo papel reactivo descrito por Gettler y Goldbaum en 1947 y proceder a la microdifusión [Bertran, 1960].

No fue ésta la única contribución del Dr Bertrán a la investigación químico-forense del cianuro. En 1961, publicó, junto con el Dr. Hernández Gutiérrez, una modificación del método de Gettler y Goldbaum logrando determinar simultáneamente CN^- y S^{2-} mediante el empleo de dos papeles reactivos colocados uno detrás del otro. (uno de acetato de plomo y el otro de hidróxido ferroso alcalino) [Bertrán y Hernández, 1961].

3.21. Reacción de Guilbault y Kramer

En 1966, una nueva reacción colorimétrica de extremada sensibilidad y especificidad fue dada a conocer por los doctores George G. Guilbault y David N. Kramer [Guilbault y Kramer, 1966].

Estos autores eran conocedores de que el p-nitrobenzaldehído reaccionaba específicamente con el cianuro para dar un reductor activo, capaz de reducir varios compuestos con formación de productos altamente coloreados. Además, como en el transcurso de la totalidad del proceso el cianuro se regeneraba, daba lugar a una reacción catalítica con el correspondiente aumento de sensibilidad.

Experimentos preliminares indicaban que esta reacción podía ser la base de un método sensible y específico para la detección de cianuro. La cianhidrina producida reaccionaba con el o-dinitrobenceno para dar un compuesto de color azul intenso. Al ser una reacción catalizada por el propio agente a analizar, su

sensibilidad se veía sensiblemente incrementada, pudiéndose determinar hasta 1,3 ng de cianuro.

Esta reacción, por su especificidad, sensibilidad y rapidez de ejecución fue implantada en muchos laboratorios de urgencias toxicológicas. Incluso, para mayor rapidez en la ejecución del ensayo, se presentó una modificación en el proceso [Dunn y Siek, 1990] consistente en realizar el análisis directamente en una célula Conway, de forma que en el compartimento central, además del hidróxido sódico que capturaba el ácido cianhídrico liberado, se le añadía el p-nitrobenzaldehído y el o-dinitrobenceno, con lo cual se producía la reacción colorimétrica simultáneamente a la liberación del cianuro de la matriz biológica. Una coloración violeta en el compartimento central de la célula Conway indicaba que el ensayo era positivo.

3.22. Detector potenciométrico. Electrodo selectivo para cianuro

En 1967 surgió un nuevo procedimiento para la determinación de pequeñas cantidades de cianuro; la determinación potenciométrica mediante la utilización de un electrodo selectivo de membrana para cianuro [Orion Research Inc, 1967].

El electrodo contenía en el extremo inferior una membrana sólida con una mezcla de haluros de plata. Cuando la membrana entraba en contacto con la solución de cianuro, los iones de plata situados en la superficie de la membrana se disolvían y pasaban a la solución. Los iones plata del interior de la membrana se trasladaban entonces a la superficie de la membrana para sustituir a los iones disueltos, estableciéndose de esta forma una diferencia de potencial que era directamente proporcional a los niveles de cianuro presentes en la solución. Este potencial era medido respecto a un potencial de referencia constante. Presentaba un límite de detección de $8 \cdot 10^{-6}$ M ó 0,2 ppm de cianuro, con una reproducibilidad de +/- 2%.

La técnica del electrodo selectivo de cianuro, por su sensibilidad y reproducibilidad, fue rápidamente incorporada en los laboratorios de química forense [Ballantyne y Marrs, 1987]. Esta técnica era frecuentemente utilizada combinada con técnicas de microdifusión y, en muchos casos, después de un análisis cualitativo colorimétrico indicativo de la presencia de cianuro. En la actualidad, se sigue utilizando en muchos laboratorios [Yagi y col., 1990; McAnaffay y col., 1979].

3.23. Últimos treinta años del siglo XX.

En estos últimos años, el análisis químico-forense dirigido a la investigación de la presencia de cianuro se ha convertido en la mayoría de laboratorios en un ensayo de rutina. Se emplean principalmente para ello test colorimétricos basados en papeles reactivos de alta sensibilidad pero poca selectividad, utilizados como ensayos preliminares; reacciones colorimétricas, de carácter cualitativo y

cuantitativo, basadas en la reacción de Köning (generalmente el más utilizado es el reactivo piridina-ácido barbitúrico), previa microsifusión; empleo de detectores selectivos de membrana también previa microdifusión; aunque la mayoría de los métodos citados en este capítulo son utilizados en mayor o menor medida en la actualidad. Además de todos ellos, en estos años entra en escena una técnica que en la actualidad está desplazando a todas las demás en los estudios toxicológico-forenses, la cromatografía de gases.

3.24. Test espectrofotométrico por formación de tetracianoniquelato (II)

Antes de referirnos a esta técnica, es necesario citar una reacción descrita en estos años y que también es utilizada en química forense. En 1972, M.W. Scoggins, aprovechando la rápida reacción entre los iones cianuro y níquel en solución amoniacal, los cuales formaban un anión complejo y estable de tetracianoniquelato(II) ($\text{Ni}(\text{CN})_4^{2-}$), con un espectro ultravioleta característico, empleó dicha reacción para la determinación de cianuro en muestras de agua [Scoggins, 1972].

Cuatro años más tarde, P.A.F. Prantits y Abraham Stolman aplicaron el método a muestras biológicas con finalidades forenses [Prantits y Stolman, 1977]. El procedimiento empleado comprendía la liberación del cianuro de la matriz biológica que, posteriormente, era capturada por una solución amoniacal de cloruro de níquel, donde el cianuro y el ion níquel reaccionaban.

3.25. Análisis por cromatografía de gases

En 1974, los Doctores James C. Valentour, Vijay Aggarwal y Irving Sunshine, describieron un método para la determinación de cianuro en muestras biológicas por cromatografía de gases [Valentour y col., 1974], basada en la conversión de cianuro a cloruro de cianógeno mediante la utilización de cloramina T. El cloruro de cianógeno formado era posteriormente extraído con hexano e inyectado a un cromatógrafo de gases. El cianuro contenido en las muestras biológicas, era previamente liberado mediante una microdifusión, empleando para ello células Conway.

En 1980, aparece un nuevo procedimiento para el análisis de cianuro en muestras de sangre. Los doctores R.W. Darr, T.L. Capson y F.D. Hileman, del *Flammability Research Center, University of Utah*, se preguntaron si no sería posible que el ácido cianhídrico liberado de la matriz biológica, en lugar de ser recogido por una solución alcalina, como ocurre en las técnicas de microdifusión o aireación, fuera analizado directamente mediante la técnica de espacio de cabeza en un cromatógrafo de gases con un detector apropiado. Observaron que esto ya había sido realizado por el Dr. Donike en 1973, usando un detector de ionización de llama alcalino [Donike, 1973], pero la sensibilidad había resultado ser insuficiente. Sin embargo, las mejoras realizadas durante los últimos años en los detectores

termoiónicos alcalinos permitieron a estos autores introducir dicha técnica en el análisis de cianuros para pequeñas cantidades de muestras de sangre (0.2 ml de sangre) [Darr y col., 1980]. El uso del detector termoiónico, que era específico para el nitrógeno, hacía posible obtener 10 veces más sensibilidad que utilizando el detector de ionización de llama [Angerer y Schaller, 1988]. Este método fue rápidamente introducido en muchos laboratorios, con pequeñas modificaciones en cada uno de ellos, por su rapidez y sensibilidad, ya que no requería un tratamiento previo de la muestra como el descrito por Walentour ni los problemas asociados a la derivatización [McAuley y Reive, 1983].

En 1987, una nueva modificación de los doctores J. Zamecnik y J. Tam, permitió mejorar dicha técnica. La aportación consistía en utilizar el acetonitrilo como estándar interno. Este acetonitrilo era introducido conjuntamente con las muestras de sangre en el vial utilizado para el análisis de espacio en cabeza [Zamecnik y Tam, 1987].

La cromatografía de gases se ha ido imponiendo en muchos laboratorios por su fácil aplicación y automatización, siendo en algunos casos un análisis rutinario que se realiza automáticamente en un estudio toxicológico general. Durante los últimos años y debido a su extendida aplicación han aparecido nuevas e interesantes aportaciones [Hiroshi Shiono y col., 1991; Cardeal y col., 1993; Cardeal y col., 1995]

4. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN DE CIANURO EN LOS LABORATORIOS DE QUÍMICA-FORENSE

Como ya se ha indicado en el capítulo segundo, la intoxicación mortal por cianuro no es frecuente en nuestros días. Hay diferentes razones que lo justifican y entre ellas, la utilización de antidotos efectivos si se emplean con prontitud; no es tan fácil disponer de cianuro como antiguamente (lo cual limita principalmente su utilización a farmacéuticos, químicos y trabajadores del ramo químico, que tienen una mayor accesibilidad a dicho compuesto); Además, como método de suicidio, es mucho más doloroso si se le compara con medicamentos psicodépresores tan frecuentes en nuestro medio.

En la actualidad, el principal problema para dictaminar si la causa de una muerte se debe a una intoxicación mortal por cianuro o ácido cianhídrico no se encuentra en la ausencia de técnicas apropiadas para la realización de su investigación en las muestras post-mortem, ya que existe un gran número de ellas que garantizan al 100% su fiabilidad y cualquier laboratorio puede disponer de alguna de ellas sea cual sea el presupuesto asignado al mismo. El problema surge al no ser una técnica que se realice rutinariamente en todas las muertes que se investigan. Debe de haber una indicación por parte del médico forense al realizar la autopsia, o bien alguna circunstancia que induzca a pensar en dicha posibilidad. Si esto es así, el análisis será realizado y el resultado positivo indicará lo acertado de las sospechas.

Pero, ¿cómo se hace un diagnóstico preliminar por envenenamiento por cianuro?. Puede ser fácil cuando la botella etiquetada está cerca de la víctima, o hay una nota de suicidio. Si no, cuando ocurre una muerte repentina, que no se explica con facilidad, hay que hacer una autopsia a conciencia. Aquí empiezan los problemas reales: los libros de texto hablan de que el cadáver adquiere un color rojo brillante externamente, debido a la constante oxigenación de la sangre en el organismo, causada por la anoxia histotóxica. Pero de hecho, esto no es un patrón fijo que se repita en todos los casos, al menos no de una manera que cause una sospecha instantánea. Otros autores indican que el color rojo brillante de los músculos y otros órganos puede detectarse haciéndose un examen interno. Todavía es más llamativo el color rojo sanguinolento del estómago, posiblemente asociado a una corrosión de la pared.

Sin embargo, la mejor indicación para el diagnóstico, como ya indicaban los toxicólogos durante los primeros años del siglo XIX, es el olor característico de almendras amargas que desprende el cuerpo en el momento de la autopsia o posteriormente en las muestras remitidas a laboratorio, sobre todo en el momento de abrir los frascos en los que han sido recogidas. El principal inconveniente, es el hecho de que muchas personas no detectan el olor, se ha determinado por varios autores que han estudiado la incidencia de la habilidad para oler el cianuro que de un 40% a un 60% de la población no puede olerlo, con lo cual dicho olor pasa inadvertido perdiéndose lamentablemente esta valiosa manifestación.

En resumen, si bien las técnicas para analizar la presencia de cianuro en muestras post-mortem permiten su detección, siempre que las muestras se conserven convenientemente y no se demore el análisis, el problema que sigue persistiendo es que si no se sospecha de este tipo de intoxicación, ésta no será investigada y el estudio químico post-mortem dará un resultado negativo.

VII- COLOFON.

El ácido cianhídrico, molécula formada por la combinación más simple entre los átomos de carbono, nitrógeno e hidrógeno, es una de las sustancias más antiguas que se conocen. Ha estado presente en el Universo y en la Tierra mucho antes de que apareciera la vida en el planeta y jugó un papel fundamental en este proceso. Únicamente por dicha intervención puede decirse que a lo largo de toda la historia del ácido cianhídrico su efecto beneficioso para la vida ha sido mucho más importante que sus efectos perjudiciales y que estos últimos han sido, en la mayoría de los casos, consecuencia de la actividad humana.

Durante toda la historia de la humanidad dicha sustancia ha estado siempre presente y si bien el ácido cianhídrico como tal no fue descubierto hasta 1782, sus efectos tóxicos eran ya conocidos en la antigüedad, ocasionando muertes en la población humana por el consumo accidental de plantas cianogénicas que, además, en extensas zonas geográficas, formaban parte de su dieta básica y que provocaban intoxicaciones mortales por un defectuoso proceso de preparación. También fueron empleadas sus propiedades tóxicas, de forma premeditada, en la ejecución de algunos condenados a muerte.

La utilidad del ácido cianhídrico en terapéutica es también muy antigua, según puede deducirse del estudio de comunidades antropológicamente muy primitivas. El uso de extractos y destilados de plantas cianogénicas se encuentra registrada en antiguas farmacopeas siendo las drogas más empleadas (aunque no las únicas): las cerezas, las almendras amargas y las hojas de laurel cerezo. La actividad terapéutica de dichos preparados radicaba en el efecto producido por el ácido cianhídrico liberado en la hidrólisis de los glucósidos cianogénicos y sorprende que, no siendo extraño su uso en medicina, el interés por conocer la sustancia responsable de la acción terapéutica no condujera finalmente al descubrimiento del ácido cianhídrico. Lo que sí ocasionó fue accidentes mortales debidos a su uso, lo cual provocó que en algunos países dichos preparados fueran eliminados de sus farmacopeas.

El descubrimiento del ácido cianhídrico se produjo, sin embargo, por otra vía completamente diferente y como consecuencia de la curiosidad y del ansia por resolver un problema químico de naturaleza extremadamente compleja, como era conocer el principio químico que, en medio alcalino, permitía la aparición de un hermoso colorante azul en contacto con sales de hierro. Curiosamente fue un farmacéutico, Carl Wilhelm Scheele, quien resolvió la cuestión aislando el ácido cianhídrico y caracterizándolo por primera vez. Fue el camino más complejo y sorprendente de llegar a su descubrimiento, más si cabe, si como se ha dicho, el descubridor fue un farmacéutico, que por lógica habría preparado en su botica, en multitud de ocasiones, remedios en los cuales el ácido cianhídrico estaba presente en su composición y cuyo aislamiento de los mismos hubiera resultado mucho más sencillo.

Otro hecho sorprendente en la historia del ácido cianhídrico es que debieron pasar veinte años hasta que se reconociera que dicho ácido era el componente al cual debían su actividad todos los preparados procedentes de la destilación de las almendras amargas, hojas de laurel cerezo, cerezas negras, etc. El mismo periodo que debió transcurrir hasta que se conoció su acción tóxica.

El ácido cianhídrico y sus sales fueron, en su momento y principalmente en las primeras décadas del siglo XIX, un agente terapéutico de amplia utilización en múltiples y variadas afecciones. Aunque actualmente este conocimiento nos llena de perplejidad, ya que lo primero que se asocia con el ácido cianhídrico es su extremada toxicidad, el estudio de la utilización de cualquier sustancia con finalidades terapéuticas debe de hacerse siempre dentro del contexto de la época y preguntándose que otras posibles alternativas terapéuticas se podían utilizar. Dicho de otra forma, la importancia de una sustancia utilizada en medicina debe ser valorada en comparación con las demás sustancias disponibles en ese momento para combatir la misma afección.

La sedación en el siglo XIX incluía agentes terapéuticos tales como el tabaco, el acónito, la cicuta, el cólchico y las sangrías. Al comparar el ácido cianhídrico con éstos, siempre y cuando el ácido estuviera suficientemente diluido y adecuadamente dispensado, no resultaba una alternativa tan alarmante, muy al contrario, era un remedio efectivo y por ello una alternativa más eficiente a los narcóticos del opio. Su rápida acción sedante, aunque de naturaleza transitoria, lo convertía en un medicamento de gran utilidad médica. Y aunque pronto se descubrió su falta de poderes curativos, como agente paliativo fue bien recibido.

Como es lógico, su declive empezó con la aparición de sedantes nuevos y más eficaces, por ejemplo: los bromuros y el cloral, en la última mitad del siglo XIX y, finalmente, su toxicidad llegó a ser la idea predominante en los médicos. Su periodo de utilidad práctica terminó con la llegada de los fármacos sintéticos.

Durante el siglo XIX las causas de intoxicaciones mortales por ácido cianhídrico y sus sales proceden de la sobredosificación durante su empleo en terapéutica, accidentes causados en su preparación y, a medida que avanza el siglo y se le encuentran nuevas utilidades que provocan una mayor producción y acceso a la población en general, muertes de etiología suicida, homicida y laboral.

En el siglo XIX, como consecuencia del conocimiento de la toxicidad y rapidez de acción del ácido cianhídrico, se empiezan a buscar antidotos que logren contrarrestar de forma eficaz la acción del ácido cianhídrico. Sin embargo, durante todo el siglo XIX, a pesar de proponerse un gran número de ellos, no se logra encontrar ninguno de probada eficacia. Todos aquellos que fueron preconizados y que en ocasiones salvaron la vida de algún intoxicado, fueron en realidad muy poco efectivos y es más que probable que las recuperaciones achacadas a la bondad de los antidotos administrados no fueran realmente debidas a los mismos sino a que la dosis ingerida fue escasa. Sin embargo, a finales del siglo ya algunos

propusieron antidotos realmente efectivos, pero aun deberían transcurrir unos 30 años para que se estudiaran con cierto rigor y empezaran a ser utilizados en clínica.

También en el siglo XIX, en pleno despertar de la toxicología forense, se desarrollaron multitud de ensayos analíticos con el fin de detectar el cianuro en las muestras post-mortem de los intoxicados. Las reacciones fueron apareciendo a medida que avanzaba el siglo. En los inicios del siglo XIX, no había ninguna reacción capaz de caracterizar el cianuro presente en las vísceras. Tampoco se investigaban todas ellas, en la mayoría de los casos únicamente se examinaba el estómago y su contenido. La rápida evolución de la toxicología forense durante esos años permitió, en un relativamente corto espacio de tiempo, disponer de una batería de reacciones para lograr caracterizar dicha sustancia y que el estudio se extendiera a la investigación de otros tejidos y fluidos biológicos. Una de las pruebas a las que se le daba más importancia y así queda reflejada en los tratados toxicológicos de la época, era la constatación del característico olor de almendras amargas.

Un problema importante, que no se solucionó hasta el siguiente siglo, era la rápida desaparición del cianuro en las muestras. Análisis realizados días después de la muerte no permitían detectar la presencia de cianuro, aun cuando un análisis realizado previamente había resultado claramente positivo. Es por ello que durante todo el siglo XIX, la premisa principal era la rapidez en el análisis, que en la actualidad también se recomienda pero que ha dejado de ser un factor determinante en el posible éxito o fracaso del ensayo. La mayor exigencia en los análisis requeridos en los procesos judiciales hizo que durante el siglo XIX se otorgara mucha importancia a eliminar posibles causas que pudieran provocar como resultado final un falso positivo a cianuro. Sin embargo, y debido fundamentalmente al problema de la rapidez con la que debían actuar los peritos forenses, durante el siglo XIX, muchas muertes provocadas por el cianuro pasaron inadvertidas.

Si bien durante el siglo XIX el número de muertes provocadas por el ácido cianhídrico y sus sales tóxicas fueron mucho más elevadas que en todos los siglos anteriores, durante el siglo XX dicho número se vería considerablemente aumentado.

Las causas de intoxicación por cianuro aumentan en este siglo de forma considerable. Su utilización como raticida e insecticida, que provocó numerosos accidentes mortales; su empleo en algunos estados de los Estados Unidos como método de ejecución de la pena de muerte hasta hace muy pocos años; su fabricación y empleo masivo durante la primera guerra mundial (aunque en dicha utilización apenas causara muertes); su intervención en el holocausto judío, etc., permiten, por otro lado, entrever el protagonismo que se le ha dado al ácido cianhídrico durante este siglo.

Ha sido además uno de los agentes químicos más frecuentemente utilizados en los suicidios, precisamente por su conocida rapidez de acción. De hecho es uno de los métodos de elección cuando se da la circunstancia de poderlo conseguir. No es pues extraño que sean los profesionales de la rama de la química y la farmacia quienes más frecuentemente lo utilicen en casos de suicidios.

Los homicidios por cianuro han sido siempre mucho menos frecuentes pero, durante este siglo y como novedad respecto a los anteriores, ha habido diferentes episodios de envenenamientos por adulteración de productos farmacéuticos, amenazando a comunidades enteras y siendo únicamente el azar quien elegía finalmente a la víctima.

Casos como el suicidio masivo de la secta "templo del pueblo", el mayor suicidio colectivo mediante un agente tóxico de todo el siglo, o el asesinato perpetrado en una sucursal bancaria en Japón, completan la historia negra del ácido cianhídrico.

El número de muertes que ha ocasionado el ácido cianhídrico durante el siglo XX pudo haber sido muchísimo más elevado a no ser por la aparición de verdaderos antidotos (combinación de agentes metahemoglobinizantes y dadores de sulfuro, sales de cobalto), que han permitido en muchas ocasiones salvar la vida a los intoxicados. Todos los antidotos empleados en le siglo XIX han sido desplazados por completo por dichos agentes y parece que finalmente se ha logrado encontrar un tratamiento eficaz con la única condición de que éste sea aplicado con prontitud.

Respecto a las técnicas analíticas para el estudio químico-forense en las intoxicaciones por cianuro, también se han producido grandes avances. Han sido fundamentales las contribuciones de científicos como König, Chelle, Guignard, Aldridge, Epstein, Conway, Gettler y Goldbaum, Ballantyne, etc. Así como lo fueron en el siglo XIX los Orfila, Lassaigne, Taylor, Liebig, Schönbein, Denigès, Jaquemín, etc.

La necesidad de realizar el análisis con rapidez dejó de ser el grave handicap que había sido durante todo el siglo XIX gracias a las importantes aportaciones de Chelle, quien indicó que en caso de no detectar cianuro debía dirigirse la investigación a detectar el tiocianato como producto resultante de la degradación del cianuro previamente presente. Finalmente, la disponibilidad de frigoríficos y congeladores, que permitieron una mejor conservación de las muestras objeto de estudio, terminaron por reducir en gran medida la desaparición del cianuro de las muestras post-mortem y permitieron posponer algunos días el análisis. Actualmente la investigación de cianuro en muestras forenses ha dejado de ser un problema desde el punto de vista analítico y el único inconveniente estriba en que en muchos laboratorios dicha investigación no se realiza de forma rutinaria, siendo necesaria una solicitud expresa para realizar esta analítica y si no es solicitada, aun habiendo multitud de técnicas fiables que permiten el estudio de su presencia, dicho cianuro no será detectado.

Bibliografía:

- Adam Bedau H. (1964) "The Death Penalty in America". Aldine Publishing Company, Chicago.
- Akintonwa A. y Tunwashe O.L. (1992) "Fatal Cyanide Poisoning from Cassava-Based Meal". *Human & Experimental Toxicology*; vol 11, pag 47-49.
- Aldir J. Obeda C. y Obeda J. (1861) "Memorias sobre la obtención de la amigdalina presentadas al Colegio de Farmacéuticos de Madrid y leídas en sesión académica del 11 de abril de 1861". *Memorias del Colegio de farmacéuticos de Madrid*. Imprenta de Manuel Anoz, Madrid. pag 1-24.
- Aldridge W.N. (1944) "A new Method for the Determination of micro quantities of cyanide and thiocyanate". *Analyst*; vol 69, pag 262-265.
- Aldridge W.N. (1945) "The Estimation of Micro Quantities of Cyanide and Thiocyanate". *Analyst*; vol 70, pag 474-475.
- Alibert, Jan Louis Marc. (1826) "Nuevos Elementos de Terapéutica y Materia Médica". tomo 2. Impr. de Repullés, Madrid.
- Alos Joannis. (1686) "Farmacopoea Cathalana, Sive Antidotarium Barcinonense Restitutvm, Et Reformatum". Ex Typographia Antonij Ferrer, & Balthafari Ferrer, Barcinone.
- Ambdur M.L. (1959) "Accidental Group Exposure to Acetonitrile". *J.Occup.Med*; vol 1, pag 627. Citado en Martin Caravati E. Litovitz T.L. (1988) "Pediatric Cyanide Intoxication and Death From an Acetonitrile-Containing Cosmetic". *Journal of the American Medical Association*; vol 260, pag 3.470-3.473.
- Angerer J. and Schaller K.H. (1988) "Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials. Methods for Biological Monitoring". volumen 2, Ed. VCH.
- Antal J. (1894) "Experimentelle untersuchungen zur therapie die cyanvergiftungen". *Ungarisches Archiv für Medizin*; vol 3, pag 117-128. Citado en Goiri J.J. (1894) "El nitrato de cobalto, antidoto del cianuro potásico". *El Restaurador Farmacéutico*; vol 50, pag 350.
- Asmus E. and Garschagen H. (1953) "The Use of Barbituric Acid for the Photometric Determination of Cyanide and Thiocyanate". *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie*; vol 138, pag 414-422. Citado en Feldstein M. A. and Klendshoj N.C (1957) "The Determination of Volatile Substances by Microdiffusion Analysis". *Journal of Forensic Science*; vol 2, pag 39-58. Citado también en Lambert J.L.; Ramasamy J; and Paukstells. (1975) "Stable Reagents for the Colorimetric Determination of Cyanide by Modified König Reactions". *Analytical Chemistry*; vol 47, pag 916-918.
- Atienza Juan G. (1995) "Los Saberes Alquímicos. Diccionario de Pensadores, Símbolos y Principios". Ed. Temas de Hoy, S.A.
- B.P. (1914) "The British Pharmacopoeia". Published for the General Medical Council, London.
- B.P. (1932) "The British Pharmacopoeia". Published for the General Medical Council, London.
- Ballantyne B. And Marrs T. (1987) "Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides". Ed. Wright. Bristol.
- Bark L.S. and Higson H.G. (1963) "A Review of the Methods Available for the Detection and Determination of Small Amounts of Cyanide". *Analyst*; vol 88, pag 751-760.
- Baudrimont A. (1844) "Traité de Chimie Générale et Expérimentale avec les applications aux Arts, à la Médecine et à la Pharmacie". tomo 1; J.-B. Bailliére, Paris.
- Baumé (1762) "Eléments de Pharmacie Théorique et Pratique". Chez La Veuve Damonville & Musier Fils, Paris.
- Baumé. (1774). "Chymie expérimentale et raisonnée". tomo 3; Chez P.F. Didot Le jeune, Paris.
- Berdonces i Serra. (1998) "Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales". Tikal Ediciones.
- Bergemann. (1812) "De l'existence de l'acide prussique dans les écorces d'arbre". traduit par M. Vogel. *Annales de Chimie*. vol 83, pag 215-216.
- Bergmann M.T. (1785) "Opuscules Chimiques et Physiques". Traducido al francés por M. de Morveau. Tome second, Chez L.N. Frantin, Imprimeur du Roi, Dijon.
- Berthollet, (1787) *Mém. de l'Acad. des Scienc. de Paris*. p.148. Citado en Partington J.R. (1962) "A History of Chemistry", tomo 4. Edt. MacMillan & Co, LTD, London.
- Bertran Capella A. (1960) "Investigación del ácido cianhídrico por microdifusión". *Anales de Medicina Forense*; Madrid. pag 3-15.
- Bertrán Capella A. y Hernández-Gutiérrez F. (1961) "Microdeterminación simultánea de ácidos sulfhídrico y cianhídrico en productos biológicos". *Circular Farmacéutica*; vol 19, pag 329-331.
- Berzelius J.J. (1845) "Traite de chimie minérale, végétale et animale". 2ª edition francesa traducida por MM. Esslinger et Hoefér de la 5ª edición que publicó Berzelius a Dresde y a Leipzig; tomo 1º, Paris.

- Bismuth C. y Baud FJ. (1987) "Intoxications cyanhydriques - Bases physiologiques du traitement". "Catastrophes toxiques". collection de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale; Ed. Masson.
- Blake J. (1840) "Observations and experiments on the mode in wich various poisonous agents act on the animal body". *Edin.Med.Surg.J.*; vol 51, pag 330-345. Citado en Way J.L. (1984) "Cyanide Intoxication and its mechanism of antagonism". *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; vol 24, pag 451-481.
- Blas L. (1940) "Química de la Guerra" 4ª Edición. Salvat Editores, S.A.
- Bogusz M. et col., (1979) "Blood Cyanide and Thiocyanate Concentrations after Administration of Sodium Nitroprusside as Hypotensive Agent in Neurosurgery" *Clinical Chemistry*; vol 25. pag 60-63.
- Bouchardat A. (1843) "Elementos de química aplicada a las artes, a la industria y a la medicina". traducidos por P. Bofill y J. Martí, tomo 1.
- Bouchardat A. (1846) "Anuario de terapéutica, de materia médica de farmacia y de toxicología para el año 1846". traducido por los redactores de la Abeja Médica. Impr. Viuda de Espona, Barcelona.
- Bougault J. et Perrier J. (1920) "Action de l'acide cyanhydrique sur le glucose. Réaction de Kiliani". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 22, pag 129-136.
- Bouillon Lagrange E.J.B. (1801) "Manuel d'un cours de chimie". seconde édition, tome troisième. Chez Bernard, Paris.
- Bouillon Lagrange E.J.B. (1812) "Manuel d'un cours de chimie". cinquième édition, tome troisième. J. Klostermann fils, Libraire, Paris.
- Bouletreau P. Fournier E. Pequeriau J. y Roche L. (1971) "Les consultations journalières en toxicologie clinique". Ed. Masson & Cie.
- Boullay P. (1832) "Extrait sur le Revue du bulletin général de thérapeutique, publié par M. le docteur Miquel". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 18, pag 688-691.
- Bourquelot E. et Bougault J. (1896) *Journal de Pharmacie et de Chimie*. vol 4, pag 477. Citado en Bourquelot E. et Bougault J. (1897) "Sur quelques nouvelles réactions de l'acide cyanhydrique; influence de cet acide et de la chaleur sur l'action oxydante du sulfate de cuivre". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 6, pag 120-123.
- Brahams D. (1991) "Sudafed capsules poisoned with cyanide". *The Lancet*; vol 337, pag 968.
- Braun C.D. (1865) *Zeitsch. für Analyt. Chem*; vol III, pag 464. Citado en Wurtz "Dictionnaire de Chimie Pure et appliquée. Vol 1. Deuxième partie C-G. Librairie Hachette et Cie.
- Brink N.G. Kuehl F.A. and Folkers K. (1950) "Vitamin B12: The identification of Vitamin B12 as a Cyano-Cobalt Coordination Complex". *Science*; vol 112, pag 354.
- Brouardel P. (1896) "Les asphyxies par les gaz, les vapeurs et les anesthésiques". Librairie J.-B. Baillière et fils, Paris.
- Brugnatelli L.-V (1811) "Pharmacopée Générale, à L'Usage des Pharmaciens et des Médecins Modernes, Traduite de L'Italien Par Planche". Tome premier. Chez D. Colas, Paris.
- Brünnich J.C. (1903) *Chem. News*; vol 87, pag 173. Citado en Brünnich J.C. (1903) "Perfectionnement du procédé de recherche de l'acide cyanhydrique par le papier réactif de Schönbein". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 17, pag 527-528.
- Buignet H. (1859) "Procédé nouveau pour doser l'acide cyanhydrique dans les liquides qui le renferment". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 35, pag 168. Citado en Tardieu A. (1867) "Étude Médico-Légales et clinique sur l'empoisonnement.". J.-B. Baillière et Fils. Paris.
- Buzzo A. (1932) "Curso de Toxicología". Edit. Aniceto López, Madrid.
- C.M. (1818) "Codex Medicamentarius sive Pharmacopoea Gallica". Paris. .
- Cadet C.L. (1803) "Dictionnaire de Chimie". tome premier, Impr. de Chaignieu Ainé.
- Campana A. (1827) "Farmacopea Ferrarese del dottore Antonio Campana". Seconda edizione torinese. Presso Giuseppe Pomea, Torino.
- Cardeal Z.L. Gallet J.P. Astier A. and Pradeau D. (1995) "Cyanide Assay: Statistical Comparison of a New Gas Chromatographic Calibration Method versus the Classical Spectrophotometric Method". *Journal Analytical Toxicology*; vol 19, pag 31-34.
- Cardeal Z.L. Pradeau D. and Hamon M. (1993) "Determination of HCN by Headspace Gas Chromatography Using an Improved Method of Standardisation". *Chromatographia*; vol 37, pag 613-617.
- Casser H. (1930) *Arch.F.Exper.Phat.U.Pharmakol*; Citado en Sollmann T. (1949) "Farmacología y sus Aplicaciones a la Terapéutica y a la Toxicología". Salvat Editores, S. A.
- Chaptal J.A. (1794) "Elementos de química". Traducción de Hyginio Antonio Lorente, Impr. de Vda.e hijo de Marin, Madrid.
- Chapuis A. (1889) "Précis de Toxicologie". Deuxième édition, Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris.

- Chelle L. Deniges et Jennessaux. (1919) "Sur la caractérisation de l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 19, pag 361-364.
- Chelle. (1919) "Sur la transformation de l'acide cyanhydrique en acide sulfocyanique au cours de putrefactions cadavériques; expériences faites in vitro". *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences*; séance du 27 octobre 1919. vol 169, pag 726-728.
- Chelle. (1919)(2) "Recherche de l'acide cyanhydrique dans un cas d'empoisonnement. Sa transformation post mortem en acide sulfocyanique". *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences*; séance du 10 novembre 1919. vol 169, pag 852-854.
- Chelle. (1919)(3) "Recherche et dosage de traces d'acide cyanhydrique dans un milieu complexe". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 20, pag 156-157.
- Chelle. (1919)(4) "Recherche et dosage de traces d'acide cyanhydrique dans un milieu complexe". *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences*; séance du 24 novembre. vol 169, pag 973-975.
- Chen K.K. and Rose C.I. (1952). "Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 149, pag 113-119.
- Chen K.K. and Rose C.L. (1956) "Treatment of acute cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 17, pag 1154-1155.
- Chen K.K. Rose C.L. and Clowes G. (1933) "Methylene blue, nitrites and sodium thiosulphate against cyanide poisoning". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; vol 31, pag 250-252. Citado en Ballantyne B. and Marrs T.C. (1987) "Clinical and experimental toxicology of cyanides". Ed. Wright, Bristol. pag 402-3.
- Chen K.K. Rose C.L. and Clowes G. (1933)(2) "Amyl nitrite and cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 100, pag 1920-1922.
- Chen K.K. Rose C.L. and Clowes G.H.A. (1934) "Comparative values of several antidotes in cyanide poisoning". *American Journal of the Medical Sciences*; vol 188, pag 767-781.
- Chen K.K. Rose C.L. and Clowes G.H.A. (1944) "The modern Treatment of Cyanide Poisoning". *Journal of the Indiana State Medical Association*; vol 37, pag 344-350. Citado en Chen K.K. and Rose C.L. (1952) "Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning". *J.Am.Med.Assos.*; vol 149, pag 113-119.
- Chereau A. (1833) "Rapport sur la Gazette de Pharmacie et Chimie de Verone". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 19, pag 45-46.
- Chevallier A. y Idt P. (1827) "Manual del Farmacéutico, ó compendio elemental de Farmacia". traducido al español por Manuel Jiménez, primera parte. Imprenta de los Hijos de Da. Catalina Piñuela. Madrid
- Chiarlone Q. y Mallaina C. (1847) "Ensayo sobre la historia de la farmacia". Imprenta de D. Santiago Saunaque, Madrid.
- Chistoni A. and Foresti B. (1932) *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*; vol 42, pag 140-?. Citado en Sollmann T. (1949) "Farmacologia y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicologia". Salvat Editores, S. A.
- Claramunt Furest, L. (1929) "Desinsectación y Desratización". *Revista de los Servicios Sanitarios y Demográficos Municipales de Barcelona*; Año I, Abril 1929 n 1,1 pag 12-25.
- Clark C.J. Campbell D. and Reid W.H. (1981) "Blood Carboxihaemoglobin and Cyanide Levels in Fire Survivors". *The Lancet*; vol 1, pag 1332-1335.
- Conso F. Marsa A. Petit L. (1978) "Toxicité du Nitroprussiate de Sodium utilisé comme Hypotenseur en Anesthésiologie". *Bull.Med.Legale*; vol 21, pag 215-224.
- Conway E.J. (1950) "Microdiffusion Analysis and Volumetric Error". D. Van Nostrand Co, New York. Citado en Feldstein M. A. and Klendshoj N.C. (1954) "The Determination of Cyanide in Biologic Fluids by Microdiffusion Analysis". *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; vol 44, pag 166-170. Citado también en Feldstein M. and Klendshoj N.C. (1957) "The Determination of Volatile Substances by Microdiffusion Analysis". *Journal of Forensic Science*; vol 2, pag 39-58.
- Coulston Gillispie C. (1981) "Dictionary of Scientific Biography". vol 11, Edit. Charles Scribner's Sons, New York.
- Cox T. (1824) "The New London Dispensary". London. p. 311. Citado en Earles M.P. (1967) "The Introduction of Hydrocyanic Acid into Medicine. A Study in the History of Clinical Pharmacology" *Medical History*; vol 11, pag 305-313.
- Crisp. (1845) "Empoisonnement par l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 7, pag 307.
- Cullen W. (1789) "A treatise of the Materia Medica". Edinburgh. Citado en Earles M.P. (1967) "The Introduction of Hydrocyanic Acid into Medicine. A Study in the History of Clinical Pharmacology". *Medical History*; T. 11. pag 305-313.

- Damman C. et Behrens M. (1906) "Nombreux empoisonnements causés par les haricots à acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 23, pag 355.
- Darr R. W, Capson T.L. and Hileman F.D. (1980) "Determination of Hydrogen Cyanide in Blood Using Gas Chromatography with Alkali Thermoionic Detection". *Analytical Chemistry*; vol 52, pag 1379-1381.
- Dautrebande L. (1933) "Les Gaz Toxiques". Masson & Cie, Editeurs, Paris.
- Dauvergne. (1829) "Lettre de M. Dauvergne, élève en médecine à Saint-Louis, à M. Gat-Lussac, sur un antidote de l'acide hydrocyanique". *Annales de Chimie et de Physique*; vol 40, pag 334-335.
- Davanne. (1863) "Dangers que présente le cyanure de potassium chez les photographes". *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Legale*; vol 1; pag 454.
- Davanne. (1863)(2) "Dangers que présente le cyanure de potassium chez les photographes". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 44, pag 451.
- Davies D.W; Kadar D; Steward D.J; and Munro I.R; (1975) "A Sudden Death Associated With The Use Of Sodium Nitroprusside for Induction of Hypotension During Anaesthesia". *Canadian Anaesthetists Society Journal*; vol 22, pag 547-551.
- De la Puerta G. (1871) "Extracto de la Química Orgánica de Gabriel de la Puerta". *Imprenta de T. Fortanet, Madrid*.
- De Morveau, Maret y Duarte. (1789) "Lecciones de química teórica y práctica". Segunda edición, tomo segundo. En la Imprenta de Don Carlos Espinosa, Madrid.
- de Oviedo L. (1622) "Methodo de la colección y reposición de las medicinas simples, de su corrección y preparación: y de la composición de los letuarios, xaraues, píldoras, tociscos, y azeites que estan en vso". Madrid.
- De Somer E. (1914) "Recherches sur l'intoxication par le nitrile malonique et sa désintoxication par l'hyposulfite de sodium". *Arch. de Pharmacodynamie*; vol 24, pag 1. Citado en Buzzo A. (1932) "Curso de Toxicología". Edit. Aniceto López, Madrid.
- De Villa E. (1698) "Examen De Boticarios Compvesto Por Fray Estevan de Villa". segunda impresion.
- Delaveau P. (1974) "Plantes Agressives et poisons végétaux". Ed. Horizons de France.
- Denigès G. (1893) *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences*. vol 117, pag 1078. Citado en Szabadváry F. "History of Analytical Chemistry". Ed. Pergamon Press Oxford.
- Denigès G. (1894) "Nouvelle méthode pour le dosage de l'acide cyanhydrique et de l'eau distillée du laurier-cerise". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 29, pag 10-15.
- Dequidi J. Furon D. Wattel F. (1974) "Les intoxications par l'acetonitrile à propos d'un cas mortel". *J.Eur.Toxicol*; vol 7, pag 91-97. Citado en Martin Caravati E. Litovitz T.L. (1988) "Pediatric Cyanide Intoxication and Death From an Acetonitrile-Containing Cosmetic". *Journal of the American Medical Association*; vol 260, pag 3470-3473.
- Dezani S. (1920) "Trattato di Farmacognosia". Unione Tipografico-Editrice, Tosinese. Torino.
- Dickerson, R. E. (1978) "La evolución química y el origen de la vida". *Investigación y Ciencia*. Pag. 24-25
- Dioscorides Anazarbeo Pedacio (1636) "Acerca de la materia medicinal y de los venenos mortiferos". Traducido de lengua griega en el vulgar castellana & ilustrado con claras y substanciales anotaciones y con las figuras de innumerables plantas exquisitas y raras por.. Andres Laguna. Ed. Miguel Sorolla., Valencia;
- Domenech Bernardo y Pau Ioanne Benedicto (1587) "Concordia Pharmacopolarum Barcinonensium Barcinonensium De Componendis Medicamentis Compositis Quorum In Pharmacopoliis Usum Est Nuper Accurate Recognita Diligenter Expurgata Et Antiquae Integritati...". *Collegij Pharmacopolarum*.
- Donike. (1973) *Z. Naturforsch*; vol 28, pag 533. Citado en Darr R. W, Capson T.L. and Hileman F.D. (1980) "Determination of Hydrogen Cyanide in Blood Using Gas Chromatography with Alkali Thermoionic Detection". *Analytical Chemistry*; vol 52, pag 1379-1381.
- Dorvault. (1859) "La Botica ó Repertorio General de Farmacia Practica". traducida por Julian Casaña y Leonardo y Esteban Sanchez Ocaña. Ed. Bailly-Bailliere, Madrid.
- Douris R. (1935) "Toxicologie moderne à l'usage des étudiants en médecine et en pharmacie des médecins légistes et des chimistes experts". Vigot Frères, editeurs.
- Douris R. (1951) "Toxicologie Moderne". Deuxième Edition. Vigot Frères, Edition.
- Dragendorff G. (1888) "Manual de toxicología". Traducido al castellano por Ramón Serret Comin, Establ. Graf. Enrique Teodoro, Madrid.
- Drasch G; on Meyer L; Kauert G; and Weger N; "Ein Fall einer vaginalen Cyanid-Beibringung" *Arch.Kriminol*. 1982. vol 170. pp 21-28 citado en Ballantyne B. "Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides" 1987. Ed. Wright.

- Dreisbach Robert H. (1983) "Manual de Toxicología Clínica. Prevención, Dignóstico y Tratamiento". 5ª Edición, Ed. El Manual moderno, México.
- Dunea G. (1983) "Letter from... Chicago. Death over the counter". *British Medical Journal*; vol 286, pag 211-212.
- Dunn W. A. and Siek T. J. (1990) "A Rapid, Sensitive, and Specific Screening Technique for the Determination of Cyanide". *Journal Analytical Toxicology*; vol 14, pag 256.
- Earles M.P. (1967) "The Introduction of Hydrocyanic Acid into Medicine. A Study in the History of Clinical Pharmacology". *Medical History*; vol 11, pag 305-313.
- Epstein J. (1947) "Estimation of Microquantities of Cyanide". *Analytical Chemistry*; vol 19, pag 272-274.
- Eulenburg. (1886) "Diccionario Enciclopédico de Medicina y Cirugía". tom 2.
- Evreux J.Cl. Motin J. Roche L. y Vincent V. (1968) "Précis de Toxicologie Clinique". Masson & Cie, Editeurs.
- Executions in the USA 1976-1997. (1998) <http://members.xoom.com/MrScorpio/ exe76-97.htm>.
- F.E., (1865) "Farmacopea Española". Quinta edición, Imprenta Nacional, Madrid.
- F.O.E. (1905) "Farmacopea Oficial Española". Séptima edición, M. Romero, impresor. Madrid.
- F.O.E. (1930) "Farmacopea Oficial Española". Octava edición, Espasa-Calpe, S.A. Bilbao.
- Fabre, (1842) "Diccionario de los diccionarios de Medicina publicados en Europa, tratado completo de Medicina y Cirujia Practicas". Imprenta Médica. Madrid
- Feigl F. and Feigl H.E. (1949) "On the Reactivity of Innercomplex-Bonded Palladium. A New Specific Test for Cyanides in Alkaline Solutions". *Analytica Chimica Acta*; vol 3, pag 300-309.
- Feldstein M. A. and Klendshoj N.C. (1954) "The Determination of Cyanide in Biologic Fluids by Microdiffusion Analysis". *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; vol 44, pag 166-170.
- Fernandez Izquierdo P. (1878) "Fragmentos de Terapéutica médica y farmacológica de los medicamentos modernos para uso de los médicos, cirujanos, farmacéuticos y veterinarios". Tomo I, Imprenta a cargo de Gregorio Juste, Madrid.
- Fernando G.C.A. and Busuttill A. (1991) "Cyanide Ingestion. Case Studies of Four Suicides". *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. vol 12. pag 241-246
- Ferraloro G. (1930) "La tossicità dell'acido cianidrico in rapporto alla tensione parziale dell'ossigeno". *Sperimentale Arch. di Biol.*; vol 84, pag 115-143. Citado en Levine S. (1959) "Oxygen in the therapy of cyanide poisoning". *J. Amer.Med.Assos.*; vol 170, pag 1585.
- Ferraro A. and Kilman J.E. (1933) "Experimental toxic approach to mental diseases; reaction of brain tissue to subcutaneous injection of enterogenous toxic substances- indol and histamine". *Psychiatric Quarterly*; vol 7, pag 115-153. Citado en Levine S. (1959) "Oxygen in the therapy of cyanide poisoning". *J. Amer.Med.Assos.*; vol 170, pag 1585.
- Ferrer y Garcés R. (1853) "Investigaciones por el ácido cianhidrico. Uso del fluido eléctrico en los irracionales". *Repertorio de Higiene Pública y Medicina Legal*; nº12, Lunes 15 de agosto de 1853. Año I, Imp. a cargo de D. S. Compagni, Madrid.
- Finguiet O. (1834) "Cyanure d'or". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 20, pag 599-601.
- Font y Quer P. (1981) "Plantas medicinales. El Dioscorides renovado". Ed. Labor, S.A. Barcelona.
- Fonzes-Diacon, (1919) "Précis de Toxicologie". Troisième édition revue et augmentée. A. Maloine & Fils, Editeurs, Paris.
- Fordos et Gelis. *Journ. de Pharm.*; vol 23, pag 18. Citado en Wurtz. "Dictionnaire de Chimie Pure et Appliquée". Tome premier, Deuxième partie C-G. Librairie Hachette et Cie.
- Fors y Cornet R. (1841) "Tratado de Farmacia Operatoria o sea Farmacia Experimental". Imprenta de Jose Taulò, Barcelona.
- Franck. (1869) "Deux cas d'empoisonnement par le cyanure de potassium et par l'essence d'amandes amères". *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*; vol 31, pag 485-487.
- Frisch. *Bibliotek for loeger* et Nye Hygoea; Citado en Magendie F. (1827) "Formulario para la preparación y el empleo de nuevos medicamentos". 5ª edición, Imprenta de D. José Collado, Madrid.
- Garnier R. Bismuth C, Riboulet-Delmas G. (1981) "Poisoning from fumes from polystyrene fire". *British Medical Journal*; vol 283, pag 1610-1611.
- Gay-Lussac, (1811) "Note sur l'acide prussique". *Annales de Chimie*; vol 77, pag 128-133.
- Gay-Lussac, (1815) "Recherches sur l'acide prussique". *Annales de Chimie*; vol 95, pag 136-231.
- Geiger J.C. (1932) "Cyanide Poisoning in San Francisco". *Journal of the American Medical Association*; vol 99, pag 1944-1945.
- Geiger J.C. (1933) "Methylene blue solutions in potassium cyanide poisoning. Report on cases 2 and 3". *Journal of the American Medical Association*; vol 101, pag 269.

- Geiger L. (1835) *Annalen der Pharmacie*; vol 13, pag 195. Citado en Geiger L. (1835) "Sur l'eau d'amandes amères". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 21, pag 343-348.
- Gettler A.O. and Goldbaum L. (1947) "Detection and Estimation of Microquantities of Cyanide". *Analytical Chemistry*; vol 19, pag 270-271.
- Gil Collado J. y Ramos Escudero A. (1954) "Métodos de lucha contra insectos y roedores. En la casa, en la industria y en el campo". *Publicaciones de la Real Academia de Farmacia*; (Premio de la Academia en el Concurso de 1952). Madrid. pag 121-123.
- Goldfrank L.R. (1994) "Toxicologic Emergencies". Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Gosselin R.E. Hodge H.C. Smith R.P. and Gleason M.N. (1976) "Clinical Toxicology of Commercial Products." Fourth Edition, The Williams & Wilkins Co. Baltimore.
- Greshoff. (1905) "Sur l'acide cyanhydrique contenu dans les graines de *Glynocardia*". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 21, pag 364-365.
- Gubler A. (1877) "Comentarios terapéuticos del *Codex Medicamentarius* o sea historia de la acción fisiológica y de los efectos terapéuticos de los medicamentos inscritos en la *Farmacopea francesa*". 2ª Edición, traducción de Antonio Villar y Angel Bellogin Aguasal. Ed. Carlos Bailly-Bailliere, Madrid.
- Guerra Calero J. y Ferrer Bravo M. (1935) "Gases de Guerra".
- Guignard L. (1906) *Ann. Sci. Pharmacol*; pag 415.
- Guignard L. (1906)(2) *Bull. Sci. Pharm*; vol 13, pag 193. Citado en Couperot E. (1908) "Sur quelques végétaux à acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 28, pag 542.
- Guilbault G.G. and Kramer D.N. (1966) "Ultra Sensitive, Specific Method for Cyanide Using p-Nitrobenzaldehyde and o-Dinitrobenzene". *Analytical Chemistry*; vol 38, pag 834-836.
- Hanzlik P.J. and Richardson A.P. (1934) "Cyanide Antidotes". *Journal of the American Medical Association*; vol 102, pag 1740-1745.
- Henry fils O. y Humbert E. (1857) "Recherches chimiques et médico-légales sur l'acide cyanhydrique et ses composés". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; pag 171-179.
- Henry fils O. y Humbert E. (1857) (2) *Journal de Chimie médicale*. mars et avril 1857, et le rapport à l'Académie de Médecine. (Bulletin de l'Académie, tomo XXII, pag 350). Citado en Gaultier de Claubry H. (1857) "D'un nouveau procédé proposé par MM. Ossian Henry fils et Humbert pour rechercher l'acide cyanhydrique dans les cas d'empoisonnement". *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Legale*; vol 8, pag 231-235.
- Henry O. (1837) "Recherches Chimico légales, pour démontrer la présence de très-petites quantités d'acide hydrocyanique, soit libre, soit combiné". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 23, pag 23-29.
- Henry O; Boutron-Charlard (1836) "Sur le principe vénéneux de manioc amer". *Journal de pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 22, pag 118-127.
- Herbst. (1828) "Ueber den Nutzen der kalten Begießungen bei Vergiftungen durch Blausäure". *Meckel's Arch*; S. 208. Citado en Penzoldt F. y Stintzing. (1896) "Tratado de terapéutica Especial de las enfermedades internas". Tomo 2, Biblioteca de la Revista de Medicina y Cirugía Prácticas. pag 195.
- Herbst. (1829) "Diario complemental del diccionario de ciencias médicas". marzo de 1829. Citado en Orfila M. (1846) "Tratado completo de toxicología". cuarta edición, tomo III, Impr. del Siglo.
- Herting O. (1902) "Un antidote de l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 15, pag 554.
- Heymans C; and Maigre E. (1921) *Compt. Rend. Soc. de Biol.* vol 85, pag 141-?. Citado en Hanzlik P.J. and Richardson A.P. (1934) "Cyanide Antidotes". *Journal of the American Medical Association*; vol 102, pag 1740-1745.
- Hiroshi Shiono. Chikatoshi Maseda. Atsushi Akane. and Kazuo Matsubara. (1991) "Rapid and Sensitive Quantitation of Cyanide in Blood and Its Application to Fire Victims". *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*; vol 12, pag 50-53.
- Hlasiwetz (1959) *Liebig's Annalen*; vol 110, pag 289. Citado en Chapman Ch. (1910) "The colorimetric Estimation of Hydrogen Cyanide". *The Analyst*; vol 35, pag 469-477.
- Hug E. (1932) "Acción antidótica del azul de metileno, sulfuro de sodio y nitrito de sodio". *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*; vol 8, pag 270-276.
- Hug E. (1933) "Acción metahemoglobinizante "in vivo" del nitrito de sodio y del azul de metileno". *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*; vol 9, pag 461-467.
- Hug E. (1933)(2) "Acción del nitrito de sodio y del hiposulfito de sodio en el tratamiento de la intoxicación provocada por el cianuro de potasio en el conejo". *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*; vol 9, pag 91-97.

- Hug E. (1933)(3) "Asociación nitrito-hiposulfito de sodio en el tratamiento de la intoxicación cianhídrica en el perro". *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*; vol 9, pag 197-201.
- Hug E. (1933)(4) "La acción combinada de varios antidotos del ácido cianhídrico, en especial del nitrito e hiposulfito de sodio". *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*; vol 9, pag 572-577.
- Humbert J.R. Tress J.H. and Braico K.T. (1977) "Fatal Cyanide Poisoning: Accidental Ingestion of Amygdalin". *Journal of the American Medical Association*; vol 238. pag 482.
- Husemann T. (1877) "Manual de Materia Médica y Terapéutica escrito para estudiantes y prácticos con comentarios de la Farmacopea Germanica". vol 3, Est. Tipografico de J. Amalio Muñoz.
- Ishii T. Iwamoto T. and Yamanishi K. (1973) *Jpn.Anal.*; vol 22, pag 448. Citado en Nagashima Shigeru. (1978) "Spectrophotometric Determination of Cyanide with Sodium Isonicotinate and Sodium Barbiturate". *Analytica Chimica Acta*; vol 99, pag 197-201.
- Ittner F. Von. (1814) "Beiträge zur Geschichte der Blausäure". *Annali di Medicina Straniera compilati dal D.A. Omodei*. vol 2, pag 236-241.
- Ittner F. Von. (1816) "Nuove osservazioni sul modo di agire dell'acido prussico". *Annali di Medicina Straniera compilati dal D.A. Omodei*; vol 1. pag 87-90.
- Izquierdo Croselles J. y Ripoll A. (1931) "Manual de Guerra Química". Imprenta del "Memorial de Artilleria". Madrid.
- Jack R.D. (1974) "Toxicity of sodium nitroprusside". *British Journal of Anaesthesia*; vol 46, pag 952.
- Jeannin J. Berrod R. Lemaire et Bazin. (1961) "Intoxication grave survenue chez une enfant après ingestion de noyaux de pêches". *Lyon Médical*; vol 205, pag 785-793.
- Jervis (1937) *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*; vol 50, pag 410-?. Citado en Levine S. (1959) "Oxygen in the therapy of cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 170, pag 1585.
- Jewitt D. Seray M. and Matthews H. (1998) "Hale-Bopp: Hydrogen Cyanide. Discovery of HCN in Hale-Bopp". http://www.ifa.hawaii.edu/faculty/jewitt/submm_hb_hcn.html
- Jourdan A.J.L. (1829) "Farmacopea Universal ó Reunión Comparativa de las Farmacopeas de...". Imprenta de Don Ramon Verges, Madrid.
- Julia-Fontanelle E. (1831) "Compendio Elemental de Química Aplicada a la Medicina". traducción de Jose Benito y Lentijo y Nicolas Schez de la Matas. tomo II, Imprenta de Don José Palacios, Madrid.
- Kaczka E.A. Wolf D.E. Kuehl A. Jr. and Folkers K. (1950) "Vitamina B₁₂: Reactions of Cyano-Cobalamin and Related Compounds", *Science*; vol 112, pag 354-355.
- Karsten A. (1934) "Effect of cyanide on black Hills trout". *Black Hills Engr.*; vol 22, pag 145-174. Citado en Way J.L. Gibbon S.L. and Sheehy M. (1966) "Effect of Oxygen on cyanide intoxication I. Prophylactic Protection". *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*; vol 153, pag 381-385.
- Kiliani (1885) *Ber.d.Chem. Gessell*; tomo 18, pag 3068. Citado en Bougault J. et Perrier J. (1920) "Action de l'acide cyanhydrique sur le glucose. Réaction de Kiliani". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 22, pag 129-136.
- Knowles C.J. (1988) "Cyanide utilization and degradation by microorganism". en *Cyanide Compounds in Biology*; Ed. John Wiley & Sons.
- Kobert R. (1892) *The Lancet*; (d'après *Journal. de Pharm. d'Anvers*); mai 1892. Citado en Kobert (1892). "Recherche de l'acide cyanhydrique dans le sang". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 26, pag 33-34.
- Kobert y Kroid, (1891) "Zur Kenntnis der Wirkung Oxalsäure und einiger Derivate derselben". Dorpat. Citado en Penzoldt F. y Stintzing R. (1896) "Tratado de Terapéutica Especial de las Enfermedades Internas". tomo II. Biblioteca de la revista de medicina y cirugía practicas.
- König W. (1904) "Über eine neue, vom Pyridin derivierende Klasse von Farbstoffen". *J. prakt. Chem.*; vol 69, pag 105. Citado en Bark L.S. and Higson H.G. (1963) "A Review of the Methods Available for the Detection and Determination of Small Amounts of Cyanide". *Analyst*; vol 88, pag 751-760.
- König W. (1905) "Verfahren zur Darstellung neuer stickstoffhaltiger Farbstoffe". *Zeitschrift für angewandte Chemie*; pag 115. Citado en Bark L.S. and Higson H.G. (1963) "A Review of the Methods Available for the Detection and Determination of Small Amounts of Cyanide". *Analyst*; vol 88, pag 751-760.
- Kossa, (1892) "Kalium permanganicum als Gegengift bei Cyanvergiftungen". *Theráp. Monatsch.*; vol 6, B; pag 549. Citado en Penzoldt F. y Stintzing R. "Tratado de terapéutica especial de las enfermedades internas". tomo II. Biblioteca de la revista de medicina y cirugía practicas.
- L.I.M. (1878) "La Independencia Médica. Revista de medicina y farmacia". año XIV, pag 47.
- Landrock A.H. (1983) "Effects of Toxic Gas Emission and Smoke (Combustion Toxicology)". *Handbook of Plastics Flammability and Combustion Toxicology*. Ed. Noyes Publications.

- Lang S. (1895) "Studien über Entgiftungstherapie. I. Über Entgiftung der Blausäure". *Naunyn-Schmeidebergs Arch. für experimentelle. Pathologie. und Pharmakologie*; vol 36, pag 75-99. Citado en Buzzo A. (1932) "Curso de Toxicología". Edit. Aniceto López, Madrid. Citado también en Meurice J. (1900) "Intoxication et desintoxication des différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*; vol 7, pag 11-53
- Langrish B. (1746) "Physical Experiments upon Brutes". London. Citado en Earles M.P. (1967) "The Introduction of Hydrocyanic Acid into Medicine. A Study in the History of Clinical Pharmacology". *Medical History*; vol 11, pag 305-313.
- Larocque. (1845) "Antidote de l'acide prussique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 8, pag 274.
- Lasche E. El Shawa R. (1981) "Multiple Cases of Cyanide Poisoning by apricot Kernels in Children From Gaza". *Pediatrics*; vol 68, pag.5-7.
- Lécorché y Meuriot. (1868) "Estudio fisiológico y terapéutico sobre el ácido cianhídrico". *El Pabellón Médico*; vol 8, pag 247.
- Lepage y Morin. (1846) "Note sur les effets du nouvel antidote de l'acide prussique indiqué par M. Smith". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 10, pag 355-356.
- Levine S. (1959) "Oxygen in the therapy of cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 170, pag 1585.
- Li E.P. (1969) "Suicide among chemists". *Arch. Environ. Hlth.*; vol 19, pag 518-520. Citado en Ballantyne B. (1987) "Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides". Ed. Wright.
- Liebig J. (1847) "Tratado de Química Orgánica". Tomo 1. Traducido de la versión francesa por R. Séez de Palacios y C. Ferrari y Scardini. Ed. La Ilustración, Madrid.
- Liebig J. (1847)(2). *Esterreichische Med. Wochenschrift*, 27 de Marzo de 1847, pag. 396. citado en Taylor A. (1848) "Experiences sur le nouveau procédé proposé par M. Liebig pour reconnaître l'acide prussique, suivies de remarques sur l'application de ce procédé à la médecine légale". (traducido al francés por Gerard). *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*; vol 38, pag 429-442.
- Lietaud J. (1777) "Synopsis Universiae Praeox Medicarum". Editio prima patavina ad novam editionem parisiensem, tomus secundus, Patavii.
- Linneo. *Amoenit Acad*; tomo IV, pag 40. Citado en Trousseau A. y Pidoux H. (1842) "Tratado de terapéutica y de Materia Médica". traducido al español por Serapio Escolar y Morales y Antonio Codorniu. tomo 2, Imprenta de la viuda de Jordán e hijos.
- Logan B. (1993) "Product Tampering Crime: A Review". *Journal of Forensic Sciences*; vol 38, pag 918-927.
- Logan B. Howard J. and Kiesel E.L. (1993) "Poisoning Associated with Cyanide in Over the Counter Cold Medication in Washington State, 1991". *Journal of Forensic Sciences*; vol 38, pag 472-476.
- Lorenzo Velázquez B. (1953) "Terapéutica con sus Fundamentos de Farmacología Experimental". 6ª edición. tomo 2. Ed. Científico-médica, Barcelona-Madrid-Lisboa.
- Luanco J.R. (1878) "Experimentos hechos con el papel-reactivo de Schoenbein para descubrir la presencia de ácido cianhídrico". *Cronica Científica, revista internacional de Ciencias*; vol 1, pag 9-11 y 27-32.
- M.A.Sud. (1895) *Mines de l'Afrique du Sud. "Production d'or et d'argent pendant les dix dernières années. Procédé de cyanuration"*. *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 1, pag 518-521.
- MacArthur J.S. y Forrest W. (1887) (Pat. ingl. 14174 de 19 octubre 1887 y 10223 de 1888) citado en Thorpe E. (1921) "Enciclopedia de Química Industrial". Ed. Labor, Barcelona.
- Macleod. (1824) *Boletín de ciencias médicas*, febrero de 1824, pag 145. Citado en Magendie F. (1827) "Formulario para la preparación y el empleo de nuevos medicamentos". 5ª edición, Imprenta de D. José Collado, Madrid.
- Macquer M. (1778). "Dictionnaire de Chymie, contenant la théorie et la pratique de cette science, son application à la physique, à l'histoire naturelle, à la médecine, & aux arts dépendans de la chymie". Tome 1er. Chez Theophile Barrois le jeune, Paris.
- Maddern. Carta de... (1731). *Transacciones filosóficas*. Citado en Orfila M. "Tratado completo de toxicología". Cuarta edición. Tomo III, Impr. del Siglo.
- Magendie F. (1817) "Recherches physiologiques et cliniques sur l'emploi de l'acide prussique ou hydro-cyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulièrement dans celui de la phthisie pulmonaire". *Annales de Chimie et de Physique*; vol 6, pag 347-360.
- Magendie F. (1819) "Recherches physiologiques et cliniques sur l'emploi de l'acide prussique ou hydro-cyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulièrement dans celui de la phthisie pulmonaire". Chez Méquignon-Marvis, Paris.

- Magendie F. (1827) "Formulario para la preparaci3n y el empleo de nuevos medicamentos". 5ª edici3n, Imprenta de D. Jos3 Collado, Madrid.
- Magendie F. (1836) "Formulaire pour la pr3paration et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments". Chez M3quignon-Marvis, pere et fils, Paris.
- Magnin G. (1931) "La recherche de l'acide cyanhydrique et de ses sels alcalins par sa transformation en bleu de Prusse. Nouvelle technique qui permet son investigation rapide dans les visc3res et autres produits qui le contiennent, m3me en petite quantit3". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 14, pag 233-236.
- Magnin G. (1931)(2) "La recherche de l'acide cyanhydrique et de ses sels alcalins par sa transformation en bleu de Prusse. Nouvelle technique qui permet son investigation rapide dans les visc3res et autres produits qui le contiennent, m3me en petite quantit3". *Annales de Chimie Analytique et de Chimie Applique*; vol 14, pag 211-212.
- Manzoni F.A. (1818) "De praecipuis acidi prussici et aqua coholatae, Pruni Laurocerasi medicis Facultatibus observationibus comprobatis, etc.". Justinopolitanus. Patavie Typis, N. Zanon Bettoni. Citado en Magendie F. (1819) "Recherches physiologiques et cliniques sur l'emploi de l'acide prussique ou hydro-cyanique dans le traitement des maladies de poitrine, et particulierement dans celui de la phthisie pulmonaire". Chez M3quignon-Marvis, Paris, pag 22.
- Marchadier et Goujon. (1921) "L'acide cyanhydrique agent d3sinfectant des farines". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 23, pag 417-420.
- Marrs T.C. (1996) "Chemical Warfare Agents Toxicology and Treatment". Ed. John Wiley & Sons, Chinchester.
- Martin Caravati E. Litovitz T.L. (1988) "Pediatric Cyanide Intoxication and Death From an Acetonitrile-Containing Cosmetic". *Journal of the American Medical Association*; vol 260, pag 3470-3473.
- Martinez C. y Cabanellas M. (1872) "Compendio de Terap3utica General, Materia m3dica y el Arte de recetar". Imprenta y litograf3a de C. Verdaguer y Cª, Barcelona.
- Mata P. (1912) "Tratado te3rico-pr3ctico de Medicina Legal y Toxicologia". sexta edici3n, tomo 5ª. Toxicologia particular y qu3mica. Ed. Bailly-Bailliere, Madrid.
- Matsukura and Fukui, (1968) "Reports on medicolegal data from the mass-investigations performed by the Medico-Legal Society of Japan (IV) (1967) on the death cases caused by CN-poisoning". *Japanese Journal of Legal Medicine*; vol 22, pag 219-222. Citado en Ballantyne B. (1987) "Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides". Ed. Wright.
- Matthews C; (1992). "Origen de la vida: ¿los pol3meros antes que los mon3meros?". capitulo 3 de Lynn Margulis "Evoluci3n Ambiental". Ed. Alianza Universidad. pag 38-47.
- McAnaffay B.H. Lowry W.T. Oliver R.D. and Garrlott. (1979) "Determination of Inorganic Sulfide and Cyanide in Blood Using Specific Ion Electrodes: Application to the Investigation of Hydrogen Sulfide and Cyanide Poisoning". *Journal Analytical Toxicology*; vol 3, pag 111-113.
- McAuley F. and Reive D.S. (1983) "Rapid Quantitation of Cyanide in Blood by Gas Chromatography". *Journal Analytical Toxicology*; vol 7, pag 213-215.
- Merrifield A.J. Blundell M.D. (1974) "Toxicity of sodium nitroprusside". *British Journal of Anaesthesia*; vol 46, pag 324.
- Mertzdorf. "Observaci3n del doctor Mertzdorf". *Diario complemental de ciencias m3dicas*, vol 18, pag 366. Citado en Orfila M. (1846) "Tratado completo de toxicologia". cuarta edici3n. Tomo III, Impr. del Siglo.
- Maurice J. (1900) "Intoxication et desintoxication des diff3rents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels m3talliques". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Th3rapie*; vol 7, pag 11-53.
- Milanese E. (1926) "Sul valore antidotico dell'iposolfito di sodio e dello solfo colloidale nelle intossicazioni da cianogeno". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Th3rapie*; vol 32, pag 156-172.
- Miller S.L. (1953) "A production of amino acids under possible primitive Earth conditions". *Science*; vol 117, pag 528-529.
- Mladoveanu C. and Gheorghiu. (1929) "Le Nitrite de soude comme antidote de l'empoisonnement exp3rimental par le cyanure de potassium". *Compt. Rend. Soc de Biol.*; vol 102, pag 164-166. Citado en Chen K.K. and Rose C.L. (1952) "Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 149, pag 113-119.
- Moir J. (1910) *Journal Proc. of the Chem.Soc.*; pag 115. Citado en Moir J. (1910) "Une nouvelle r3action sensible de l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 2, pag 418.
- Mootoo L. (1979) "Forensic Aspects of the Investigation of the Deaths at Jonestown, Guyana". oral presentation at the 31st Annual Meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Atlanta,

- GA, 12-17 Feb. 1979. Citado en Thompson R.L. Manders W.W. and Cowan R. (1987) "Postmortem Findings of the victims of the Jonestown Tragedy". *Journal of Forensic Sciences*; vol 32, pag 433-443.
- Moss M, Khalil N, Gray J. (1981) "Deliberate self-poisoning with Laetrile". *Canadian Medical Association Journal*; vol 125, pag 1126-1127.
 - Mossachwili. (1899) "Sur l'influence du sel azotique et du protoxyde de cobalt comme antidote pendant l'empoisonnement par les combinaisons cyaniques" *Physiologie Russe*; pag 228. Citado en Meurice J. (1900) "Intoxication et desintoxication des différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*; vol 7, pag 11-53.
 - Munné P. Nogué S. Y Millà J. (1996) "Antídotos ¿Cuando y como utilizarlos?". *Edicomplet, Barcelona*.
 - Mushett C.W. Kelly, K.L. Boxer G.E. and Rikards J.C. (1952) "Antidotal efficacy of vitamin B_{12a} (hidroxocobalamin) in experimental cyanide poisoning". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*; vol 81, pag 234-237. Citado en Ballantyne B. and Marrs T.C. (1987) "Clinical and experimental toxicology of cyanides". Ed. Wright, Bristol.
 - Nagashima Shigeru. (1977) "Spectrophotometric Determination of Cyanide with α -picolina and Barbituric Acid". *Analytica Chimica Acta*; vol 91, pag 303-306.
 - Nagashima Shigeru. (1978) "Spectrophotometric Determination of Cyanide with Sodium Isonicotinate and Sodium Barbiturate". *Analytica Chimica Acta*; vol 99, pag 197-201.
 - Norris J.C. and Ballantyne B. (1994). "Combustion toxicology". *General & Applied Toxicology*. M Stockton press.
 - Nothnagel H. y Rossabach M.J. (1881) "Nuevos elementos de Materia Médica y de Terapéutica". Tercera edición alemana. Ed. Saturnino Calleja, Madrid.
 - O.M. (1698) "Officina Medicamentorum, Et Methodus Recte Eadem Componendi, Cum Varijs Scholijis". *Çaragoça*. pag 135.
 - Ogier J. (1899) "Traite de Chimie Toxicologique". Octave Doin, Éditeur Paris.
 - Ohlweiler O.A. et Meiditsch J.O. (1954) "La Réaction Mercure(II)-p-Diméthylaminobenzalrhodamine et la Détermination de Microquantités de Cyanure". *Analytica Chimica Acta*; vol 11, pag 111-119.
 - Orfila M. (1825) "Lecciones de medicina legal y forense". Tomo I, traducción de Santiago Grimard de Vefaunde, Impr. de Repullés, Madrid.
 - Orfila M. (1829) "Mémoire sur l'acide hydrocyanique". *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*; 1^a série, vol 3, pag 487-531.
 - Orfila M. (1846) "Tratado completo de toxicología". cuarta edición. tomo III. Traducido al castellano por Pedro Calvo Asensio, Impr. del Siglo.
 - Orion Research Inc. (1967) "Instrution Manual Cyanide Activity Electrode Model 94-06". Cambridge, Mass.
 - Oró J. (1960) "Synthesis of Adenine from Ammonium Cyanide". *Biochemical and Biophysical Research Communications*; vol 2, pag 407-412.
 - Oró J. (1961) "Mechanism of Synthesis of adenine from Hydrogen ianide under Possible Primitcyve Earth Conditions". *Nature*; vol 191; pag 1193-1194.
 - Oró J. (1961)(2) "Comets and the Formation of Biochemical Compounds on the Primitive Earth". *Nature*; vol 190, pag 389-390.
 - Oró J. and Kamat S.S; (1961) "Amino-acid Synthesis from Hydrogen Cyanide under Possible Primitive Earth Conditions". *Nature*; vol 190, pag 442-443.
 - P.B.N., (1854) "Pharmacopoea Belgica Nova". Sumptibus J.B. Tircher et Vandooren, Brusellis.
 - P.M., (1762) "Pharmacopoeia Matritensis Regii, Ac Supremi Hispaniarum Protomedicatus". Editio secunda, Typis Antoni Perez de Soto, MATRITI.
 - Pairoli M. (1996) "Joan Oró". Col·lecció de Biografies de la Fundació Catalana per a la Recerca, Barcelona.
 - Parent D.M.P. (1832) "Formules de diverses préparations du cyanure de mercure". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 18, pag 514-517.
 - Partington J.R. (1962) "A History of Chemistry". tomo 3. Edt. MacMillan & Co, LTD, London.
 - Paulet G. (1958) "Intoxication cyanhydrique et chélates de cobalt". *Journal de Physiologie (Paris)*; vol 50, pag 438-442. Citado en Way J.L. (1981) "Pharmacologic Aspects of Cyanide and its Antagonism". capitulo 3 de Vennesland B. et col. "Cyanide in Biology". Ed. Academic Press.
 - Pedigo L.G. (1888) "Antagonism between amyl nitrite and prussic acid". *Trans.Med.Soc.Va.*; vol 19, pag 124-131. Citado en Chen K.K. and Rose C.L. (1952) "Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning". *Journal of the American Medical Association*; vol 149, pag 113-119.
 - Pemberton H. (1771) "Pharmacopée du Collège Royal des Médecins de Londres". Traduite De L'Anglois sur la seconde Editition, tome premier, Chez P. Didot jeune, Paris.

- Penzoldt F. y Stintzing R. (1896) "Tratado de Terapéutica Especial de las Enfermedades Internas". tomo 2, Biblioteca de la Revista de Medicina y Cirugía Prácticas.
- Pérez Argilés V. (1943) "Toxicología Especial". Librería General, Zaragoza. pag 112-140.
- Persoz et Nonat. (1830) "Sur le chlore, comme antidote de l'acide hydrocyanique. Lettre a MM. les Rédacteurs de Annales de Chimie et de physique". Annales de Chimie et de Physique; vol 43, pag 324-327.
- Persoz et Nonat. (1830)(2) "Sur le chlore, comme antidote de l'acide hydrocyanique". Annales d'Hygiène publique et de Médecine Légale; vol 4, pag 435-437.
- Perusi C. and Gastaldi E. (1913) "Neue allgemeine Methode zum Nachweis der Blausäure". Chem.-Ztg; vol 37, pag 609-610. Citado en Perusi C. and Gastaldi E. (1913) "Nouvelle réaction générale de l'acide cyanhydrique". Journal de Pharmacie et de Chimie; vol 8, pag 258.
- Perutz. Max F. (1997) "El gabinete del doctor Fritz Haber. El siniestro iniciador de la guerra química". Mundo científico; n° 180, junio de 1997. pag 564-570.
- Petit P. (1996) "Diccionario Enciclopédico del Espionaje". Editorial Complutense, Madrid.
- Pilkington F. and Edwards F.C. (1915) "Emploi de l'Acide Cyanhydrique Gazeux en Agriculture". Journal de Pharmacie et de Chimie; vol 12, pag 197-198.
- Pleta R. (1997) "El veneno en la Historia". Espasa Calpe, Madrid.
- Prantits P.A.F. and Stolman A. (1977) "Spectrophotometric Determination of Cyanide in Biological Materials". Journal of Forensic Sciences; vol 22, pag 443-445.
- Preyer. (1870) Wochenblatt der Wiener Arztl. Citado en Preyer (1873) "Effets toxiques de l'acide cyanhydrique sur les animaux". Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale; vol 40, pag 227-228.
- Proudfoot A. (1985) "Intoxicaciones Agudas, Diagnostico y tratamiento". Ediciones Doyma.
- Puls, R.; Newschwander, F.P.; Greenway, J.A. (1978) "Cyanide poisoning from Glyceria grandis S. Wats. ex Gray (tall mannagrass) in a British Columbia beef herd". Can. Et. J.; vol 19, pag 264-265.
- Rabuteau A. (1872) "Elementos de Terapéutica y Farmacología". Traducido al español por José Sáenz y Criado y Tomás Jáuregui y Echave. Manuel Rodríguez, Editor, Madrid.
- Rabuteau A. (1876) "Elementos de Toxicología y Medicina Legal aplicada al envenenamiento". Tomo primero. Masson & Cie, Editeurs, Paris.
- Radomic M. and Dimnik R. (1955) "Slučaj otrovanja kalijevim cijanidom povoljnim ishodom". Arch. Hig. Rada.; vol 6, pag 143-150. Citado en Chen K.K. and Rose C.L. (1956) "Treatment of acute cyanide poisoning". Journal of the American Medical Association; vol 17, pag 1154-1155.
- Regnaud J. (1852) "Note sur un empoisonnement par les vapeurs d'acide cyanhydrique". Annales d'Hygiène publique et de Médecine Légale; 1^{re} série, vol 47, pag 455.
- Reid W.F. (1904) Journal of Gas Lighting; Citado en Thorpe E. (1921) "Enciclopedia de Química Industrial". tomo 2, Ed. Labor, Barcelona.
- Repetto M. (1988) "Toxicología Fundamental". Editorial científico-médica.
- Repetto M. (1991) "Aspectos Toxicológicos de las Armas Químicas". Rev. Toxicol.; pag 5-26.
- Robiquet y Villermé. (1823) "Sur l'emploi en médecine de la solution de cyanure de potassium pur, comme succédanée de l'acide prussique". Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires; vol 9, pag 370-376.
- Roussin, (1870) "Relation Médico-Légale de l'Affaire Troppmann (Assassinat de Huit Personnes.- Blessures Multiples.- Empoisonnement par l'acide Prussique.). Rapport concernant l'empoisonnement de Jean Kinck par l'acide prussique, par M. Roussin". Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale; vol. 33, pag 166-188.
- Ruolz J. and Elkington H. (1840) Pat. Ingl. 8447; citado en Thorpe E. (1921) "Enciclopedia de Química Industrial". tomo 2, Ed. Labor, Barcelona.
- Rupy S. (1997) "Hale-Bopp, Auténtico Laboratorio Natural". Mundo Científico; vol 181, pag 612-614.
- Sadoff L. Fuchs K. and Hollander J. (1978) "Rapid Death Associated with Laetrile Ingestion". Journal of the American Medical Association; vol 239, pag 1532.
- Sánchez de Ocaña E. (1869) "Anuario de medicina y cirugía prácticas para 1868. Resumen de los trabajos prácticos más importantes publicados en 1867 por...". tomo quinto, Ed. Carlos Bailly-Bailliere, Madrid.
- Scheele C.W. (1782) "Forfok, beträffande det faargande ämnet uti Berlinerblas". Koningl. Svenska Vetenskaps Akademien, Nya Handlingar; vol 3, pag 264-275.
- Scheele C.W. (1783) "Om det fargande Ämnet uti Berliner-Bla, Forsätting". Koningl. Svenska Vetenskaps Akademien, Nya Handlingar; vol 4, pag 33-43 (1783).

- Scheele C.W. (1786) "The Chemical essays of Charles-William Scheele Translated from the Transactions of the Academy of Sciences at Stockholm with additions". The library of the University of Oklahoma.
- Schönbein y Pagenthecher. *Neues Repert de Pharm*; vol 18, pag 356. Citado en Peset J. y Aguilar J. (1922) "Nuevos reactivos para la investigación del ácido cianhídrico". *Archivo de Medicina Legal*; vol. 1º anno, Lisboa. pag 18-21.
- Schrader J.C.C. (1803) "Neue Wahrnehmung über die Blausäure". *Annalen der Physic (Leipzig)*; vol 13, pag 503-504. Citado en Eulenburg. (1886) "Diccionario Enciclopédico de Medicina y Cirugía". tomo II.
- Schulek M.E. (1923) *Zeitschrift für Analytische Chemie*; pag 337. Citado en Schulek M.E (1923) "Dosage iodométrique de faibles quantités de cyanures et de sulfocyanates". *Annales de Chimie Analytique et de Chimie Appliquée*; vol 5, pag 289.
- Schützenberger. (1881) *Bulletin de la Société de Chimie*; vol 36, pag 144. Citado en Bougault J. et Perrier J. (1920) "Action de l'acide cyanhydrique sur le glucose. Réaction de Kiliani". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 22, pag 129-136.
- Scoggins M.W. (1972) "Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Cyanide Ion". *Analytical Chemistry*; vol 44, pag 1294-1296.
- Scoville N. y Young J.S. "Nubes moleculares, formación de estrellas y estructura galáctica". *Investigación y Ciencia*; Temas 7. "La vida de las estrellas".
- Shearer M.G. (1886) "Sur un cas d'empoisonnement par le cyanure de potassium". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 14, pag 130-131.
- Smith F. and Smith H. (1846) "Note de MM. F. et H. Smith". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 10, pag 356.
- Sollmann T. (1949) "Farmacología y sus aplicaciones a la Terapéutica y a la toxicología". Salvat Editores, S.A.
- Spielmann J.R. (1783) "Pharmacopoea Generalis". Part I, Argentorati.
- Spielmann J.R. (1786) "Pharmacopoea Generalis". Editio prima, Veneta. Tomus Primus.
- Stamm. (1924) *Pharmacia*; (*Bulletin de l'Association des Pharaciens d'Esthonie*). vol 1, pag 25. Citado en Stamm (1924) "La fluoescine comme réactif de l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 30, pag 204-205.
- Stamm. (1924)(2) *Pharmacia*; (*Bulletin de l'Association des Pharaciens d'Esthonie*). vol 1, pag 18. Citado en Stamm (1924) "La phénophtaline réactif de l'acide cyanhydrique". *Journal de Pharmacie et de Chimie*; vol 30, pag 203-204.
- Strafford N. et Wyatt P.F. (1936) *Analyst*; vol 61, pag 528-?. Citado en Ohiweiler O.A. et Meditsch J.O. (1954) "La Réaction Mercure(II)-p-Diméthylaminobenzal-rhodanine et la Détermination de Microquantités de Cyanure". *Analytica Chimica Acta*; vol 11, pag 111-119.
- Sunshine I. (1969) "Handbook of Analytical Toxicology". CRC Press, Cleveland.
- Swanson J.R. Krasselt W.G. (1994) "An Acetonitrile-Related Death". *Journal of Forensic Science*; vol 39, pag 271-279.
- Symington I.S. Anderson R.A. Thomson I. Oliver J.S. Harland W.A. and Kerr J.W. (1978) "Cyanide Exposure in Fires". *The Lancet*; pag 91-92.
- Tardieu A y Roussin Z. (1868) "Empoisonnement-suicide par une dose énorme de cyanure de potassium. Relation médico-légale". *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*; vol 29, pag 358-370
- Tardieu A. (1867) "Étude Médico-Légales et clinique sur L'empoisonnement". J.-B. Bailliére et Fils, Paris.
- Taylor A. (1847) *London medical Gazette*; april 30. Citado en Taylor A. (1848) "Experiences sur le nouveau procédé proposé par M. Liebig pour reconnaître l'acide prussique, suivies de remarques sur l'application de ce procédé a la médecine légale". (traducido al frances por Gerard). *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*; vol 38, pag 429-442.
- Thenard L.J. (1840) "Tratado de química elemental teórico y practico seguido de un ensayo sobre la filosofía química y de un resumen sobre la análisis". séptima edición traducida, tomo cuarto, Cádiz.
- Thomson. (1822) *London med. and. physical Journ.*; february 1822. Citado en Magendie F. (1827) "Formulario para la preparación y el empleo de nuevos medicamentos". 5ª edición, Imprenta de D. José Collado, Madrid.
- Thorpe E. (1921) "Enciclopedia de Química Industrial". tomo II, Ed. Labor, Barcelona.
- Trease G.E. and Evans W.Ch. (1986) "Tratado de Farmacognosia". 12ª Edición, Ed. Interamericana.
- Trease G.E. and Evans W.Ch. (1991) "Framacognosia". 13ª Edición; Ed. Interamericana. McGraw-Hill.

- Trigo y Rodriguez (1997) "El impresionante cometa Hyakutake".:Mundo Científico. vol 180, pag 527-533.
- Trousseau A. y Pidoux H. (1842) "Tratado de Terapéutica y Materia Médica". tomo 2, Imprenta de la Viuda de Jordan e hijos.
- Trousseau A. y Pidoux H. (1877) "Tratado de Terapéutica y Materia Médica...". 9ª edición, traducción al castellano de Matías Serrano, tomo II. Imprenta de los Sres. Rojas, Madrid.
- Trousseau A. y Reveil O. (1852) "Tratado del arte de formular que comprende además de las nociones de farmacia, la clasificación por familias naturales, de los medicamentos simples mas usados, su dosis, su modo de administrarlos, etc. seguido de un formulario magistral con indicación de las dosis para adultos y para niños, terminando por un compendio de toxicología". Traducido al español por Constantino Saez Montoya. Ed. Bailly-Bailliere.
- Tyler E. Brady L.R. and Robbers J.E. (1981) "Pharmacognosy". 8ª Edición. Ede. Lea & Febiger.
- U.S.A. D.P. (1987) "United States of America the Death Penalty". Amnesty International Publication.
- Univ.Bolog. (1674) Università di Bologna "Antidotarium Bononiense Novissimum". Collegio de Medicina.
- Valenti Vivó I. (1877) "Tratado Elemental de Toxicología General y Descriptiva". Imprenta de Jaime Jepsús, Barcelona.
- Valentour J.C. Aggarwal V. and Sunshine I. (1974) "Sensitive Gas Chromatographic Determination of Cyanide". Analytical Chemistry; vol 46, pag 924-925.
- Valerius B. (1845) "Tratado de Química por J.j. Berzelius", según la cuarta edición alemana de 1838. tomo I, Imprenta y librería de D. Ignacio Boix, Editor, Madrid.
- Vauquelin N.L (1803) "Expériences qui démontrent la présence de l'acide prussique tout forme dans quelques substances végétales". Annales de Chimie; vol 45, pag 206-212.
- Verbrugge R. (1899) "Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hiposulfite de soude vis-a-vis de ces mononitriles". Arch. de Pharmacodynamie; vol 5, pag 161. Citado en Buzzo A. (1932) "Curso de Toxicología". Edit. Aniceto López, Madrid.
- Vesey C.J. and Cole P.V. (1985). "Blood Cyanide and Thiocyanate Concentrations Produced by Long-Therapy with Sodium Nitroprusside". British Journal of Anaesthesia; vol 57, pag 148-155.
- Viana C. Cagnoli H. et Cendan J. (1934) "L'Action du nitrite de sodium dans l'intoxication par les cyanures". Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses filiales et associées; vol 95, pag 1649-1651.
- Vibert Ch. "Tratado de medicina legal y toxicología clinica y médico-legal". tomo 1. Barcelona. José Espasa, Editor.
- Vidal C. (1995) "El Holocausto". Alianza Editorial.
- Villeneuve R. (1960) "Le poison et les empoisonneurs célèbres". Ed. La Palatine, Paris.
- Violle M.H. (1926) "Neutralisation "in vivo" de l'acide cyanhydrique par le glucose". Annales de Chimie Analytique et de Chimie Appliquée; 2º serie. tomo 8, pag 273-274.
- Virey J.J. (1823) "Traite de Pharmacie Theorique et Pratique". tome secon, troisieme edition, Paris.
- Vortmann (1886) Journal of the Chemical Society; pag 1082. y Vortmann (1886) Monatschrift f. Chemie; vol 7, pag 416-417. Citadas ambas en Vortmann (1887) "Recherche de traces d'acide cyanhydrique". Journal de Pharmacie et de Chimie; vol 15, pag 88.
- Walrath J. Le F.P. Hoar S.K. Mead M.W. and Fraumeni J.F. Jr. (1985) "Causes of Death among female chemists". American Journal of Public Health; vol 75, pag 883-884. Citado en Ballantyne B. (1987) "Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides". Ed. Wright.
- Way J.L. (1981) "Pharmacologic Aspects of Cyanide and its Antagonism". cap 3 de Vennesland B. et col. "Cyanide in Biology". Ed. Academic Press.
- Way J.L. Gibbon S.L. and Sheehy M. (1966) "Effect of oxigen on cyanide intoxication I. Prophylactic protection". Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics; vol 153, pag 381-385.
- Weehuizen. (1905) F. Pharm. Weekblad; vol 42, pag 271. Citado en Weehuizen. (1905) "La phénolptaleime. réactif de l'acide cyanhydrique". Journal de pharmacie et de Chimie; vol 1, pag 32.
- White R. (1797) "La Nueva Farmacopea del Real Colegio de Medicos de Londres, y su Analisis, osea la explicacion de la naturaleza, principios, virtudes, usos y dosis de sus preparaciones y composiciones". Traducidas del ingles por Dr. Casimiro Gomez de Ortega, en la imprenta de la viuda de Don Joaquin Ibarra, Madrid.
- Wichmann. (1891) "Ueber Atropinwirkung in einem Falle von Vergiftung mit Cyankalium". Aerztl. Prakt.; nº 14. Citado en Penzoldt, F. y Stintzing, R. (1896) "Tratado de Terapéutica Especial de las Enfermedades Internas". tomo II, Biblioteca de la revista de medicina y cirugía practicas.
- Winck C.L; Fusia E; Collom W.D; Shanor S.P. (1978) "Cyanide Poisoning as a Mode of Suicide". Forensic Sci.; vol 11, pag 51-55.

- Woehler F. et Liébig J. (1837) "Emploi d'un nouveau médicament en place des eaux distillées de laurier-cerise ou d'amandes amères". *Annales de Chimie et de Physique*; vol 64, pag 209-217.
- Woehler F. et Liébig J. (1837)(2) "Emploi d'un nouveau médicament à la place des eaux distillées de laurier-cerise ou d'amandes amères. Extrait des *Annales de Chimie*". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 23, pag 412-416.
- Woehler F. et Liébig J. (1837)(3) "Proposition relative à l'introduction d'un nouveau médicament". *J. Annalen der Pharmacie*; vol 22, pag 313. Citado en Woehler F. et Liébig J. (1837) "Sur la formation de l'huile d'amandes amères". *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*; vol 23, pag 391-412.
- Woehler F. et Liébig J. (1837)(4) "Sur la Formation de l'Huile d'Amandes amères". *Annales de Chimie et de Physique*; vol 64, pag 185-209.
- Wurtz. "Dictionnaire de Chimie Pure et appliquée. vol 1. Deuxième partie C-G. Librairie Hachette et Cie.
- Yagi K. Ikeda S. Schweiss J.F. and Homan S.M. (1990) "Measurement of Blood Cyanide with a Microdiffusion Method and an Ion-specific Electrode". *Anesthesiology*. vol 73, pag 1028-1031.
- Yves T. (1995) "El Estado Criminal. Los Genocidios en el siglo XX". Ediciones Peninsula, Barcelona.
- Zamecnik J. and Tam J. (1987) "Cyanide in Blood by Gas Chromatography with NP Detector and Acetonitrile as Internal Standard. Application on Air Accident Fire Victims". *Journal Analytical Toxicology*; vol 11, pag 47-48.

El Seminari Pere Mata, de les Unitats de Medicina Legal i Laboral i Toxicologia i d'Història de la Medicina de la Universitat de Barcelona fou creat en ocasió del centenari de la mort de Pere Mata i Fontanet (Reus, 1811 - Madrid, 1877) que fou professor de Medicina Legal, com a eina per facilitar la publicació de llibres i la difusió de l'activitat científica

RELACIÓ DE PUBLICACIONS DEL SEMINARI PERE MATA

- 1.- DOMENECH, Edelmira: *"La Frenologia. Anàlisi històric de una doctrina psicològica organicista"*. 1977. 216 pp.
- 2.- CAMPS i SURROCA, Manuel; CAMPS i CLEMENTE, Manuel: *"Santuaris lleidatans amb tradició mèdica"*. Lleida, 1981. 158 pp.
- 3.- CALBET i CAMARASA, Josep M; CORBELLA, Jacint: *"Diccionari biogràfic de metges catalans. vol. I. A-E"*. 1981. 194 pp. (Coedició amb Fundació Salvador Vives i Casajuana).
- 4.- *III Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Programa*. Lleida, 4-6 de juny de 1981. 32 pp. (Coedició amb Col.legi Oficial de Metges de Lleida).
- 5.- *Actes del III Congrés d'Història de la Medicina Catalana*. Lleida 1981. vol. I. 1981. 346 pp.
- 6.- HUGUET i RAMIA, Emilio: *"Determinación del cadmio y plomo en las aguas de consumo"*. 1981. 90 pp.
- 7.- MARTI AMENGUAL, Gabriel: *"El suicidio consumado en las Islas Baleares"*. 1981. 156 pp.
- 8.- CALBET i CAMARASA, Josep M; CORBELLA, Jacint: *"Diccionari biogràfic de metges catalans. vol. II. F-Q"*. 1982. 240 pp. (Coedició amb Fundació Salvador Vives i Casajuana).
- 9.- CAMPS i CLEMENTE, Manuel; CAMPS i SURROCA, Manuel: *"Aspectes sanitaris del l'arxiu de Sant Joan de Lleida"*. Lleida, 1983. 424 pp.
- 10.- CALBET i CAMARASA, Josep M; CORBELLA, Jacint: *"Diccionari biogràfic de metges catalans. vol. III. R-Z i Addenda"*. 1983. 348 pp. (Coedició amb Fundació Salvador Vives i Casajuana).
- 11.- CORBELLA CORBELLA, Jacinto; CALBET CAMARASA, José M: *"El pensamiento sanitario y laboral de dos médicos anarquistas del siglo XIX"*. 1984. 172 pp.
- 12.- *I Congrés Català de Medicina del Treball. Programa*. Barcelona, abril 1984. 36 pp.
- 13.- GIMBERNAT. *Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència*. vol. I. 1984 *. 322 pp.
- 14.- GIMBERNAT. *Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència*. vol. II. 1984 **. 346 pp.
- 15.- ARRO y TRIAY, Francisco de P. *"Estadística mèdica de la Compañia de Ferrocarriles de Tarragona a Barcelona y Francia"* (Barcelona, 1892. Reedició facsímil). Edició i Estudi preliminar de J. Corbella. 1984. 162 pp. (Coedició amb Societat Catalana de Seguretat i Medicina del treball i Ajuntament de Barcelona).
- 16.- CAMPS i SURROCA, Manuel; CAMPS i CLEMENTE, Manuel: *"La pesta de meitats del segle XVII a Catalunya"*. Lleida, 1985. 424 pp.
- 17.- *IV Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Programa*. Monestir de Poblet-Tarragona, 7-9 de juny de 1985. 36 pp.

- 18.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. III. 1985 *. 470 pp.
- 19.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. IV. 1985 **. 395 pp.
- 20.- ROBERT YARZABAL, Bartolomé: "*Balance del siglo XIX. La Medicina*". Edición y estudio preliminar: J.M. Calbet; J. Corbella. 1985. 68 pp.
- 21.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. V. 1986 *. 412 pp.
- 22.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. VI. 1986 **. 382 pp.
- 23.- VIDAL, Domingo: "*Cirugia Forense*" (1783). Reedició facsímil. Edició i estudi preliminar: J. Corbella. 1987. XXIV + 96 pp.
- 24.- MONTAÑA i BUCHACA, Daniel: "*Aspectes sanitaris dels Arxius de les parròquies del terme i vila de Terrassa als segles XVI, XVII i XVIII*". 1987. 188 pp.
- 25.- DOMENECH, Edelmira; CORBELLA, Jacint; PARELLADA, Dídac (eds.): "*Bases històriques de la psiquiatria catalana moderna*". 1987. 401 pp.
- 26.- VALLRIBERA i PUIG, Pere: "*L'obra mèdica de dos cirurgians catalans del 1700. Anton de Borja i Carles Pallejà*". 1987. 130 pp.
- 27.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. VII. 1987 *. 320 pp.
- 28.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. VIII. 1987 **. 337 pp.
- 29.- FRAGOSO, Juan: "*Tratado de las Declaraciones que han de hacer los cirujanos acerca de muchas enfermedades y muchas maneras de muertes que suceden*". Reedició facsímil. Edició i estudi preliminar: J. Corbella. 1988. 71 pp.
- 30.- LOPEZ GOMEZ, José Manuel: "*Don Martin Vallejo Lobón. El médico y el hombre*". 1988. 250 pp.
- 31.- HUGUET RAMIA, Emili; CARRACEDO ALVAREZ, Angel; GENE BADIA, Manel: "*Introducción a la investigación biológica de la paternidad*". 1988. 206 pp.
- 32.- HEXACLOROBENCENO. Primeras Jornadas Nacionales. Libro de Resúmenes. 1988. 30 pp.
- 33.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. IX. 1988 *. 378 pp.
- 34.- *Jornades d'Història de la Medicina d'Olot*. OLOT, 28 i 29 de març de 1987. 135 pp. (separata de Gimbernat VIII).
- 35.- ORFILA núm 1. I Jornadas Anuales de la Sociedad Española de Medicina Legal y Forense. Alicante 3 y 4 de abril de 1987. Libro de Actas. 1989. 265 pp.
- 36.- ORFILA núm 2. II Jornadas Anuales de la Sociedad Española de Medicina Legal y Forense. Barcelona 8 y 9 de abril de 1988. Libro de Actas. 1989. 393 pp.
- 37.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. X. 1988 **. 330 pp.
- 38.- CALBET i CAMARASA, Josep M; VALLRIBERA i PUIG, Pere: "*Medicina i Societat a l'Espluga de Francoll (segles XVIII i XIX)*". Gimbernat vol. XI, 1989 *. (1990). 272 pp.
- 39.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. XII. 1989 **.
- 40.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. XIII. 1990 *. Actes VI Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Manresa 1990, vol. I. 311 pp.

- 41.- HEXACLOROBENCENO. Primeras Jornadas Nacionales. Barcelona 23 - 24 de mayo de 1988. Libro de Actas. 246 pp.
- 42.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. XIV. 1990 **. Actes VI Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Manresa 1990. Vol II. 316 pp.
- 43.- *XVI Jornadas Mediterráneas de Medicina del Trabajo. Alicante, 25-27 abril 1991. Programa.* 26 pp.
- 44.- STUDIA RAMAZZINIANA MEDITERRANEA. 1991. vol. I. Actas XVI Jornadas Mediterráneas de Medicina del Trabajo, Alicante 1991. 243 pp.
- 45.- DOMENECH, Edelmira: *"Introducción a la Historia de la Psicopatología"*. 1991. 175 pp.
- 46.- GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. XV. 1991 *. Actes VI Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Manresa, 1990. vol. III. 320 pp.
- 47.- REMON GIL, Julio: *"Aspectos sanitarios del Archivo de la Parroquia de Santa Ana de Buñuel (Navarra)"* 1991. 218 pp.
- 48.- CORBELLA, Jacint; CALBET, Josep M: *"Bibliografia històrica de la sanitat catalana. vol. I (A-F)"*. (Gimbernat, XVI). 1991. ** 340 pp.
- 49.- LOPEZ GOMEZ, José Manuel: *"La Topografía médica de Vic de Antonio Millet (1798)"*. 1992. 102 pp.
50. PAU i ROIGE, Jordi: *"Aspectes sanitaris dels arxius parroquials del Priorat (segles XVI-XVIII)"*. 1992. 144 pp.
51. MASSONS i ESPLUGAS, Josep M: *"Francesc Puig (1720-1797) i els cirurgians del seu temps"*. 1993. 172 pp.
52. CORBELLA, Jacint: *"Les memòries manuscrites de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya"*. 1993. 120 pp.
53. PARELLADA, Didac; DOMENECH, Edelmira; CORBELLA, Jacint: *"Lexicon Psiquiàtric arcaic i curiós"*. 1993. 268 pp.
54. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. vol. XVII. 1992 *. 359 pp. Actes VII Congrés Història de la Medicina Catalana. Tarragona, 1992. vol. I. 359 pp.
55. STUDIA RAMAZZINIANA MEDITERRANEA. 1992. vol 2. 246 pp.
56. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XVIII, 1992 (**). Actes del VII Congrés d'Història de la Medicina Catalana, Tarragona, 1992. vol. II. 260 pp.
57. STUDIA RAMAZZINIANA MEDITERRANEA. 1993. vol. 3.
58. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XIX, 1993 (*). Actes del VII Congrés d'Història de la Medicina Catalana, Tarragona, 1992. vol. III. 303 pp.
59. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XX, 1993 (**). 285 pp.
60. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXI, 1994 (*). Actes del VIII Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Barcelona, 1994. vol. I. 315 pp.
61. LOPEZ GOMEZ, José Manuel: *"Sociología de las profesiones sanitarias en Mérida"*. 1994. 180 pp.
62. CALBET i CAMARASA, J.M; ESCUDE i AIXELA, M: *"Orígens del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona"*. 1994. 150 pp.

63. RIBAS i PONTI, Francesc: *"Els goigs de l'Hospital de la Santa Creu de Barcelona"*. 1994. 90 pp.
64. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXII, 1994 (**). 267 pp.
65. CORBELLA, Jacint: *"Antecedentes históricos de la Medicina Legal en España"*. 1995. 300 pp.
66. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXVII, 1995 (*). 278 pp.
67. DOMENECH, Edelmira (edit.): *"Actualizaciones en Psicopatología Infantil (0-5 años)"*. 1995. 236 pp.
68. CORBELLA, Jacint; SECULI, Josep: *"Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Nomina Academicorum. 1770-1995"*. 1995. 113 pp.
69. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXIV, 1995 (**). Jornada commemorativa del XXVè aniversari dels Congressos d'Història de la Medicina Catalana. 267 pp.
70. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXV, 1996 (*). IX Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Blanes, 1996. Actes. vol. I. 189 pp.
71. VALLRIBERA i PUIG, Pere: *"El doctor Joan Baptista Parcet i Fàbrega, metge de Sant Genis de Vilassar"*. 1996. 99 pp.
72. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXVI, 1996 (**). 272 pp.
73. DOMENECH, Edelmira; CORBELLA, Jacint: *"Aportacions a la Història de la Psicopatologia Infantil"*. 1997. 233 pp.
74. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXVII, 1997 (*). 242 pp.
75. LÓPEZ GÓMEZ, José Manuel: *"Los profesores del Real Colegio de Cirugía de Burgos 1799-1824"*. 1997. 104 pp.
76. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXVIII, 1997 (**).
77. CALBET i CAMARASA, J.M.: *"Legislación sanitaria marítima en Catalunya (1717-1752)"*. 1998. 88 pp.
78. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXIX, 1998 (*). - CORBELLA, Jacint; CALBET CAMARASA, J.M.: *"Bibliografía Histórica de la Sanitat Catalana"*. Vol. II (G-M).
79. ESCUDÉ, Manuel; FITÉ, Maria: *"Hidroteràpia antiga a Catalunya. Els fons de la Facultat de Medicina de Barcelona"*. 1998
80. CORBELLA, Jacint: *"Història de la Toxicologia"*. 1998. 288 pp.
81. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXX. 1998 (**). Actes Xè Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Lleida, octubre 1998. (Coedició, Edicions Universitat de Lleida i Ajuntament d'Alcarràs). 401 pp.
82. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXXI. 1999 (*).
83. VINGUT, Albert: *"El ácido cianhídrico a través de la historia"*. 1999.
84. GIMBERNAT. Revista Catalana d'Història de la Medicina i de la Ciència. XXXII. 1999 (**).
85. ALONSO CARNERO, J. R.; AUSIN HERVELLA, J. L.: *"Índex de la Revista Gimbernat. Volums 1 a 30 (1984-1998)"*. 2000. 128 pp.