

LOS CIANUROS COMO VENENO EN LA TOXICOLOGÍA FORENSE

CYANIDES LIKE POISON IN FORENSIC TOXICOLOGY

Pérez Sanz R.
Licenciado en Ciencias Químicas.
España.

Correspondencia: perezfamily30@gmail.com

Resumen: Este trabajo de revisión bibliográfica sobre el cianuro pretende construir una visión general en nuestra sociedad. Se indaga sobre su naturaleza química y resalta su protagonismo en nuestra historia. También se describen las estrategias tanto químicas como forenses para detectarlo, “in vivo” e “in vitro”, su protagonismo en el entorno forense como veneno, no sólo punitivo, sino también estocástico, se justifica de manera importante en el entorno social, doméstico e industrial de nuestra sociedad. Se hará, por último, una referencia a su funcionamiento como tóxico en nuestro organismo y se describirán las defensas bioquímicas que aquél posee para defenderse de su acción. En conclusión, aporta el papel jugado en nuestra sociedad desde el principio hasta la actualidad.

Palabras Clave: Aspectos forenses del cianuro, Zyklon B, inhibición de la citocromo c oxidasa, antídotos de cianuros, gases producidos en incendios urbanos, cámara de gas, heterósido cianogénico.

Abstract: This paper review about cyanides pretends to show its roll in our society from the beginning to present time. It inquires on its chemical appearance and stand out its importance in mankind History. Also, it is described both chemicals and forensic techniques to figure out up to date “in vivo” and “in vitro” key aspects, its importance in forensics like as a poison, not only punitive fact, but accidental one, proving that prominence at social and industrial, even household, environments of today. Finally, we'll describe the cyanide's toxic procedures in the organism and the biochemicals protection which it possesses, in the presence of its toxic effects.

Keywords: Cyanide forensic appearance, Zyklon B, Cytochrome C Oxidase inhibition, Cyanide antidotes, Gases produced in Urban fires, Gas Chamber, Cyanogenic heterosides.

INTRODUCCIÓN

¿Qué sabemos realmente sobre el cianuro? Este compuesto químico posee una particularidad muy especial y que puede llevarnos a pensar sobre nuestra propia existencia y la de la vida sobre este planeta. Una sustancia que un día se formó en el espacio, en los orígenes del Universo y que vino para crear nuestra propia existencia, sin embargo y como una curiosa venganza, hoy representa uno de los venenos más potentes y silenciosos que existen, capaces de desaparecer sin dejar rastro una vez que acaba con la vida que contribuyó a crear. También uno de los más usados para ello a lo largo de la nuestra historia. Los más románticos pueden interpretar todo esto como un castigo a nuestro comportamiento tan egoísta con nuestro entorno durante tantos siglos, una actitud asimilable a un dios vengativo.

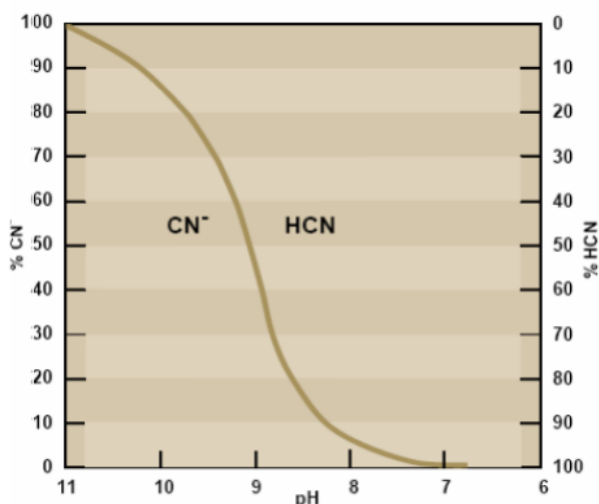
EXISTENCIA E IDENTIDAD QUÍMICA

Se puede postular su presencia prácticamente con la aparición de los primeros compuestos carbonados, probablemente anterior¹, como ingrediente de la llamada por el bioquímico ruso Alexander Oparin² en 1924, la “*sopa primordial*” o “*caldo primigenio*” en la que se inició el proceso de formación de las primeras moléculas abióticas pero basadas en carbono; esto es razonable dada la naturaleza química sencilla del cianuro que, unido a la volatilidad de su variedad protonada (ácido cianhídrico) y la atmósfera presente en aquel momento, que se supone reductora (ausencia de oxígeno), sería el medio ideal para que el cianuro pudiera ejercer su carácter reductor, debido fundamentalmente a la riqueza electrónica de su triple enlace con el carbono con una alta densidad electrónica, cediendo fácilmente electrones y reaccionando con especies deficientes en electrones (especies cargadas positivamente o con enlaces muy polarizados). Postulando la existencia en ese medio primordial de agentes oxidantes como los rayos UV y energía eléctrica de alta intensidad, puede asegurarse la transformación del cianuro generando otros compuestos como amoníaco, aminos carbonadas, ácidos orgánicos, etc. contribuyendo a la formación de aminoácidos o sustancias precursoras de ellos.

FORMAS QUÍMICAS

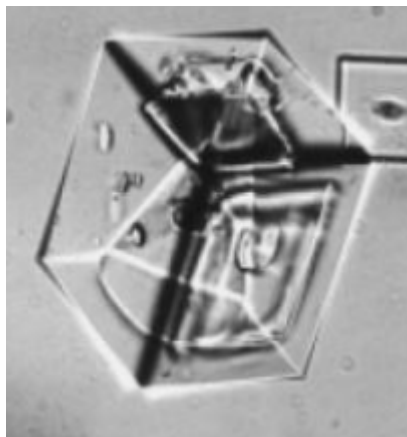
El cianuro tal como se conoce resulta ser una especie química aniónica soluble en agua a cuya fórmula responde como CN^- . Es una molécula inorgánica de las llamadas sales, que proceden de la reacción entre su ácido (el ácido cianhídrico, HCN) y una base, normalmente hidróxido sódico o potásico (NaOH o KOH), los más importantes. El cianuro forma sales estables con casi todos los metales, muchas son sales complejas y coloreadas, como el azul de Prusia ($\text{Fe}_3(\text{CN})_{18}\text{Fe}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_x$ $x = 14-16$); también es capaz de formar complejos solubles con la mayoría de los metales de transición, incluidos los más nobles como el oro, plata, paladio y platino. Los cianuros sódico o potásico son las formas comerciales más comunes, solubles. Como ya hemos dicho, son sales que provienen del ácido cianhídrico o cianuro de hidrógeno, HCN. Éste ácido, tiene un carácter de naturaleza muy débil y es muy ligero, lo que le hace muy difusible y volátil y aumenta su peligrosidad porque le permite distribuirse fácilmente por el aire como gas y extender sus efectos tanto químicos como toxicológicos.

Químicamente, es una molécula lineal formada por carbono y nitrógeno mediante un enlace triple covalente y por hidrógeno mediante un enlace covalente sencillo; aunque se comporta como ácido como hemos dicho, es muy débil ($\text{pK}_a = 9,21$), por lo que permanece disuelto en agua en estado molecular neutro en un rango muy amplio de pH; esto permite que, a pH's menores de 8, pueda ya haber un 90% de HCN susceptible de desprenderse como gas (cianuro de hidrógeno).



Concentraciones en equilibrio a 20 °C de CN^- y de HCN en función del pH

Fuente: "Degradación de cianuros mediante oxidación química en efluentes industriales". Tesis. Autora: Patricia Gómez Leyva Universidad de Oviedo. Departamento de Química Orgánica e Inorgánica.



Vista microscópica de cristales de cianuro de sodio en formación (Dupont). Fuente: “*The Management of cyanide in Gold extraction*” Mark J. Logsdon, M. S. Karen Hagelstein, Ph. D. and Terry I. Mudder, Ph.D. ICME: Consejo Internacional de Metales y Medio Ambiente

El cianuro de hidrógeno no tiene color y posee un ligero olor a almendras amargas no siempre detectable por las personas; funde a $-13,3^{\circ}\text{C}$ y hierve a $25,7^{\circ}\text{C}$. Es un gas inflamable y, si se calienta en presencia de oxidantes (cloratos, flúor), puede formar mezclas explosivas con el aire o también dimerizarse oxidándose a cianógeno (CN-CN) e incrementando su toxicidad



Ácido cianhídrico
Fuente: Wikimedia commons

Cianuro Sódico
Fuente: Wikipedia

Su descubrimiento fue, como ocurre muchas veces en la ciencia, fruto de la casualidad y con la contribución de científicos que investigaban diversos aspectos de la sustancia, llegando a un conocimiento muy completo de su identidad, fruto de la curiosidad, tesón y trabajo.

Las primeras referencias escritas del compuesto son relativamente recientes; datan del año 1704 en que un hombre llamado Heinrich Diesbach dio *pistas* de manera inconsciente de su existencia. Curiosamente, era pintor, cuyo objetivo era mejorar su técnica pictórica buscando nuevas gamas cromáticas del color rojo, aunque todo se fraguó en el laboratorio de un alquimista amigo del pintor. Allí se investigaron las mezclas más insólitas hasta llegar a una concreta que contenía sangre seca, potasa (carbonato de potasio) y vitriolo verde (sulfato de hierro II); al calentar en una llama la mezcla, no apareció un color rojo carmesí como esperaban, sino un hermoso tinte de aspecto brillante y de color azul-violeta. Diesbach lo bautizó como “*vívido azul de Berlín*” pero posteriormente, según aumentaba su notoriedad, los químicos ingleses cambiaron ese nombre por el de “*Azul de Prusia*” debido a que se utilizaba en la tinción de los tejidos que formaban parte de los uniformes del ejército prusiano. En realidad, el compuesto es una sal compleja cianurada de hierro II y hierro III de fórmula básica $[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3\text{Fe}_4$ (ferrocianuro férrico o hexacianoferrato (II) de hierro (III)) aunque, como se ha explicado anteriormente, su formulación cristalina real es más compleja.



Muestras de diferentes tonos de azul de Prusia.
Fuentes: Practicaciencia.com y Pearls y Flakes

Posteriormente, en 1752, un químico francés llamado Pierre Macquer, mostró que el azul de Prusia se podía descomponer reversiblemente en un óxido de hierro y un compuesto volátil. Los siguientes pasos fueron caracterizar y aislar el ácido cianhídrico desde el colorante. En 1782 un químico sueco llamado Karl Wilhelm Scheele; mezcló el azul de Prusia con una solución ácida cuya calefacción generaba una espuma de la que se desprendía un gas incoloro con un ligero olor a almendras amargas, que era fácilmente licuable y con un marcado carácter ácido, por lo que fue llamado

“ácido prúsico” o “ácido azul”; lamentable e inconscientemente, demostró su letalidad en 1786 cuando, por accidente, rompió un vial en su laboratorio y murió debido a los vapores desprendidos. Después, el mundo científico lo renombró como ácido cianhídrico expresión que proviene del griego cyan, azul, e hídrico, agua.

En 1787 Claude Louis Berthollet demostró que el ácido cianhídrico no contenía oxígeno y más tarde, en 1815, con Joseph Louis Gay-Lussac se culminó el conocimiento de su naturaleza al deducir su fórmula química y obtenerlo en su forma pura.

EL USO DEL CIANURO COMO VENENO EN LA HISTORIA

1. COMIENZOS: ÉPOCAS EGIPCIA, ROMANA Y GRIEGA

Las primeras referencias escritas del cianuro, aunque lejos de identificarlo como tal (hasta el siglo XVIII no se conoció el cianuro como el causante de la toxicidad de éstas sustancias), se encuentran en la época egipcia reflejado en los papiros, de la mano de dos célebres mujeres de la época: Cleopatra e Hipatia de Alejandría. La primera como la última reina de Egipto e Hipatia, filósofa egipcia que dominaba las matemáticas y la astronomía y una de las primeras mujeres de ciencia; su ingenio e inteligencia ha trascendido hasta la actualidad: inventó un tipo de densímetro, mejoró el astrolabio de la época, etc.

Lógicamente, el veneno no se sintetizó, sino que se descubriría su presencia según el alcance del conocimiento de la época, concretamente en el reino vegetal. Se sabía que se encontraba en el corazón del hueso de albaricoques y melocotones, obteniéndolo mediante destilación de la semilla triturada; hay que destacar que fueron los primeros en dominar esta técnica, lo que da idea de lo avanzado de su civilización. Se sabía también que, en pequeñas dosis, este compuesto era capaz de matar a una persona aplicando su uso como remedio de estado para conseguir objetivos políticos y militares cuando era preciso “retirar” estratégicamente personas con trascendencia cuya eliminación se consideraba necesaria.

También el romano Nerón encontró en el uso del cianuro una herramienta valiosa para conseguir sus objetivos que, dado su supuesto nivel de enajenación mental, podría suponer un arma realmente peligrosa, sobre todo contra sus parientes y personas cercanas a su entorno como emperador. El veneno era tanto de su agrado, que tenía una persona experta, cuya actividad exclusiva era preparar venenos para optimizar su uso y mejorar su rendimiento.

2. ÉPOCA MODERNA

Las referencias en la época renacentista del cianuro como veneno de estado son pocas, no por abandonar la práctica del uso del veneno como arma política, sino más bien debido a la elección de otros venenos que llegaron a ser patrimonio de algunas personas, como la célebre familia de los Borgia (Lucrecia y César, hijos del papa Luna, Alejandro VI) de origen español; ellos utilizaron sobre todo arsénico (As_2O_3) probablemente por la facilidad de obtención y su ausencia de sabor y olor. También fabricaron otro, una mezcla de sustancias tóxicas y que llamaron CANTARELLA. Su proceso de fabricación era bastante retorcido, mezclando entrañas de cerdo con arsénico hasta su total putrefacción y recogiendo los líquidos exudados que cristalizaban como un polvo blanco e insípido.

El resto de Europa se inclinaba, además por las sales de mercurio (cloruro), el antimonio y los extractos de estramonio, beleño, digital y belladona, de los que ya se sabía de su poder tóxico a pequeñas dosis. Más tarde llegó, del lejano oriente, los alcaloides del opio: morfina, laudano, etc, que, aunque se utilizaban como anestésico principalmente, el límite de dosis letal es lo suficientemente bajo como para considerarlo y utilizarlo como veneno.

3. ACTUALIDAD

a) Usos Bélicos

Ya que el cianuro sirve para matar, que mejor servidor para la guerra puede ser, como una consecuencia que el mundo militar llamaría “*efectos colaterales*”: La muerte de personas. Considerando, además, que es un producto barato

y que, a estas alturas de la historia de la humanidad, tenía desarrollados procesos industriales de síntesis que generaban toneladas de cianuro, y junto a su elevada toxicidad, tenemos un veneno muy rentable.

La primera vez que se utilizó este gas en estas circunstancias fue en la primera guerra mundial, aunque no fue muy extendido. Sin embargo, en la segunda guerra mundial, tenemos el ejemplo más lamentable de utilización de un veneno para asesinatos masivos: La llamada “*Decisión final*” que el movimiento nacional-socialista ideó para acabar con seres humanos de determinadas características (raza, tendencia sexual, enfermos físicos y mentales, ancianos, etc.) para, según ellos, “*mejorar la especie humana*”. Es por todos conocido ya las masacres que ocurrieron en los tristemente famosos campos de concentración, dónde se utilizaba el gas cianhídrico como solución para eliminar los numerosísimos prisioneros de guerra que el movimiento nacionalsocialista elegía como personas “*desechables*”. Las personas entraban en grandes cámaras para, supuestamente, recibir una ducha de agua que en realidad era una nube de gas cianhídrico que acababa en pocos minutos con todos los que allí estaban: hombres, ancianos, mujeres y niños para luego ser eliminados en grandes hornos de cremación.

Para poder manipular y estabilizar el ácido cianhídrico, como gas que era a temperatura ambiente, se utilizaba un ingenioso método ideado por el famoso químico alemán Fritz Haber; consistía en mezclar el ácido cianhídrico junto con pasta de madera como estabilizador y un aditivo con olor e irritante de advertencia; con esta mezcla se impregnaban diversos materiales de soporte, tales como pequeñas bolas absorbentes, discos de fibra o tierra de diatomeas. El producto se almacenaba y distribuía en latas metálicas herméticas. Una vez abiertas, se vaciaba su contenido por unos conductos u orificios practicados en el techo de las cámaras de gas; al contacto con el agua o la humedad del aire y el calor (generado por el cuerpo humano), del material de soporte se desprendía cianuro de hidrógeno gaseoso, que al ser más ligero que el aire, penetraba rápidamente por las vías aéreas a los pulmones.



Envase de hojalata conteniendo el temible gas llamado “*Zyklon B*”. Se presentaba en pastillas de las que se desprendía el ácido cianhídrico. En la parte superior de la lata se puede apreciar el orificio de apertura para verterlo en la cámara de gas. Fuente: www.alamy.com y “*The daily star*”

En su origen, el Zyklón B era usado como pesticida y rodenticida, aprovechando su difusividad y volatilidad para extenderse rápidamente en los locales cerrados y de grandes dimensiones, donde ejerce rápidamente su efecto. Fue desarrollado en la década de 1920, irónicamente, por Fritz Haber que, además de alemán, era judío y cuya extensa familia fue asesinada usando el gas que él ayudó a crear³.

Al final de la guerra, muchos líderes nazis fueron víctimas de su propio invento: Eva Braun (esposa de Hitler), y la familia Goebbels (Magda y sus seis hijos) en el búnker de Hitler y Hermann Göring, Erwin Rommel y Heinrich Himmler, entre los más tristemente famosos.

Para terminar, hay que decir que existen aún revisionistas de la “solución final” que siguen sin justificar las acciones, basados en hechos de investigación de las paredes de las cámaras de gas, ya que no presentan suficientes pruebas forenses de la existencia de atmósferas de ácido cianhídrico, al no existir suficiente cantidad de azul de Prusia, que demostraría la presencia constante de este gas en las largas jornadas de los asesinatos en masa. Existe como referencia al tema un trabajo del Instituto de Investigación Forense de Cracovia llamado: [“Estudio del Contenido de Componentes de Cianuro en los Muros de las Cámaras de Gas de los Antiguos Campos de Concentración de Auschwitz y Birkenau”](#) que justifica este hecho y demuestra la independencia de restos de cianuro con la presencia de atmósferas de este gas, lo que reivindica la existencia del magnicidio.

b) Usos Punitivos

La pena de muerte se aplica a los seres humanos por delitos considerados graves en el sistema judicial del país en cuestión. Consiste en provocar la muerte a un condenado por parte del Estado, como castigo por la comisión de un delito.

Aunque existen y han existido numerosos métodos, algunos verdaderamente terribles, desde la antigüedad, afortunadamente han persistido hasta la actualidad los menos crueles y dolorosos y, aunque la pena de muerte existe aún en muchos países, la tendencia es abolicionista: las naciones que mantienen la pena de muerte *“han disminuido progresivamente”* De 54 países donde se practicaba en 2004, se ha pasado a los 38 registrados a fecha de 30 de junio de 2016⁴.

En cuanto a la naturaleza del delito, es muy variada llegando en algunos casos a verdaderas atrocidades desde el punto de vista civilizado de los países desarrollados. Mientras que el asesinato (único o múltiple), espionaje o traición pueden ser los más clásicos, hay países donde la sodomía, apostasía, delitos sexuales y adulterio pueden ser motivos de ejecución.

En los países *civilizados* el uso de gases venenosos para poner en práctica la pena de muerte de manera legal, surgió en EE.UU. en 1924; la idea fue inspirada por las experiencias en la segunda guerra mundial e introducida por el mayor D. A. Turner de los cuerpos médicos del ejército de los Estados Unidos. resulta demasiado parecida a las cámaras de gas de los “nazis”, un recinto hermético personalizado y limitado a una persona, dónde era ejecutada mediante un gas de alta letalidad, el ácido cianhídrico. Así surgió la cámara de gas como *“la manera más rápida y humana para llevar a un ser humano a la muerte”*⁵.

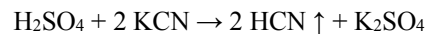
La versión moderna de las cámaras de gas consistía en una pequeña cabina metálica preparada para una persona, aunque en alguna prisión se llegaron a construir para dos personas, herméticamente cerrada para evitar fugas de gas. En el centro de esta cámara se situaba la silla en la que el reo era sujetado con correas de cuero. Desde el exterior los testigos podían presenciar la ejecución a través de gruesos cristales.

Debajo de la silla estaba el dispositivo para la producción del ácido cianhídrico, ácido sulfúrico y cianuro de sodio o potasio. El encargado de la ejecución llenaba el recipiente generador de gas con el ácido sulfúrico que discurría por unos tubos hasta un recipiente situado debajo la silla; luego tomaba de una caja de estaño 482 gramos (17 onzas, que generarían unos 200 g de HCN, suficientes para matar a una persona en un recinto cerrado) de cianuro sólido, en pastillas o bolas, que envolvía con la protección adecuada, en una bolsa de tela y la situaba en la punta de unos brazos mecánicos similares a los empleados en los laboratorios donde se manejan sustancias radioactivas, para manejarla desde fuera de la cámara, y la colocaba justo encima del recipiente que contenía el ácido sulfúrico, bajo la silla.

El reo entraba en la cámara acompañado de los funcionarios de la prisión. Se le sujetaba a la silla con las correas y se le cubría la cabeza con una carátula preparada para que le llegasen los gases letales más rápido. Se fijaba un estetoscopio sobre la parte izquierda del tórax para controlar el corazón del reo. El médico de la prisión estaba a la escucha

en el otro extremo, para determinar el momento de la muerte. Una vez salían los funcionarios, se cerraba la puerta de la cámara en presencia del Alcaide de la prisión, de los testigos y, en algunos casos, de la prensa.

A una señal del Alcaide, un funcionario de prisiones tiraba de la palanca que accionaba el brazo mecánico que sostenía la bolsa que contenía las pastillas de cianuro, sumergiéndolas en el baño de ácido. Al ponerse en contacto ambas sustancias, se producía el gas cianhídrico que ascendía desde la parte baja de la silla y era respirado por el reo. En 10 o 20 segundos el gas adquiría su máxima concentración. Tras unas breves contorsiones, el reo perdía el conocimiento, la cabeza caía de lado y se producían los síntomas típicos de la intoxicación del cianuro (una intensa sialorrea, convulsiones, etc.). La reacción que se producía era:



En algunos pocos casos se detenían después de un minuto, pero en la mayoría tardaba hasta 10 minutos, lo normal, e incluso más. Cuando el reo entraba en parada cardíaca, el médico declaraba muerto al condenado. Unos extractores situados en el techo vaciaban la cámara del gas mortal, tras lo cual era retirado el cuerpo.

La primera ejecución por gas cianhídrico fue el 8 de febrero de 1924, el asesino Gee Jon en la prisión de Nevada; tardó 10 minutos en morir. Afortunadamente, aunque no está abolido este método de ejecución en Estados Unidos, la última vez fue en el estado de Arizona en 1999, el alemán Walter Le Grand, de 37 años, moriría tras 18 minutos de agonía tras un dantesco protocolo de convulsiones, gritos y contorsiones violentas.

El video “*Cómo ejecutar a un ser humano*” es muy gráfico en la simulación de una cámara de gas en humanos: <https://www.dailymotion.com/video/x85jey>



Fuente: “*Crimen + Investigación Canal TV*”. The History Channel Iberia.

c) Usos Sociales

Ya desde la antigüedad Dioscórides consideraba que la barrera que separa la catalogación o no de veneno de una sustancia era la dosis; entrar en estas consideraciones sería propio de la homeopatía. Siguiendo esta línea, podemos decir que Magendie⁶ padre de la toxicología experimental, en 1817, sugirió que el ácido cianhídrico, en dosis apropiadas, podría ser terapéuticamente usado en el tratamiento de la tos y enfermedades pulmonares. También hay que decir que, sustancias

como la amigdalina, el nitroprusiato sódico y la isoamilina fueron usadas en el tratamiento de cáncer, hipertensión y tos, respectivamente; el problema es que estas sustancias, cuando son metabolizadas por el organismo, generan cianuro.

Sin embargo, en este apartado incluiremos el uso del cianuro como veneno; tal es el caso del famoso monje ortodoxo ruso de principios de siglo, Rasputín. Aunque sufrió múltiples intentos de asesinato debido a la extrema influencia del monje en los asuntos de estado; El hecho que culminó con su vida fue suplantación del zar Nicolai en ausencia de éste durante la primera guerra mundial. Aunque contaba con el consentimiento de su esposa, la zarina Alexandra, sobre cuya persona ejercía una intensa influencia alrededor de él creció un aura de misteriosa resistencia a la muerte alimentado sin duda por sus artes adivinatorias que se cumplían en muchas ocasiones (no se sabe si por lógica brillante o intuición). El intento de asesinato lo inició el conde Yusupov⁷ junto con el diputado de ultraderecha Vladimir Purishkévich y el gran duque Dimitri Pávlovich Románov y otros. Yusupov, miembro de la aristocracia rusa, tuvo relaciones íntimas con Rasputín para acercarse a él y terminar con su influencia política. Efectivamente, parece ser que le invitó a su palacio a una cena donde sus dulces favoritos estaban *condimentados* con cianuro con dosis suficientes como para matar varios hombres; él tomó dos, pero no pareció hacerle efecto, ni siquiera después de haber tomado vino de madeira igualmente envenenado. Como no parecía hacerle efecto esta modalidad, fue tiroteado cinco veces. Como tampoco moría, se optó por lanzarle al río Neva que estaba helado, pero pese a eso, su muerte no fue por envenenamiento, disparos o congelación, sino por ahogamiento ya que consiguió salir a la superficie. La razón de la inmunidad de Rasputín al cianuro ha sido objeto de debate, sugiriendo como posibles causas, desde una posible gastritis alcohólica, hasta la ingesta de comida abundante en carbohidratos, que podrían interferir en la adsorción aunque, la más probable, fuera la pureza del cianuro ruso de la época; una anécdota que podría reforzar este aspecto es cuando un elefante de circo hubo de ser sacrificado en Rusia y le dieron a tomar cientos de pasteles de crema envenenados con cianuro que le encantaban, pero no pareció tener ningún efecto, así que hubo que sacrificarlo disparándole (de Jonge, 1982⁸)

El cianuro también es protagonista en otras circunstancias sociales o personales que *obligan* a alguien a tomar una drástica decisión; algunos ejemplos de los más famosos suicidios en la historia son los del famoso personaje de principios del siglo XX que supuso la inmensa pérdida social para la ciencia en el mundo (aún no esclarecido totalmente): Nos referimos al matemático inglés Alan Turing, llamado padre de la informática, debido a la intolerancia social de su homosexualidad, lo que le condujo a un juicio en el que fue condenado por "*indecencia grave y perversión sexual*" lo que probablemente motivó su decaimiento al someterse a una castración química que le produjo numerosas y crueles secuelas.

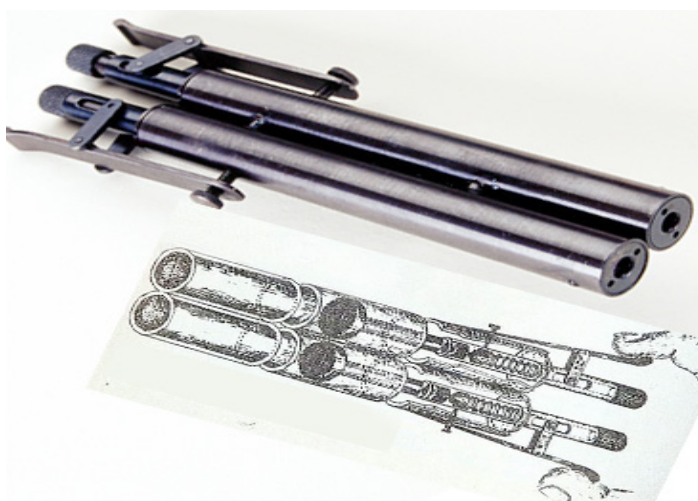
Por último, merece la pena mencionar el dispositivo llamado "*Pistola o trampa de cianuro*": "*A las 10 de la mañana del 12 de octubre de 1957, Lev Rebet, un profesor ucraniano líder destacado del movimiento nacionalista de Ucrania llegó a buen paso a su lugar de trabajo en el número 8 de la Karlplatz de Munich (Alemania). Con las prisas, Rebet no se dio cuenta de la persona que, con un periódico doblado bajo el brazo, estaba esperando en el descansillo de la escalera del edificio. Poco después, el forastero salió del bloque sin dejar rastro, dejando a Rebet tendido sin vida en el suelo*". Los médicos y los policías que llegaron al lugar dictaminaron que la causa de la muerte parecía "*un ataque al corazón*", a pesar de las microgotas de sangre que el fallecido presentaba en el rostro poco después de ser hallado sin vida.

En octubre de 1962, el agente soviético Bogdan Nicolaievich Stachynsky, confesó: "*Yo he matado a Lev Rebet y a Stefen Bandera (jefe anticomunista ucraniano). Pertenezco desde hace diez años a los Servicios de Seguridad soviéticos. Maté a esos dos ucranianos con un revólver vaporizador de gas tóxico*"⁹. Previamente a los asesinatos, se inmunizaba con una pastilla de antídoto y se protegía durante la agresión con un periódico que colocaba ante su rostro. Fue condenado a ocho años de prisión en la ciudad de Karlsruhe de Alemania occidental.



Lev Rebet y Stefen Bandera. Fuente: ABC Internacional. https://www.abc.es/internacional/abc-pistola-cianuro-espray-mato-jong-sofisticados-asesinatos-veneno-201702261437_noticia.html

Bogdan utilizaba un sutil método, que explicó detalladamente al tribunal. Empleaba una «pistola de cianuro» consistente en un tubo de aluminio de 15 centímetros de largo y dos de diámetro que alojaba una cápsula de plástico con una dosis de cianuro potásico que, al golpe del percusor, se proyectaba en neblina incolora e inodora sobre la víctima. El veneno causaba una muerte rápida, que aparentaba ser una crisis cardíaca.



Imágenes de la pistola de cianuro. Fuente: Teinteresa.com. http://www.teinteresa.es/mundo/Lev-Rebet-disidente-ucraniano-KGB_0_1361264202.html

FUENTES DE CIANURO

a) Naturales

Ya hemos indicado que se conocía el cianuro como veneno antes de que se supiera su naturaleza desde los egipcios, que lo obtenían mediante destilación de determinadas semillas; lógicamente entonces y hasta hace relativamente poco tiempo, su fuente exclusiva era natural, concretamente del reino vegetal. Las plantas de las que se obtenía el cianuro eran de la familia de las rosáceas, las especies de frutos comestibles: manzana, pera, membrillo, melocotón, ciruela, cereza, almendra, albaricoque, etc.; concretamente, se extraían de la semilla que contenía el hueso de los frutos. En realidad, existen cerca de 1000 especies de 80 familias vegetales capaces de generar cianuros, entre las que se encuentran las leguminosas y otras muchas (lino, yuca, etc.). También se encuentran fuentes de cianuro en la fauna: artrópodos e insectos. En total, las fuentes naturales totales de cianuros se pueden establecer, de forma global, como más de 2000 incluyendo bacterias, algas, etc.

El origen del cianuro es un compuesto químico llamado heterósido cianogénico que está compuesto por un azúcar y una aglicona, la cual se descompone generando el cianuro mediante enzimas que contiene el mismo fruto. Aunque están



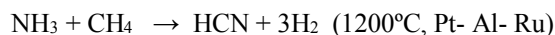
Procesado de yuca en las riberas del río Orinoco. Fuente: Bioquímica de los alimentos. Miguel Calvo. De la obra del misionero jesuita José Gumilla: “*Historia civil, natural y geográfica de las naciones situadas en las riberas del río Orinoco*”. 1791.

b) Artificiales

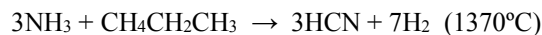
Ya en el siglo XX y, una vez conocida la naturaleza química del cianuro y con los avances en la síntesis orgánica desarrollada desde el siglo XIX, se pudieron establecer métodos de síntesis de ácido cianhídrico, sobre todo después de descubrir su utilidad industrial en la extracción de metales nobles y la fabricación de polímeros y fibras sintéticas.

Existen numerosos procesos de síntesis de cianuro, pero haremos referencia a tres de los más importantes y más utilizados, que parten de metano, amoníaco y metilvinilo:

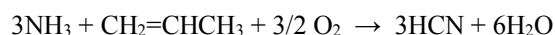
i. Métodos de Andrussaw y Degussa:



ii. Método de Shawinagan:



iii. Método de Sohio:



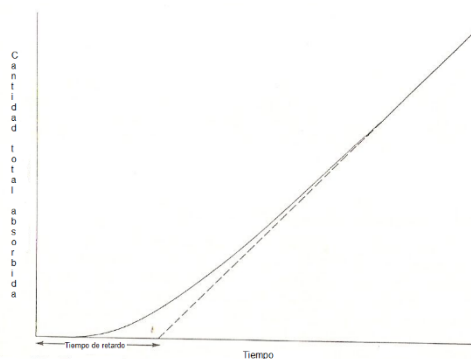
En la industria metalúrgica, los cianuros son fundamentales en los procesos de cianuración para la obtención de oro y plata, ya que forma con estos metales complejos lo suficientemente estables como para extraerlos fácilmente de las menas con simples lavados. También es importante la obtención de derivados del cianuro (sulfocianuros, cianatos, fulminatos, etc.) intermedios importantes en la fabricación de polímeros orgánicos y fibras sintéticas.

Respecto de la fabricación de polímeros y fibras, el ácido cianhídrico es fundamental en los procesos de fabricación de metacrilatos, acrilonitrilos, melaminas, ésteres metílicos y etílicos de cianoacetato, nilones, etc. Por último, cabe señalar la importancia de los cianuros en síntesis orgánica como intermediarios en la adición de grupos metilo y aminas a moléculas orgánicas para obtener moléculas más complejas.

MECANISMOS DE ACCIÓN TÓXICA Y DEFENSA BIOQUÍMICA

Una vez que el cianuro entra en el organismo vivo, ya sea de humanos, mamíferos o aves, empieza a ejercer su efecto, consecuencia de sus características químicas, interfiriendo de manera irreversible en determinados mecanismos bioquímicos, consecuencia de su tamaño y reactividad y con consecuencias letales fulminantes. Nos centraremos fundamentalmente en los efectos en humanos, aunque en los mamíferos las reacciones son similares.

Dependiendo de la vía de entrada y la forma química (disolución o gas), los tiempos para que actúe e intervenga en la persona son distintos, ya que se pueden retardar los efectos, aunque sigan siendo sorprendentemente rápidos en cualquier caso. Por ejemplo, una solución del cianuro sódico al 40 % depositada en la piel, hace que la vía percutánea tenga efectos graves en 30 minutos. Se sabe que el mecanismo de paso a través del “*stratum corneum*” de la piel es por difusión pasiva del cianuro. Estudios de permeabilidad¹⁰ a través de piel abdominal post mortem humana se puede apreciar en la gráfica siguiente:

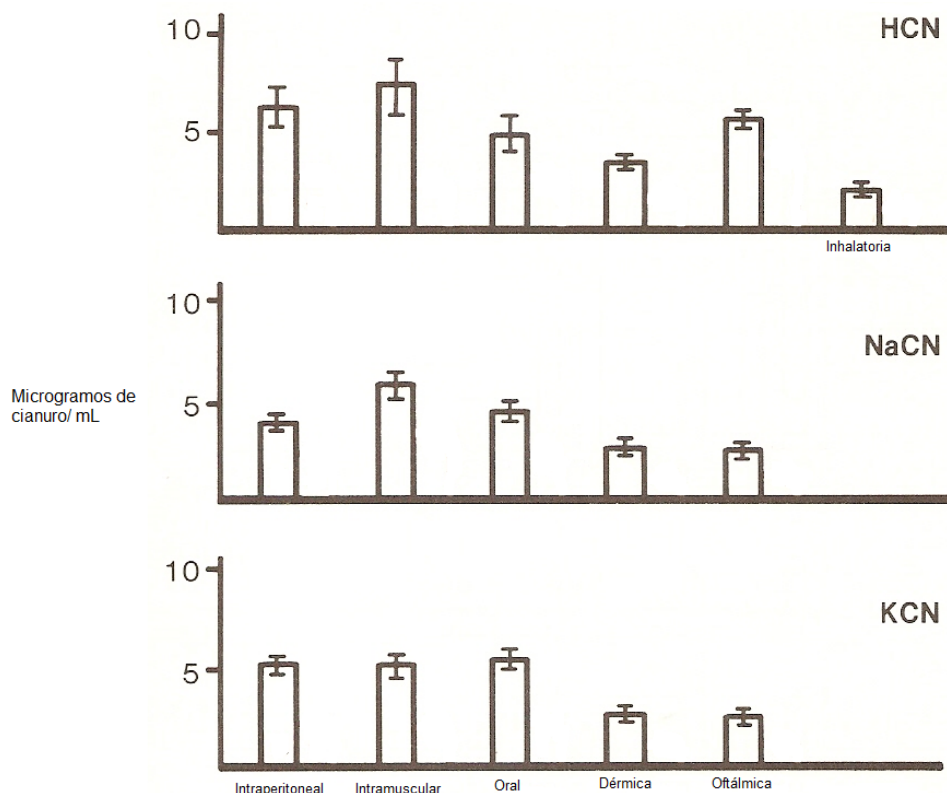


Avance de la cantidad de cianuro absorbida por la piel respecto del tiempo desde un reservorio fijo.

Fuente: “*Clinical and experimental toxicology of cyanides*”.

Las vías de entrada de cianuro naturales habituales son: oral, dérmica, oftálmica e inhalatoria; otras vías de entrada son: Intraperitoneal e Intramuscular. Cada una de ellas se toma un tiempo en llegar al torrente sanguíneo para repartirse por todos los órganos. En la siguiente gráfica se muestran los resultados obtenidos del tratamiento de grupos de seis

conejos que fueron sometidos a una atmósfera de 3 g de HCN/ m³ durante 5 minutos o una dosis de 8 mg de CN⁻ / kg durante, según la vía de entrada para luego determinar las concentraciones de cianuro en la sangre.



Fuente: David J. Gee. "Cyanides in murder, suicide and accident" del libro: "Clinical and Experimental toxicology of cyanides" de los ensayos realizados por Ballantyne (1984).

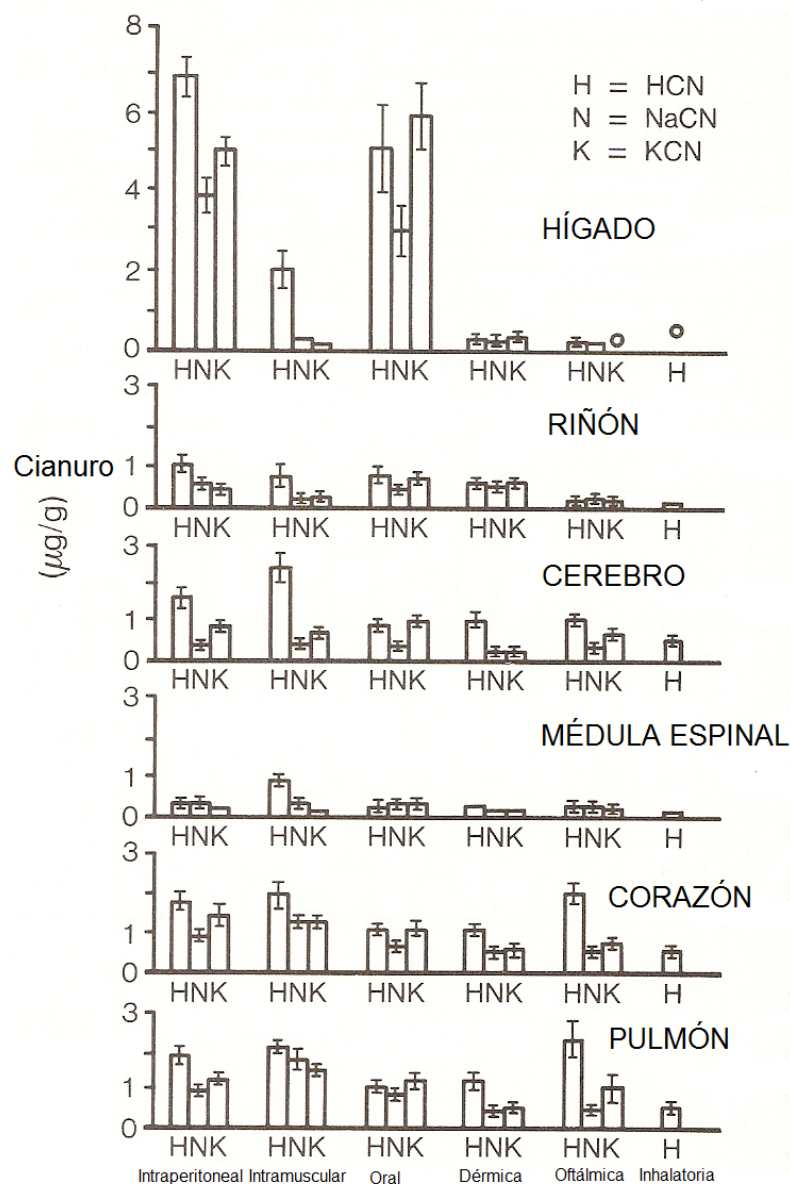
De la gráfica se puede concluir que los niveles mayores se alcanzan con el gas en la vía intramuscular y oftálmica; curiosamente, mucho mayor que en la vía inhalatoria probablemente por la cercanía de capilares sanguíneos y la gran difusividad del gas.

Aunque el compuesto diana principal es la citocromo c oxidasa, la realidad es que, en intoxicaciones con cianuro, existe un exceso de éste por lo que, además de inhibir esta enzima, se produce una cadena de inhibición de muchas otras que bloquean y hacen imposible los mecanismos enzimáticos normales. Estas enzimas son, además de la nombrada, la succínico- deshidrogenasa, xantina deshidrogenasa, xantina oxidasa, superóxido dismutasa, D-Aminoácido oxidasa, carbonico anhidrasa, acetoacetato descarboxilasa, lipoxigenasa, nitrito reductasa, etc.

Los mecanismos principales de inhibición enzimática, base de su potencia tóxica, son cuatro: Complejación de metales esenciales para metaloenzimas, formación de cianohidrinas con los grupos carbonilos proteicos, inhibición lenta e irreversible de los puentes disulfuro y su eliminación del medio como sulfocianuro, más estable, y la adición del cianuro a la aldmina, una base de schiff, con formación de aminonitrilo. También se ha descrito un efecto de exaltación de la actividad de la acetilcolinesterasa cerebral (Owasoyo e Iramain, 1980)¹¹. Todos efectos son más lentos y posteriores al principal, que es la inhibición de la citocromo c oxidasa mitocondrial, último eslabón en la catálisis de oxidasa en la cadena respiratoria. Conviene recordar que citocromo c oxidasa es una proteína transmembrana que está formada por 13 subunidades proteicas y cuatro grupos prostéticos: dos de cobre (Cu_A y Cu_B) y dos de hierro (hemo); dos de las subunidades se denominan citocromo a₃, que forma un complejo binuclear con uno de los átomos de cobre (II), llamado Cu_B y citocromo a. El mecanismo de respiración es un proceso de captación de energía mediante la cesión de 4 electrones

al acercarse el citocromo c a la enzima, al átomo de Cu_A , reduciéndose. Éste, transfiere el electrón a la subunidad c y, de ahí, a la citocromo c_3 oxidasa en el centro binuclear dónde está el Cu_B ; entonces los cuatro átomos de hierro (II) de los grupos hemos del citocromo c se oxidan a hierro (III) y el Cu_A se compleja con el oxígeno con la colaboración del hierro (II), oxidando el oxígeno a hidróxido que reacciona con el ADP formando ATP y liberando energía.

El efecto tóxico del cianuro es anoxiante; se produce la reacción con el hierro del citocromo c_3 , subunidad de la citocromo c oxidasa, bloqueando el proceso de formación de ATP por la imposibilidad de llegada del oxígeno a la enzima, creando una hipoxia citotóxica tisular multiorgánica, aumentando los niveles de ADP, lactato y fosfato inorgánico, mientras disminuyen los niveles de ATP, fosfocreatina, glucógeno y glucosa. Se produce lo que se denomina acidosis metabólica con acumulación de ácido láctico por metabolismo anaeróbico. La razón de esta anomalía es puramente química, ya que es consecuencia de la estabilidad de los complejos de hierro (II) y Hierro (III) con el cianuro (constantes de estabilidad de 1×10^{37} y 1×10^{42} respectivamente), lo que bloquea la acción de la citocromo c_3 . Además, se produce una arterialización de la sangre venosa por acumulación del oxígeno no utilizado, creando una concentración alta de oxígeno que resulta tóxica, fundamentalmente por la generación de radicales libres oxigenados.



Concentración de cianuro en los diferentes órganos de conejo inmediatamente tras su muerte y después de una intoxicación aguda inducida y administrada por diferentes vías. La población en cada caso son seis ejemplares. Fuente Ballantyne 1983, 1984 "*Clinical and experimental toxicity of cyanides*".

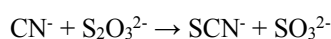
En cuanto a los órganos diana, son principalmente tres: cerebro, corazón y músculo. La razón está en que son los tejidos que más energía necesitan y, por tanto, los que antes presentan síntomas de hipoxia sobre todo, el corazón y cerebro: Estudios de inhibición de la citocromo c oxidasa nos da un porcentaje de inhibición del 35 % en cerebro y 60 % en corazón (ratones)¹².

En los mecanismos de defensa bioquímica, en mamíferos, el organismo intenta neutralizar la sustancia que produce estos efectos desestabilizadores en su metabolismo. Estudios de han determinado las tasas de eliminación espontánea natural en cerdos de guinea es 0,076 mg CN⁻ Kg⁻¹min⁻¹ y en humanos, 0,017 mg CN⁻/Kg⁻¹min⁻¹, respectivamente. Las vías de excreción son urinarias, heces y aire expirado. Okoh, en 1983, encontró que 24 horas después de una inyección subcutánea de cianuro sódico marcado con carbono-14 el patrón de excreción, en porcentaje de dosis inyectada, era 57,7 % en orina, 4,9 % en aire expirado y 1,7 % en heces (Lendle, 1964¹³ y McNamara, 1976¹⁴).

No obstante, la principal vía de desintoxicación en la transformación bioquímica del cianuro, transformándolo en especies químicas menos tóxicas; la principal vía de biotransformación enzimática es la trans-sulfuración de cianuro a tiocianato (SCN⁻) que es excretado totalmente por el riñón y es mucho menos tóxico: mientras la LD₅₀ del cianuro en ratas, por vía oral es de 5,7 mg/Kg frente a la de tiocianato que es de 764 mg/Kg y por vía intraperitoneal, 4,72 mg/Kg frente a 540 mg/kg. La vida media del tiocianato en el organismo es de 2,7 días.

Respecto de la trans-sulfuración, existen dos enzimas que la llevan a cabo el proceso: la tiosulfato-cianuro sulfurtransferasa (rodanasa) y la β-mercaptopiruvato-cianuro sulfurtransferasa (EC 2.8.1.1).

1) La Rodanasa se encuentra en las mitocondrias y cataliza la transferencia del átomo de azufre en el anión tiosulfato al cianuro formando el tiocianato es decir, transforma el átomo de azufre de un dador de electrones (reductor) cuando está junto al sulfato actuando como los demás átomos de oxígeno a un aceptor de electrones (oxidante) cuando pasa al tiocianato, ya que es más electronegativo que el carbono cuando pasa al anión tiocianato; el resultado es la reducción del tiosulfato a sulfito y la oxidación del cianuro a tiocianato. La reacción más aceptada es:



La enzima se encarga de realizar la transferencia electrónica formando una especie intermedia, el persulfuro. Aunque la rodanasa no tiene un sustrato específico y otros reductores pueden interferir en la reacción, la reacción con el cianuro es irreversible y no hay equilibrio químico, a diferencia de la reacción con otros reductores que pueda haber presentes.

La actividad de la enzima es distinta tanto en otros órganos en una misma especie, como en otras especies. A modo de ejemplo, Himwich y Saunders (1948)¹⁵ descubrieron que los monos, conejos y ratas tienen la actividad de la rodanasa máxima en hígado y riñones y su actividad hepática es de 10 a 20 veces más alta que al del hígado de perro, sin embargo, el perro tiene su máxima actividad de la enzima en sus glándulas suprarrenales, siendo 2,5 veces más grande que la actividad en sus pulmones.

2) La β-mercaptopiruvato-cianuro sulfurtransferasa se encuentra en la sangre, hígado y riñones. Cataliza la siguiente reacción:



Aunque parece que la rodanasa no es el principal mecanismo de desintoxicación para cianuros, el hecho de que aparezca una fuente importante de tiocianatos hace que al, poseer poder reductor, generen productos intermedios como son los per- y polisulfuros, tiosulfanatos, politionatos, tiosulfato de origen inorgánico y proteínas conteniendo azufre

elemental. Las sulfurtransferasas catalizan la formación, interconversión y reacciones de compuestos que contienen los átomos del sulfuro en tiosulfato.

Por otra parte, el tiosulfato deriva del mercaptopiruvato, a través de la enzima β -mercaptopiruvato sulfurtransferasa y todas esas formas que contiene azufre son convertidas por la rodanasa. El transportador de sulfato que lleva el sulfuro formado a las enzimas es la albúmina del plasma sanguíneo; así, el complejo tiosulfato-albúmina formado reacciona con el cianuro de forma primaria para crear el tiocianato. Estudios farmacocinéticos indican que la conversión primaria de cianuro en tiocianato ocurre en el plasma sanguíneo por el complejo albúmina-sulfato, creando un mecanismo regulador inicial de desintoxicación previo a la acción de las enzimas.

3) Otras vías de menor importancia de desintoxicación de cianuro son:

a. Espiración pulmonar como HCN y CO₂ procedentes del metabolismo oxidativo. A modo de ejemplo, los cerdos de guinea eliminan el 1-2 % de una disolución de HCN en el aire espirado. Estudios con distintas especies animales demuestran que, tras una administración intravenosa de cianuro de sodio marcado con carbono-14, una pequeña parte de la dosis era excretada por los pulmones como CO₂ (hasta un 5 % en ratas, en perros 0,027 %) y la mayor parte (cerca del 90 %) era convertida en tiocianato.

b. Reacción espontánea con el aminoácido cistina para producir ácido 2-iminotiazolina-4-carboxílico, tautómeros. Si se inyecta el aminoácido con el azufre marcado (azufre-35), se puede comprobar cómo se excreta el 23 % de la dosis de cianuro como el compuesto ácido por la orina.

c. Combinación del cianuro con hidroxocobalamina para formar cianocobalamina, que es excretada por la orina y la bilis (Brink y col., 1950¹⁶; Boxer y Rickards¹⁷, 1951; Herbert, 1975¹⁸).

4) Por último, se debe añadir que existe una alta afinidad del cianuro por los eritrocitos, que rápidamente lo toman del plasma (Barr, 1966¹⁹; Vesey et al., 1976²⁰; Schulz y col., 1983²¹; Schulz, 1984²²). Este hecho ha sido justificado como una acción protectora para la desintoxicación de cianuro (Vesey and Wilson, 1978²³ y McMillan y Svoboda, en 1982²⁴), lo comprobaron y determinaron que, un inhibidor de la función de transporte iónico, el ácido 4,4- diisotiociano-2,2-disulfónico entraba a través de la membrana lentamente, permitiendo que el cianuro pasara dicha membrana de forma rápida como HCN; una vez dentro, la hemoglobina eritrócica, se unía con el cianuro retirándolo del medio.

TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN

Existen actualmente numerosos métodos de determinación de cianuros que han ido apareciendo según evolucionaban los conocimientos de química y bioquímica del cianuro. Podemos hacer una clasificación según su presencia y según su cantidad para poder realizar uno u otro ensayo, el más adecuado en cada caso.

El primer paso en el análisis de cianuros es elegir la muestra adecuada en cada caso para cada análisis. La elección del tejido adecuado es por el hecho de las diferencias en las concentraciones de cianuro en cada uno, y dependerá también de la vía de entrada en el cuerpo.

Cuando se requiere una confirmación de muerte o envenenamiento agudo las parte más adecuadas son: sangre, pulmón, miocardio, cerebro y bazo. En animales el bazo es inadecuado porque es muy baja su concentración y variable según la especie y, además, la integración en los eritrocitos es baja. Cuando es necesario diferenciar la letalidad oral de la percutánea o inhalatoria, la mejor muestra es la de hígado porque cuando la intoxicación es cutánea, las dosis en hígado son muy altas.

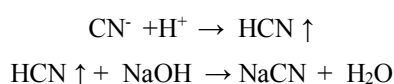
El segundo paso antes del análisis es controlar el tiempo desde el envenenamiento a la determinación. Estudios experimentales en humanos después de la autopsia muestran una marcada y rápida transformación del cianuro, a través de múltiples mecanismos que comienzan después de la muerte. Ballantyne et al. (1974)²⁵ descubrieron que si la necropsia en animales se retrasaba mucho, el cianuro podría dejar de ser indetectable en riñón (3 días), cerebro y pulmón (14 días)

y en sangre (3 semanas). En cuanto a la temperatura de conservación, conviene según lo dicho, conservarlas a -20°C , si bien no se descarta las consecuencias de cambios más lentamente a esa temperatura.

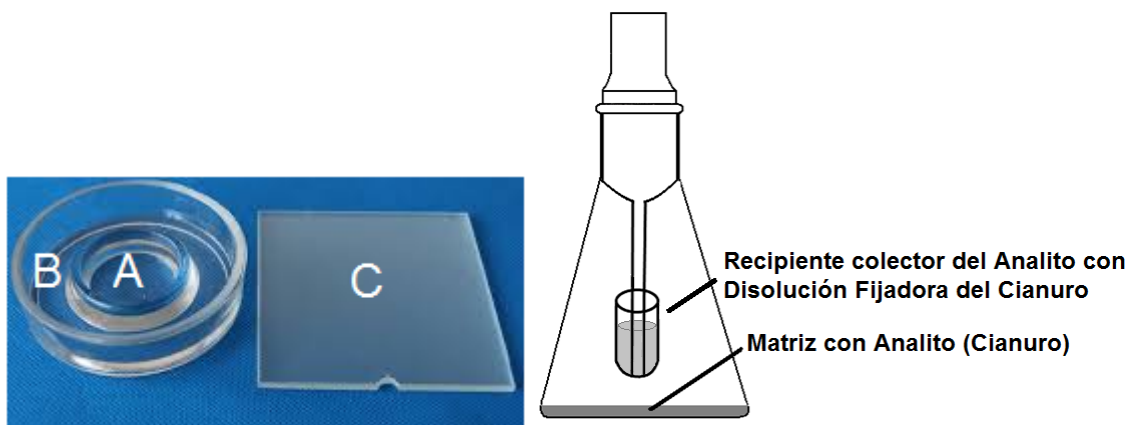
En cuanto a las interferencias que pueden malograr el análisis, sustancias que están presentes en los tejidos o la sangre como determinadas eximas, debido a su potencial cianogénico o la presencia de sustancias pesticidas organofosforadas, que interfiere en el mecanismo de inhibición de la colinesterasa. La presencia de mesilato de pralidoxima interfiere en la determinación colorimétrica y, a pH alcalino, genera cianuros. El tiosulfato de sodio interfiere por la reacción para generar tiocianato que destruye el cianuro. Además, la acidificación del medio volatiliza el cianuro como HCN y, además, transforma el cianuro en ácidos orgánicos.

En cualquier caso, la etapa previa a la determinación es la separación de la matriz compleja de la que forma parte el cianuro para evitar toda interferencia, aprovechando la volatilidad del HCN en medio neutro o débilmente ácido y luego fijando el ácido mediante sustancias alcalinas, como el NaOH. Los métodos más utilizados para la separación del cianuro son la llamada MICRODIFUSIÓN y la destilación en medio ácido.

La destilación consiste en someter la matriz compleja a un medio ácido recogiendo la mezcla de HCN y agua en un recipiente ya libre de interferencias. La microdifusión se basa en introducir en una cámara estanca con dos compartimentos, en uno de ellos la matriz del cianuro a la que se añade un medio tamponado o ácido para que se libere el HCN; el otro compartimento contiene una solución fijadora, que suele ser una disolución alcalina.



Éstas cámaras de microdifusión pueden ser CÉLULAS DE CONWAY o CÁMARA DE WICKMAN, aunque pueden usarse dispositivos similares. El tiempo de microdifusión se puede realizar a temperatura ambiente y normalmente entre 2 y 4 horas.



Imágenes de la célula de Conway (izquierda) y Wickman (derecha).

Fuente (imagen izquierda): <https://es.aliexpress.com/item/32804260438.html>. A: Disolución fijadora del cianuro, B: Matriz con analito (cianuro) y ácido generador del HCN. C: Tapa para estanqueidad del sistema.

Fuente (imagen derecha): Ricardo Pérez Sanz. Universidad de Alcalá.

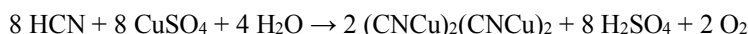
Describiremos brevemente una compilación de métodos analíticos válidos para la determinación de cianuro, con los límites de detección y sensibilidad, si procede.

1) CUALITATIVAS

El ensayo cualitativo tiene insuficiente sensibilidad para detectar concentraciones entre 2 - 10 mg/mL, correspondiente a intoxicación aguda en sangre y sólo deben usarse para contenido estomacal y residuos de la escena, dónde son mayores las concentraciones (en caso de ingestión).

a- FORMACIÓN DE UN COMPLEJO AZUL CON FERRICIANURO DE POTASIO Y, SI EXISTE IÓN FÉRRICO, un precipitado azul oscuro (azul de Prusia). El ensayo consiste en alcalinizar la muestra, añadir sulfato de hierro (II) y disolución de ácido clorhídrico hasta acidez: aparece un color azul de distinta tonalidad dependiendo de la cantidad de cianuro presente. La sensibilidad es de 10 mg/L.

b- REACCIÓN CON PAPEL DE GUAYACO O DE SCHOMBEIN. El ensayo se fundamenta en el aumento del potencial de oxidación de las sales cúpricas a sales cuprosas insolubles o poco disociadas; la resina de guayaco actúa de reductor sobre el sistema Cúprico-cianuro que por oxidación origina un derivado azul.

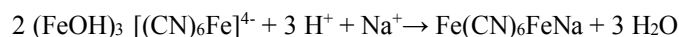
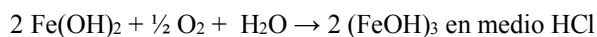
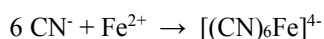
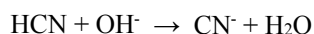


Es un ensayo clásico, sensible pero inespecífico. Algunos autores indican que pueden detectarse hasta 0,25 µg de HCN.

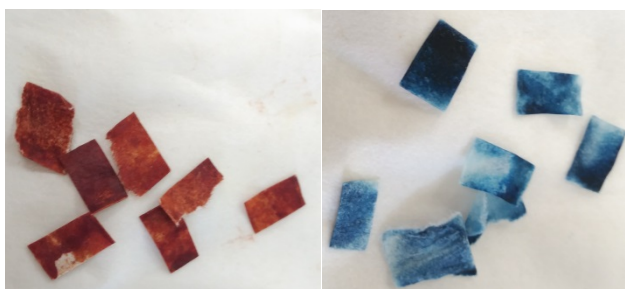
c- ENSAYO CON o-TOLUIDINA. Presenta igual fundamento que la reacción anterior, pero la visualización se realiza con o-Toluidina como reductor. También puede usarse bencidina, fenolftaleína o cualquier compuesto que al oxidarse forme un compuesto coloreado. Esta reacción es altamente sensible pero inespecífica. La reacción primero presenta un color azul verdoso que pasa rápidamente a azul neto.

d- ENSAYO DE GRIGNARD. El ensayo se fundamenta en que el ácido pícrico, en presencia de HCN liberado de la muestra ácida (microdifusión o destilación), forma isopurpurato alcalino que pasa del color rojo al rojo-naranja. El ácido pícrico se embebe en un papel de filtro y se deja en contacto con el HCN gaseoso.

e- ENSAYO DE MAGNIN. Se basa en la formación del azul de Prusia.

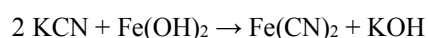


Es una reacción poco sensible pero muy específica. Se puede confirmar con alguna reacción previa que sea sensible; si da positivo, se realiza el aislamiento del cianuro como HCN para realizar el ensayo.

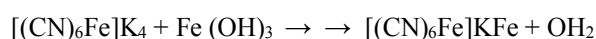


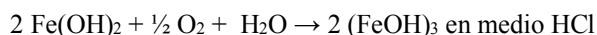
Muestras de papel reactivo. Las muestras de la izquierda son blancas y las de la derecha papeles impregnados con azul de Prusia provenientes de muestras que contenían cianuro. Fuente: Archivo Ricardo Pérez Sanz.

f- ENSAYO DEL AZUL DE PRUSIA MODIFICADO O TÉCNICA DE CHELLEN-KLASSEN. El ensayo se fundamenta en la formación del azul de Prusia, ya comentado anteriormente. Se realiza en la muestra separada por destilación y a un pH de 8 para favorecer la precipitación. Las reacciones son:



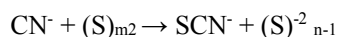
Se agrega HCl y se agita:





La sensibilidad de la reacción es de hasta 10 µg de ión cianuro. La sensibilidad de la reacción puede aumentar hasta 5 µg si se añade ácido fosfórico y cloruro de bario porque se forman cristales insolubles de fosfato de bario que induce y arrastra la formación de cristales de azul de Prusia.

g- REACCIÓN SULFOCIÁNICA O DE VON LIEBIG. El método consiste en el agregado de polisulfuro al destilado de HCN y posterior calentamiento para formar sulfocianuro. Luego se acidifica la disolución para estabilizar el sulfocianuro y se añade cloruro férrico que, al reaccionar con el sulfocianuro aparece un color rojo muy intenso. El ensayo es altamente sensible y específico. Algunos autores estiman que es posible detectar cianuro hasta 0,1 µg /mL.



2) CUANTITATIVAS

La medida cuantitativa de cianuros tiene muy poca relevancia en las intoxicaciones agudas ya que la terapia debe comenzarse tan pronto como sea posible, si no hay defunción. En los demás casos, se realiza para determinar si la cantidad de cianuro presenta letalidad o contribuya de forma definitiva por sinergia con otros tóxicos (CO).

a- MÉTODO DEL P-NITROBENZALDEHÍDO / O-DINITROBENCENO. Se utilizan tres cámaras de microdifusión, agregando a cada una en el compartimiento central: 0,5 ml de solución del p-nitro benzaldehído, 0,5 ml de solución del o-dinitrobenceno y 0,1 ml de solución del hidróxido de sodio. En el compartimiento exterior de las demás se agregan 0,1 ml de agua destilada (blanco), disolución patrón de cianuro de potasio y la tercera, la muestra de sangre problema. En la parte exterior de cada cámara se agregan 1 ml de ácido sulfúrico diluido para generar HCN. Se transfiere a un tubo diluyendo con metanol 1:1, obteniéndose un color rojo con las soluciones que contienen cianuro. Medir la absorbancia de las soluciones de las cámaras a 560 nm. La sensibilidad es de 0,5 mg/l.

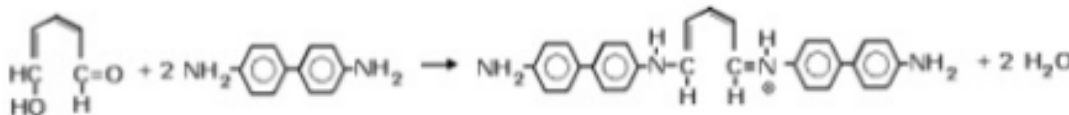
b- MÉTODO DE LA PIRIDINA / ÁCIDO BARBITÚRICO O DE FELDSTEIN-KLENSHOJ. Mediante microdifusión, el HCN difunde al compartimiento interno siendo fijado mediante disolución alcalina. Se toma una alícuota y se añade Cloramina T que oxida el cianuro a cloruro de cianógeno. Luego por la adición de piridina se forma cloruro de cianopiridina. La acción hidrolítica determina la apertura del anillo piridínico para dar lugar al ácido glutacónico. Si este derivado se hace reaccionar con el ácido barbitúrico se forma un complejo rojo que se mide espectrofotométricamente a 580 nm.



Batería de patrones para construir la recta de calibración en el método piridina- ácido barbitúrico. Fuente: Archivo Ricardo Pérez Sanz.

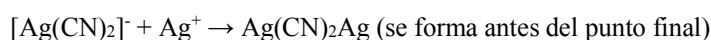
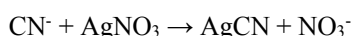
c- MÉTODO DE TOMPSETT O MÉTODO DE ALDRIDGE. Se utiliza tanto en análisis cuali- como cuantitativo. Sobre la muestra separada, se acidifica con ácido acético (si no se ha separado hay que desproteinizar con ácido

tricloroacético y se reduce el cianuro con un exceso de bromo formándose bromuro de cianógeno y posterior eliminación del exceso de bromo por reacción con arsenito de sodio. Se produce una reacción del bromuro de cianógeno con un agregado de bencidina-piridina (aldehído glutacónico) para dar un cromóforo rosa-rojo que se mide a 520 nm. La sensibilidad es hasta 3 µg de cianuro.



Reacción de formación del cromóforo en el método de Tompsett. Fuente: Facultad de farmacia y bioquímica U.B.A. Editora Prof. Dra. Edda C. Villaamil Lepori, autores: Profs. Bioquímica Adriana Ridolfi y Gloria Álvarez.

d- MÉTODO DE DENIGÉS. Consiste en una valoración donde se forma una sal de plata estable, AgCN y el exceso de Ag⁺ en el punto final forma un compuesto amarillo de AgI.



Se corrige con NH₃



En los cálculos 1 mL de AgNO₃ 0,01 N = 5,4 x 10⁻⁴ g de HCN = 0,54 mg de HCN.

e- MÉTODO DE LAS MANCHAS DE AZUL DE PRUSIA EN SÓLIDOS. El método se fundamenta en que el cianuro de la muestra es liberado por acción del ácido sulfúrico o ácido tricloroacético y aspirado a través de un disco de papel impregnado e sulfato ferroso y se forma el ión férrico, visualizado como manchas de ferrocianuro férrico. El disco es luego sumergido en ácido clorhídrico hasta que toda la porción sin reaccionar sea eliminada. La intensidad de la mancha es proporcional a la cantidad de cianuro presente en la muestra. Cuando la muestra es un alimento, se hace un tratamiento previo con β-glucosidasa para liberar el cianuro que pueda estar como cianhidrinas. Si es sangre o hígado, se agrega un antiespumante para la hidrólisis de las células.

f- UTILIZACIÓN DE TÉCNICAS ANALÍTICAS INSTRUMENTALES. Actualmente se están poniendo en práctica la determinación indirecta de cianuros mediante las modernas técnicas instrumentales, mucho más sensibles que los métodos químicos clásicos o incluso los espectrofotométricos. Estos métodos comprenden la cromatografía de alta resolución HPLC, cromatografía de gases (GC) y Espectrometría de masas (MS). De todas estas técnicas, la más sensible es la MS que puede detectar concentraciones desde 10⁻⁵ hasta 10⁻⁷ M, mientras que las demás llegan a las 10 ppm: En todas ellas se necesita que el cianuro esté unido a un sustrato orgánico generalmente, excepto en la MS que se compleja normalmente con oro para eliminar interferencias, determinándolo después mediante la técnica de electroespray. Los demás métodos son muy adecuados cuando queremos determinar analitos del cianuro y compuestos cianogénicos (heterósidos, nitroprusiato, etc.); sino, tendremos que realizar sobre el cianuro una derivatización adecuada para la técnica a emplear.

Por último, hay que decir que, aunque se ha tratado en el capítulo anterior, cuando se utilizan técnicas de detección de cianuros directamente, se pueden complementar mediante técnicas histoquímicas, desde el momento en que el cianuro comienza a inhibir la citocromo oxidasa, se puede usar microdensitometría cinética, única técnica adecuada para cuantificar la inhibición de la enzima (Ballantyne y Bright, 1978, 1979)^{26 27}.

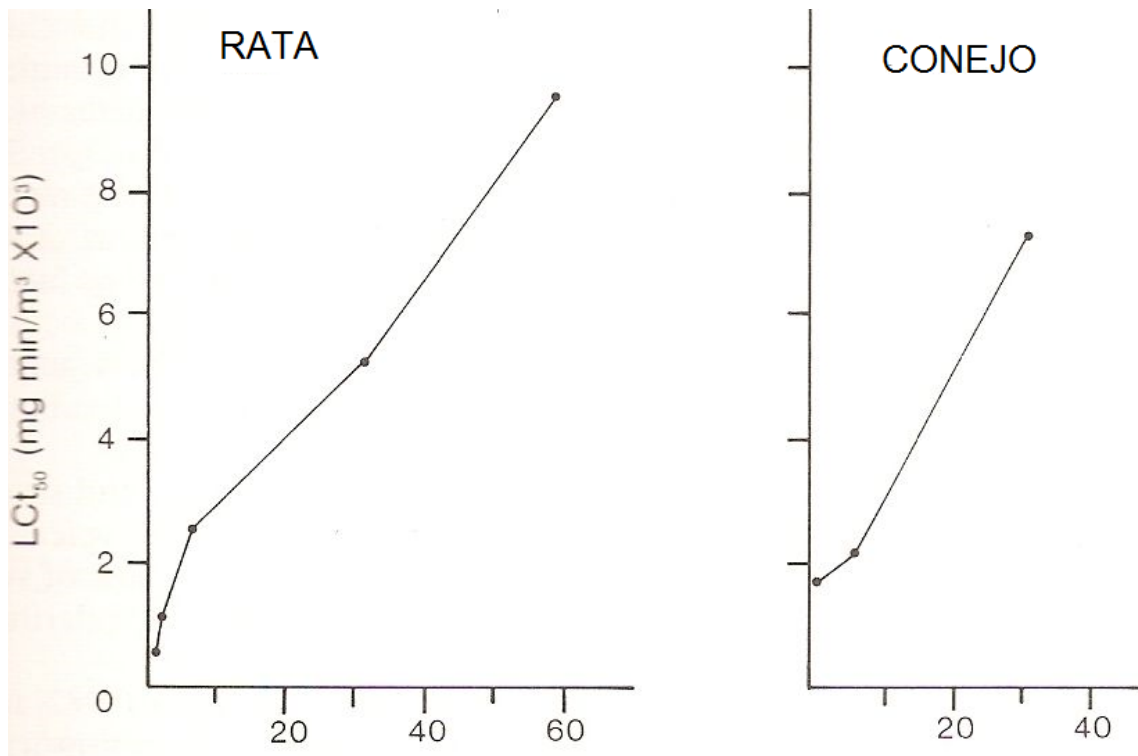
TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA. SÍNTOMAS

Cuando hablamos de toxicidad de una sustancia tenemos que tener en cuenta varios factores, ya que el organismo vivo es un compendio de estructuras y reacciones bioquímicas muy numerosas y el tóxico tiene un gradiente de entrada en las diferentes lugares del cuerpo que no se puede medir en términos absolutos, sino que depende de dos parámetros fundamentales: dosis y exposición; teniendo en cuenta, además, que las características del tóxico le permiten llegar a determinados sitios con mayor o menor rapidez debido a su naturaleza físico-química, se crean órganos diana. Pero siempre, cuando hablamos de toxicidad tendremos en cuenta concentración y tiempo de exposición. De acuerdo a estos dos parámetros, podremos clasificar la toxicidad en dos categorías: aguda y crónica; hablamos de toxicidad aguda cuando el tóxico se suministra de forma continuada o no, pero durante cortos periodos de tiempo intensificando los síntomas, y hablamos de toxicidad crónica cuando esta exposición se alarga a meses incluso años, dependiendo de los efectos más o menos perjudiciales, los daños y efectos son más suaves pero más perjudiciales, destruyendo de manera irreversible muchos sistema. También ha surgido una segunda categoría de cada clase: las subagudas o subcrónicas que se refieren a periodos intermedios de tiempo o, incluso dosis intermedias en algunos casos. También hablamos de toxicidad cuando la dosis suministrada es demasiado alta como para que el organismo pueda optimizar las defensas bioquímicas para neutralizarlo sin causar daños.

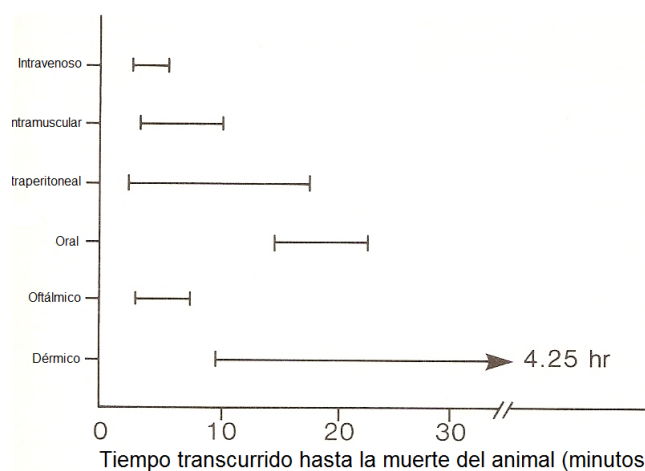
Ya indicamos en la tabla anterior como se distribuye el cianuro por los diferentes órganos y tejidos según va pasando el tiempo de exposición; también podemos ver en esa tabla como las concentraciones recibidas por los diferentes órganos no tiene correlación, en algunos casos, con los síntomas que expresa el organismo; por ejemplo, vemos que en la administración por vía inhalatoria, los pulmones no tienen una concentración significativamente elevada sino más bien al contrario, de las más bajas, mientras que los órganos diana necesitan dosis que no tiene porqué ser la más alta, siendo los primeros que empiezan a fallar.

Los órganos diana del cianuro son tres: cerebro, corazón y músculo, no porque reciban las dosis más altas, sino porque son los órganos que necesitan más energía para sus funciones metabólicas y son más sensibles al cianuro.

En cuanto a la vía de administración, la que más rápido distribuye el cianuro es la intravenosa ya que el sistema circulatorio se encarga de distribuirlo y la muerte ocurre entre 10 y 30 segundos. Las siguientes son la intraperitoneal, la intramuscular y la intradérmica, que tardan algo más en llegar al riego, entre 1 y 5 minutos. Les siguen las administraciones oral y ocular, entre 3 y 12 minutos. La percutánea puede durar entre 15 minutos y una hora, la más larga. Por último, la inhalatoria depende mucho de la especie. Mientras que, en perros está entre 10 – 15 minutos, en conejos está en unos 45 segundos. Las tablas siguientes reflejan estos fenómenos:



Evolución de la dosis DL₅₀ dependiente del tiempo para dos especies de mamíferos. Vemos que como es más rápida en conejos que en ratas, a pesar de ser mayores. Fuente: “Clinical y experimental cyanides in toxicology”.



Comparación de la letalidad dependiente de la vía de entrada para conejos. Fuente: “Clinical y experimental cyanides in toxicology”.

Respecto de los síntomas en ataques agudos, están muy relacionados con los órganos diana y son consecuencia de los fallos de dichos órganos, corazón, cerebro y músculo; aunque el sistema respiratorio es muy sensible a los efectos del cianuro, los daños en estos otros órganos son mayores y la causa de la muerte proviene del fallo de alguno de ellos. Las manifestaciones clínicas de un envenenamiento agudo en humanos ha sido descrito por varios autores (Gettler y St. George, 1934²⁸; Daunderer, 1979²⁹; Vogel et al., 1981)³⁰. Siempre estos síntomas dependerán de la sensibilidad y umbral del dolor de cada persona, la ruta de envenamiento y el tiempo de exposición, aunque hay acuerdo de que, en dosis más suaves, los síntomas serán esencialmente los mismos: A modo de ejemplo, con la administración de 20 – 40 ppm por varias horas (McNamara, 1976)³¹ los primeros síntomas serán del sistema nervioso con ansiedad, miedo, náuseas y

vómitos, vértigo, dolor de cabeza, taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria), visión borrosa, excitación e incapacidad para concentrarse; inmediatamente aparecen los fenómenos asociados al corazón, el más afectable de los órganos como objetivo de la intoxicación por cianuros.

Aunque no todos los tejidos cardiacos son afectados por igual en la inhibición de la citocromo oxidasa cardíaca, posiblemente por diferencias metabólicas regionales ((Carlson, 1907³²; Nahum y Hoff, 1934³³; Moruzzi y Tanzi, 1935³⁴, Kohlhardt y Gaap, 1980³⁵) tales efectos son mayores que en la mayoría de los otros órganos. La acción del cianuro va directamente a la membrana del sarcolema celular, afectando a enzimas como la ATPasa responsables de los movimientos iónicos y con un paradójico primario efecto de subida de la presión sanguínea (Mendowitz y Schauer, 1937³⁶; Carsen y Poupá, 1977³⁷). Para estudiar los efectos cardíacos se utilizaron corazones de cerdos de guinea extracorpóreos y mantenidos vivos mediante perfusión de una disolución de Krebs-Henseleit (pH = 7,4) en un aparato de Langendorff. La perfusión era mantenida y tratada con una mezcla de 95% O₂ y 5 % CO₂; después de estabilizado el corazón, se trataba con una disolución de 5 x 10⁻⁴ M en NaCN. Los parámetros estudiados son: contracción dinámica, presión de perfusión y ritmo cardíaco. Se observa que la presión de perfusión aumenta con el cianuro hasta un máximo, disminuyendo a continuación. En general, se observa que, cuando se administra cianuro, el corazón sufre un máximo de latido y un máximo de presión interna de perfusión, lo que se traduce en un aumento de la presión intracardíaca y una pérdida de capacidad mecánica generando taquicardia.

La sensibilidad del tejido cardíaco ante el cianuro se debe a la bajada de los niveles de la enzima rodanasa (Lang, 1933³⁸; y Schievellein, 1969³⁹). Recientemente se ha descubierto que las cantidades de rodanasa en el corazón son similares a las encontradas en el hígado, sin embargo, su actividad en el corazón desaparece rápidamente porque el cianuro inhibe esta rodanasa mucho más efectivamente que en el hígado. Cuando el corazón empieza a fallar hay una liberación de noradrenalina empezando con el aumento de catecolaminas. Estas catecolaminas son las responsables de las arritmias durante la intoxicación; todo puede durar segundos: comienza con una sensación de escozor en el tórax, luego puede causar dolor espasmódico, similar a las convulsiones epilépticas, dolor muy intenso en el pecho, fallo cardíaco y, finalmente, asistolia.

La hipoxia que produce en el cerebro la presencia de cianuro afectará a su comportamiento, presentando síntomas que dependerán de la dosis, aumentando con ésta. Esta hipoxia produce una serie de desórdenes y daños: isquemia (flujo sanguíneo lento hasta su desaparición), anemia (intoxicación secundaria por CO), histocitología y, finalmente, anoxia. La distribución topográfica de los daños cerebrales dependerá del tiempo de hipoxia y de la concentración de calcio en el espacio intercelular cerebral, liberándose neurotransmisores excitatorios (como las catecolaminas y la adrenalina) que inhiben las enzimas protectoras antioxidantes, produciéndose lesiones en el córtex somatosensorial, el hipocampo, el corpus estriatum, la sustancia negra (locus niger), cuerpo caloso y el lóbulo occipital; se van agravando las funciones cognitivas y deteriorando las funciones vitales. Sin embargo, la intoxicación por cianuro no produce neuropatía periférica. El córtex somatosensorial no se ve afectado, mientras que las funciones del hipocampo, relacionado con los complejos procesos de mediación en los aprendizajes complejos y los procesos de memoria se interrumpen; también se daña el sistema de dopamina de interconexión neuronal. El deterioro del cuerpo caloso impide la interconexión entre hemisferios. Los sistemas colinérgicos y gamma-aminobutíricos cambian y con él, el comportamiento, generando convulsiones, comportamientos agresivos y psicóticos y forzando a los músculos a una descoordinación provocando movimientos muy violentos y desorientación. Si la intoxicación ha sido suficientemente intensa, puede dejar secuelas neurológicas como parkinson o diferentes grados de parálisis.

Respecto al sistema muscular, es lo más impresionable en las intoxicaciones por cianuro ya que el cuerpo experimenta una serie de síntomas alejados del comportamiento de otros fármacos depresores del SNC. En nuestro caso

y también debido al mal funcionamiento del cerebro principalmente, las órdenes que se producen son antagónicas y violentas, creándose convulsiones, gritos y opitótonos, postura en la que el enfermo adquiere una postura de “C” invertida, fruto de la descoordinación sináptica e hiperactivada del cerebro. Todas estas reacciones están causadas por la inhibición de la enzima glutamato descarboxilasa cerebral que produce, a su vez, un descenso del ácido γ -aminobutírico, neurotransmisor, cuya ausencia produce las convulsiones.



Posición de Opitón. Dr. Ramón Reyes M.D.

Respecto al tratamiento, dependiendo si es agudo, crónico, subcrónico, etc. Se podrá ejercer un protocolo para intentar neutralizar el tóxico; dicho protocolo se puede resumir en la siguiente tabla:

VÍA DE ENTRADA	PROCEDIMIENTO	SÍNTOMAS	INTERVENCIÓN PRIMARIA	INTERVENCIÓN SECUNDARIA
	ASINTOMÁTICO	Acidosis metabólica	Administración de Bicarbonato	--
		No	Alta	--
INHALATORIA	SINTOMÁTICO	-Taquipnea, -Batipnea. - Ansiedad.	Gasometría y ECG normales Acidosis metabólica	-Diacepam. -alta. -Bicarbonato. -Diacepam. -Observación. -Bicarbonato. - Oxígeno. - Hidroxicobalamina (5 g i.v.). -EDTA dicobalto (Kelocyanor®) 600 mg i.v. -Tiosulfato sódico. - RCP. - Bicarbonato. - Oxígeno . - Hidroxicobalamina: (5 g i.v.). - EDTA dicobalto (Kelocyanor®), (600 mg i.v.) - tiosulfato sódico. - Además, puede administrarse nitrito de amilo. -Lavado gástrico con carbón activado.
		-Acidosis metabólica, - Alteración vascular. - Alteración del estado de conciencia Paro cardiorrespiratorio		
INGESTIÓN				- sulfato potásico (catártico acelerante de la defecación)

De los antidotos para actuar contra el cianuro, el más útil por seguridad y eficacia es la hidroxocobalamina. Los nitritos empeoran el transporte de oxígeno en estas circunstancias, el tiosulfato de sódico es muy lento y no da tiempo actuar, y el EDTA de cobalto es mal tolerado a nivel cardíaco.

Fuente: Doctor Antonio Dueñas, profesor del área de Toxicología de la Universidad de Valladolid y miembro de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

Por último, conviene añadir que, cuando las dosis recibidas son subagudas, las personas sufrirán los síntomas más leves y por mucho más tiempo, lo que puede alargar el sufrimiento, sobre todo en niños y personas debilitadas ya que respiran concentraciones más bajas: "*Una intoxicación más baja conduce a un bloqueo de la sangre en los pulmones y por lo tanto causa dificultad para respirar*". La agonía podría durar más de media hora, dependiendo de los casos y las circunstancias.

INVESTIGACIÓN FORENSE

El cianuro ha sido uno de los venenos más utilizados y más populares, más que el arsénico o la estricnina, por tanto, será bastante importante desde el punto de vista forense, ya sea desde el punto de vista de investigación histórica, como el actual, donde sigue siendo importante si bien su papel ha sido relegado a prácticas ilegales o accidentales. Hoy en día podemos decir que el uso de cianuros, en casos del ámbito forense, se reducen a tres: Asesinatos (homicidios), suicidios y accidentes (sobre todo incendios, debido a la combustión de determinados materiales domésticos), pero las razones para investigarlo son muy variadas según las fuentes de las que provenga:

1) Confirmación bioquímica clínica en el caso del envenenamiento agudo para poder administrar el antidoto adecuado u otras medidas.

2) Investigación clínica sobre el papel del cianuro en la cianogénesis patológicas de ciertas neuropatías, así como el asesoramiento sobre el aumento de cianuros en fumadores.

3) Monitoreo en sangre o plasma de la concentración de cianuro en pacientes que reciben drogas cianogénicas, como el nitroprusiato sódico o la amigdalina.

4) La confirmación o diagnóstico forense en dosis agudas de venenos cianogénicos.

5) Determinación de la contribución tanto de la morbilidad como de la mortalidad en la inhalación de productos de la combustión de determinados materiales, particularmente materiales orgánicos con alta composición de nitrógeno, en incendios.

6) Diagnóstico de las causas de envenenamientos de animales en trampas de cianuro (eliminación de coyotes) o por el consumo de plantas con heterósidos cianogénicos.

7) Estudios in vivo o in vitro del potencial cianogénico de nuevos tejidos o especies botánicas.

8) Estudios experimentales sobre la toxicología de cianuros y cianógenos por exposición aguda repetida.

El cianuro es un tóxico muy integrado en nuestra sociedad, como componente del humo del tabaco o de los materiales plásticos de decoración e incluso en los alimentos que pueden generarlos (almendras, lino, yuca, etc.). No debemos olvidar su letalidad a pesar de ser algo cotidiano, ya que bastan 50 mg de sólido o 325 mg de ácido gaseoso para provocar la muerte (Polson y col., 1983⁴⁰); tampoco resulta difícil obtenerlo desde las plantas, o la industria agroalimentaria en la fumigación o en laboratorios como reactivo analítico.

Además, personajes célebres decidieron acabar con su vida o que otros la acabaran por ellos mediante la ingestión de cianuro: (Alan Turing, Ramón Sampedro, Los principales líderes nazis y los numerosísimos espías (KGB, Mosad, CIA, etc.); muchas muertes laborales o por su administración por vías algo inusuales, como el caso de una mujer que no quiso tomarlo oralmente, sino a través de la vagina siendo previamente anestesiada con cloroformo (Drasch y col., 1982⁴¹). También fue utilizado como medio para el suicidio, como el que sucedió en Guyana (900 personas) en 1978, obteniendo el veneno en una fábrica metalúrgica; el suceso fue grabado hasta el final, siendo un terrible ejemplo de

suicidio en masa. Respecto de los accidentes, existen varios casos dramáticos, como el caso del Tylenol en América dónde una serie de personas en varias regiones de América, de repente, colapsaron y murieron a causa de la ingestión de cápsulas de Tylenol; una investigación posterior sacó a relucir la adulteración de las cápsulas con cianuros. En Austria, en 1909, un grupo de oficiales del gobierno imperial recibieron muestras de una medicina a través del correo patentada para, supuestamente, restablecer la virilidad en forma de cápsulas; el primer oficial que tomó una murió inmediatamente. Investigaciones posteriores dieron como culpable a Lieutemant Hofrichter (Thompson, 1925⁴²; Fagyas, 1971⁴³). No todos los envenenamientos por cianuro son homicidios, pueden causar accidentes, por inhalación de fumigante o la ingesta de semillas que contienen amigdalina u otro heterósido cianogénico, como el caso en Turquía que se ingirieron semillas de albaricoque, generando casos de intoxicación en niños, dos de ellos fatales.

En los incendios, la causa más normal de muerte es por ingestión de gases calientes como el CO o el ácido cianhídrico que terminan con la vida de la persona mucho antes de que se carbonice; ejemplos de esos materiales son poliuretanos, melaminas, nilones, cianoacrilatos, metacrilatos, etc.

No siempre es fácil identificar una muerte por ingestión de cianuro: El Departamento de Medicina Forense de la ciudad de Leeds había tenido sólo cinco casos confirmados en los últimos 15 años, comparado con los 50 casos de intoxicaciones fatales al año, de cerca de 1500 autopsias realizadas. Ciertamente es un veneno difícil de registrar en los casos ordinarios de muertes, a no ser que se encuentre alguna evidencia en el escenario, como un frasco o una nota de suicidio. Si no es así, hay que llegar a la autopsia para dirigirnos hacia algún sitio coherente; sin embargo, tenemos una serie de factores externos e internos del cuerpo que nos “hablan” y, si sabemos escuchar, podremos detectar si la causa de la muerte pudo ser debida al cianuro.

Un color rojo intenso por la piel y mucosas (algunos autores extienden este aspecto a los órganos y músculos internos) es indicativo ya que, como hemos dicho ya, la sangre oxigenada (arterial) queda sin consumir, haciendo que las venas del cuerpo sean arteriales (arterialización). También carecen de coágulos al ser muy fluida; estas partes se conocen como livideces cadavéricas y aparecen en las zonas declives del cuerpo (relacionadas con la posición); sin embargo, con frecuencia y en el caso del cianuro, aparece el fenómeno conocido como livideces paradójicas que no se forman en las zonas declives del cuerpo. También aparecen equimosis tanto superficiales como profundas, y congestión generalizada de las vísceras. Algo más inédito es el aspecto rojo brillante del estómago, señal del daño de la pared debido al efecto corrosivo del ácido cianhídrico (Polson, 1983⁴⁴); así, se aprecian lesiones cáusticas, como pueden ser escaras blancas y untosas, clásicas de las intoxicaciones por sales. Otra característica más obvia es la presencia de un olor a almendras amargas en los órganos y tejidos, aunque depende mucho de las habilidades del personal y no todo el mundo tiene el mismo umbral de olor; se ha informado que únicamente el 40 – 60 % de la población no podría ser capaz de detectarlo (González, 1982). Además, el tiempo es muy importante pues su volatilidad hace que desaparezca rápidamente.

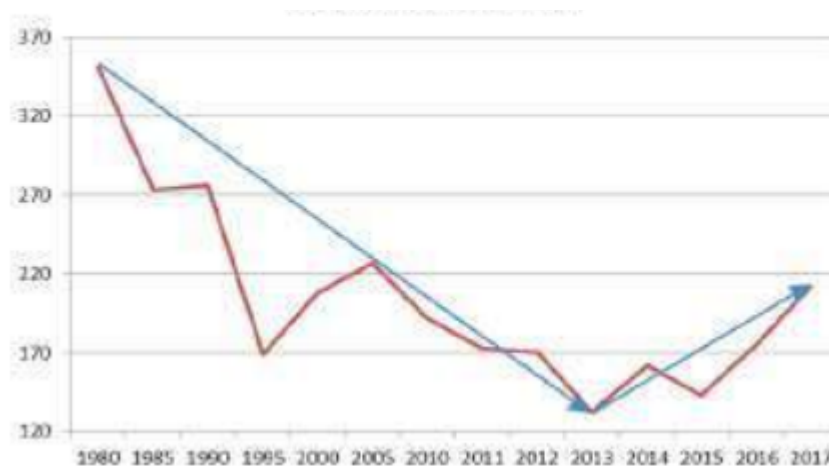
Los niveles de cianuro esperados en el cuerpo tras la muerte por envenenamiento por cianuro es del orden de 1 mg/L (38 µM) como mínimo, lo que es útil porque en una sobredosis podemos tener hasta diez veces esta cantidad, siendo las cantidades más altas las que presentan bazo y sangre (Curry, 1976⁴⁵). Las cantidades típicas en otros tejidos se han investigado (Ansell y Lewis, 1970⁴⁶; Ballantyne, 1974⁴⁷) es del orden de 74 µg/L (2.9 µM) en personas no fumadoras y 177 µg/L (6,8 µM) en fumadores (Anderson y Harland, 1980⁴⁸).

Aunque ya hemos dicho que el nivel de cianuro baja rápidamente conforme pasa el tiempo, se ha detectado que, cuando los niveles iniciales son muy bajos, esta pérdida se retrasa durante unos pocos días. La sangre es la que retiene más tiempo el cianuro, pero en hígado y riñón, desaparece pasados unos pocos días. El cerebro y el pulmón retienen, sin embargo, el cianuro durante más días. (Ballantyne y col., 1974⁴⁹).

Un fenómeno que hay que tener en cuenta en el estudio forense de muerte por cianuros es la generación de ellos postmortem, mientras están almacenados; un método para evitarlo es la mediante la adición de fluoruros a la muestra (Curry, 1976⁵⁰). Se sabe que la refrigeración puede ensalzar la producción de cianuros de tal forma que, en unos pocos días, la cantidad generada puede ser motivo de malas interpretaciones e interferir en el motivo de la muerte. Así, el mejor protocolo para detectarlos, si se sospecha, es hacer la autopsia o antes posible y si hay que realizar análisis posteriores habrá que tratar la muestra adecuadamente. Los mejores tejidos para detectar cianuros son los que provienen de sangre completa, cerebro, hígado y bazo.

Como última referencia forense a los casos de mortalidad y morbilidad por cianuros, no debemos olvidar una fuente tristemente inagotable de accidentes en la generación de cianuros (sobre todo como gas) en incendios o exposiciones al fuego accidental.

Las cifras de mortalidad por cianuro en incendios en el Reino Unido cada año es aproximadamente 900 personas y en los EE.UU. cerca de 10.000 (Wooley, 1973⁵¹, 1982⁵², Bowes, 1975⁵³, Harland y Wooley, 1979⁵⁴, Hartzell y col., 1983⁵⁵).



Evolución del número de víctimas mortales en los últimos años en España. Fuente: Servicio de bomberos, IML y Mapfre

Año	Hombre	Mujer	Víctimas mortales	Variación %	Índice por millón de habitantes
1980	197	154	351		
1985	164	109	273	-22,2%	7,13
1990	121	155	276	1,1%	7,10
1995	99	70	169	-38,8%	4,24
2000	128	80	208	23,1%	5,09
2005	158	69	227	9,1%	5,15
2010	133	59	192	-15,4%	4,07
2011	123	50	173	-9,9%	3,66
2012	114	56	170	-1,7%	3,61
2013	62	70	132	-22,4%	2,82
2014	102	60	162	22,7%	3,48
2015	78	65	143	-11,7%	3,07
2016	106	69	175	22,4%	3,76
2017	127	85	212	21,1%	4,54

Evolución de víctimas mortales en incendios y explosión en España. Fuente: Servicio de bomberos, IML y Fundación Mapfre.

En estas estadísticas están incluidas todas las causas de mortalidad en un incendio, principalmente son las siguientes:

- 1) Trauma físico producido por daño de estructuras.
- 2) Efectos adversos fisiológicos producidos por el calor (estrés, paros cardíacos, etc.).
- 3) Quemaduras primarias y secundarias y muertes ulteriores relacionadas con ellas.

4) Inhalación de gases tóxicos, vapores y asimilados, susceptibles de producir daños al tracto respiratorio o toxicidad sistémica por absorción al sistema circulatorio (Einhorn, 1975⁵⁶, Silcock y col., 1978⁵⁷, Coleman, 1981⁵⁸, Peters, 1981⁵⁹).

Todos estos factores pueden ser consecuencias de la imposibilidad de escape del lugar del incendio incrementando la tasa de mortalidad. También se incluyen pánico, miedo, barreras físicas y el impedimento visual del humo, junto con la desorientación que produce, efectos lacrimógenos, blefaroespasmos (imposibilidad de apertura parpebral) e irritación severa de las vías respiratorias; también existen efectos negativos sobre el sistema nervioso central, creando confusión, desorientación y trastornos de comportamiento, anomalías asociadas a la hipoxia, que agravan estos efectos neurológicos, falta de juicio racional y pérdida de consciencia.

Se ha estimado que la mitad de la letalidad en incendios son causados por el humo y los gases tóxicos (Wooley, 1973⁶⁰, 1982⁶¹; Bowes, 1975⁶²; Purser y Wooley, 1983⁶³) y las muertes por daños severos debidos a la inhalación de sustancias tóxicas ocurren dentro de las primeras 12 horas de exposición. El componente mayoritario de estos gases tóxicos conocido desde hace tiempo es el monóxido de carbono (CO) (Zikria y col., 1975⁶⁴, Silkcock y col., 1978⁶⁵, Birky y col., 1979⁶⁶; Harland y Wooley, 1979⁶⁷; Anderson y col., 1982⁶⁸). Pero la contribución de otras sustancias tóxicas generadas en un incendio ha aumentado según se ha estudiado su composición, debido fundamentalmente a la observación del aumento de la morbilidad y mortalidad de los últimos años por el humo. Este incremento guarda casualmente correlación con el incremento de la fabricación y uso doméstico e industrial de determinados materiales sintéticos y polímeros plásticos, sobre todo en decoración y construcción (Bowes, 1975⁶⁹, Kimmerle, 1976⁷⁰, Symington y col., 1978⁷¹, Caplan, 1982⁷², Annotation, 1984⁷³); todos estos materiales sufren descomposición térmica a altas temperaturas y en atmósferas con defecto de oxígeno: CO, CO₂, Isocianatos, aldehídos (formaldehído, acetaldehído, butiraldehído, valeraldehído), alcoholes, acroleína, fosgeno, amoniaco, NO_x, HCN, benceno, HCl y muchos compuestos inorgánicos ácidos (Einhorn, 1975⁷⁴, Morikawa, 1976⁷⁵, 1984⁷⁶, Terrill y col., 1978⁷⁷, Trunkey, 1978⁷⁸, Oliver y col., 1980⁷⁹, Ballantyne, 1981⁸⁰, Anderson y col., 1982⁸¹, Cohen y Guzzardi, 1983⁸², Instituto de investigación textil inglés, 1983⁸³).

Estudios recientes sobre descomposición térmica han demostrado que, en comparación con los materiales naturales, los compuestos artificiales, además de ser más fácilmente inflamables, producen una cantidad mayor de humos y gases tóxicos (Wooley, 1982⁸⁴). Hasta 400°C, los compuestos poliméricos se descomponen generando una numerosa cantidad de compuestos volátiles y, si aumentamos la temperatura hasta 700°C, se produce un gran aumento de emisiones, compuestos conteniendo oxígeno y oxidables. Si la temperatura es aún mayor, los compuestos disminuyen su peso molecular, generando compuestos más simples (determinados por cromatografía gaseosa) térmicamente estables entre los que se encuentra el HCN generado desde compuestos nitrogenados e hidrocarburos policíclicos; aquí aparece nuestro protagonista, oculto hasta ahora y que es el responsable más probable de las muertes en este punto.

Todo material que contenga carbono y nitrógeno, liberará HCN bajo las condiciones apropiadas de combustión. Una larga lista de compuestos comercialmente disponibles, generan HCN directamente en la combustión: acrilonitrilo, acetónitrilo, adiponitrilo benzonitrilo, etc.

<i>Material</i>	<i>Reference</i>
Melamine	Moss et al. (1951)
Melamine formaldehyde	Moss et al. (1951)
Nylon	Purser and Woolley (1983)
Nitrocellulose	Tschiya (1977)
Polyacrylonitrile	Purser et al. (1984)
Polyurethanes	Bertol et al. (1983)
Silk	Jellinek and Takada (1977)
Urea formaldehyde	Yamamoto and Yamamoto (1971)
Wool	Tschiya (1977)
	Yamamoto (1975)
	Paabo et al. (1979)
	Bertol et al. (1983)
	Tschiya (1977)

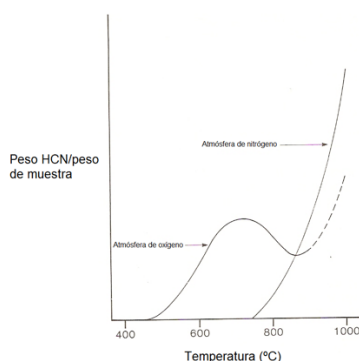
Ejemplos de materiales que generan HCN bajo determinadas condiciones de combustión apropiadas. Fuente: "Clinical and experimental toxicology of cyanides".

También se puede producir HCN como compuesto secundario de la combustión tras una primera transformación. También se ha encontrado cianógeno en la sangre de las víctimas de un incendio (CN-CN) (Anderson y col., 1979⁸⁵). Se puede dar el caso del transporte de ácido cianhídrico disuelto en microgotas de agua generadas en un incendio, ya sea por la propia evaporación del material o por la acción del agua que se utiliza para apagar el fuego que pueden disolver suficiente ácido como para toxicidad, aunque el riesgo es bajo comparado con la atmósfera de gas vaporizado en el entorno de un incendio.

<i>Material</i>	<i>Elemental composition (%)</i>			<i>HCN in chamber (ppm)</i>
	<i>Nitrogen</i>	<i>Carbon</i>	<i>Hydrogen</i>	
Cellulose	0	42·16	6·19	0
Foam rubber	0·46	82·92	9·99	120
Wool	14·30	50·12	7·34	200
Polyacrylonitrile	19·00	65·20	5·68	1500

Evolución en la generación de HCN en i g de muestra de varios materiales poliméricos que han sido eléctricamente quemados en una cámara cerrada. (Bertol et al., 1983⁸⁶). Fuente: "Clinical and experimental toxicology of cyanides"

Existe una relación muy estrecha entre la proporción de oxígeno (condiciones oxidantes) y la temperatura, de forma que, si aumenta ésta el HCN generado es mayor; esto es lógico ya que la combustión completa reduce la producción de HCN a expensas de CO₂ al ser la combustión completa. También podemos observar que, en compuestos con baja composición en nitrógeno la relación es contraria, llegando a ser nula la generación de cianuro si lo es el contenido en nitrógeno en el combustible.



Representación gráfica del rendimiento de HCN generado por un polímero basado en nitrógeno como la espuma de poliuretano en atmósfera oxidante y en pirolisis (nitrógeno), atmósfera típica de un incendio. Fuente: "Clinical and experimental toxicology of cyanides".

A modo de ejemplo, Puerser y col., 1984 sometieron a pirólisis una muestra de poliacrilonitrilo a diferentes temperaturas registrando los gases producidos; además de pequeñas cantidades de cianógeno, acetonitrilo, acrilonitrilo y benzonitrilo (desde 6 a 40 ppm como máximo) se obtuvieron los siguientes resultados:

TEMPERATURA	HCN (ppm)	CO (ppm)	OTROS (ppm)
300	87 – 170	< 10	6
600	120 - 174	< 10	-
900	166 - 170	20 – 50	40

Cómo se puede ver, la cantidad de CO es mucho menor y, por tanto, podríamos suponer como la causa principal de mortalidad por tóxicos la inhalación de cianhídrico. Los efectos tóxicos, por tanto, serían los típicos de la intoxicación por cianuro sobre el sistema nervioso central, es decir:

- 1) La hipoxia citotóxica.
- 2) La hiperventilación puede desembocar en vasoconstricción arterial y una hipocapnia inducida (disminución del CO₂ en sangre).
- 3) Fallo circulatorio masivo como consecuencia final.

Wetherell (1966⁸⁷) investigó el contenido de cianuro en sangre de 53 individuos víctimas del fuego y encontró restos de cianuro en 39 de los 53 siendo la concentración promedio de $0,65 \pm 0,37 \mu\text{g/mL}$; además, en 16 de los casos no se encontraron rastros de cianuro en el contenido estomacal. En relación con el contenido de cianuro, ya hemos explicado que el organismo intenta neutralizarlo creando tiocianato; Levine y Radford (1978⁸⁸) midieron el tiocianato sérico en 479 profesionales de la extinción de incendios y encontraron niveles algo más elevados que los individuos control no expuestos y, además, estos niveles eran no dependientes del hábito de fumar del individuo pues los valores de tiocianato de los fumadores control disminuían de forma similar a sus homólogos expuestos al fuego; así, la concentración media global de tiocianato en los trabajadores era de $5,69 \mu\text{g/mL}$ frente a los controles, que eran de $4,36 \mu\text{g/mL}$; se puede encontrar correlación (lógicamente) entre la elevación de los niveles séricos de tiocianato de los trabajadores expuestos al fuego frente a los que no lo han sido y se cumple para cada categoría de fumadores. Solamente un 12 % de los trabajadores estudiados fueron expuestos a niveles de cianuro suficientemente elevados como para que presentaran niveles por encima del máximo de tiocianato de sus respectivos controles.

Symington y col., (1978⁸⁹) no encontraron diferencias significativas entre los trabajadores, ya fueran entre fumadores y entre no fumadores y los controles, respecto de las concentraciones de cianuros. Respecto de los tiocianatos, tampoco hay diferencias entre los controles y los trabajadores de los no fumadores. Respecto de los fumadores, tampoco hay diferencias entre el grupo de los trabajadores y controles entre sí, sin embargo, son siempre cantidades mucho más elevadas entre este grupo de fumadores que entre el de no fumadores. Todo esto puede ser explicado teniendo en cuenta que el tiempo que transcurre entre la exposición al fuego y la toma de muestras puede ser muy variable (desde 3 horas hasta 1 año después), además del uso de equipos de respiración autónoma como procedimiento rutinario, con lo que los valores se han podido modificar y no ser comparables.

Sin embargo, hay diferencias significativas entre los damnificados fallecidos o no, que son más elevadas respecto del cianuro y tiocianato entre ellos, ya que los análisis en los fallecidos se realizaron post-mortem dentro de las 24 – 48 horas del fallecimiento, y los análisis de los damnificados se realizaron dentro de las 24 horas del hecho.

Reference	Group ^a	Cyanide ($\mu\text{g/ml}$)					Thiocyanate ($\mu\text{g/ml}$)				
		Mean	SD	Range	N	P ^b	Mean	SD	Range	N	P ^b
Symington et al. (1978)	Control NS	0.08	0.07	0 – 0.32	29		1.78	1.67	0.59– 9.63	30	
	Control S	0.18	0.11	0 – 0.52	27	<0.001	3.47	1.51	1.04– 6.38	24	<0.001
	Firemen NS	0.10	0.10	0.01–0.40	30	0.36	1.50	1.12	0.23– 5.97	30	0.45
	Firemen S	0.23	0.14	0.02–0.62	64	0.11	3.80	7.13	0.04– 8.00	63	0.73
	Casualties NS	0.28	0.22	0 – 0.78	11	<0.001	3.87	2.50	0.12– 8.35	11	<0.001
	Casualties S	0.36	0.17	0.1 – 0.61	10	<0.001	5.57	2.35	2.88–10.6	10	<0.001
	Fatalities	0.68	0.75	0 – 3.51	52	<0.001	1.11	0.96	0.06– 3.39	50	<0.001
Levine and Radford (1978)	Controls (combined)						4.36	1.80		46	
	Firemen (combined)						5.69	2.62		479	<0.001
	Controls NS						3.21	0.71		20	
	Firemen NS						3.75	1.50		193	0.008
	Controls LS						4.60	1.53		13	
	Firemen LS						6.74	2.39		132	<0.001
	Controls HS						6.53	1.45		11	
Wetherell (1966)	Firemen HS						7.78	2.23		114	0.02
	Fatalities NI	0.65	0.37	0.17–2.20	39						

Valores de cianuro y tiocianato en sangre de bomberos y personas control fumadoras (S), no fumadores (NS), fumadores esporádicos (LS) y grandes fumadores HS), una vez expuestos a situaciones de incendio. A: diferencias significativas respecto del grupo control. Fuente: "Clinical and experimental toxicology of cyanides".

La concentración de cianuros que aparecen en los cuerpos de las víctimas de un incendio son variables; en algunos casos la cantidad encontrada es menor a la dosis aguda letal y, en otros casos, es superior. La mínima dosis de cianuro letal, si es el único veneno, es del orden de 1-2 $\mu\text{g/mL}$ en sangre. Como el CO está siempre presente en las atmósferas de incendios, se puede asumir que la morbilidad y mortalidad no sólo es debida al cianuro, sino a la presencia de carboxihemoglobina junto con el cianuro en el cuerpo debida, por tanto, a la exposición del cuerpo al CO. Como la letalidad del CO se produce con una cantidad de carboxihemoglobina en sangre no menor del 45 – 50 %, se puede decir que contribuye como tóxico letal en la morbilidad en incendios por la inhalación conjunta de los dos gases. Sin embargo, no se detecta correlación entre el porcentaje de CO y la concentración de cianuro en sangre. De 53 casos estudiados de defunciones debidas al fuego, 39 casos tenían saturación de CO (69%) como dosis letal y todos los casos presentaban conjuntamente CO y cianuro.

Sólo en dos de los 39 casos (5%) tenían una saturación por debajo del 50% y, sin embargo, dosis letales de cianuro. En uno de ellos, la concentración de cianuro era de 90 $\mu\text{g/mL}$ y saturación de CO del 38% y en el otro, la concentración de cianuro era de 220 $\mu\text{g/mL}$ y una saturación del 44%. En diez casos, (26 %) tanto la saturación de CO como la concentración de cianuro estaba por debajo de los niveles letales por separado, lo que puede indicar una sinergia tóxica de los dos gases.

CONCLUSIONES

Aunque el cianuro es un veneno que posee una gran cantidad de técnicas de detección, en criminalística y en toxicología analítica debemos ser muy cautos por las desviaciones y modificaciones que pueden ocurrir tanto en el entorno como en el cadáver mismo, que pueden hacernos errar en la detección de las causas de la muerte llegando a conclusiones deformadas por la realidad y no por los hechos. En cualquier caso, debe ser un propósito a seguir ante homicidios y asesinatos por envenenamiento, adivinar el tóxico utilizado. Investigadores como el profesor Camps nos aporta que, una víctima que ha sucumbido bajo el cianuro inyectado, incluso si es sometido a una autopsia, puede pasar por muerte natural si no somos lo suficientemente cautos, como ocurrió en el caso de los hermanos [Ronnie y Reggie Kray](#) (Ballatyne, y col., 1972⁹⁰).



Maletín con una jeringa con cianuro disimulada para matar a un testigo
La Policía cree que fue encargada por los Gemelos Kray. Fuente: 20 Minutos.

Aunque puede ser algo fantasioso, hay que tener en cuenta los casos de ingestión o inhalación. Un forense experto no puede pasar por alto, la posibilidad de la presencia de cianuro en una muerte que se supone natural.

Otra importante conclusión es que existe una sinergia entre la morbilidad y letalidad de los dos gases presentes siempre en los incendios: CO y HCN, lo que habrá que tenerlo en cuenta en la investigación forense, analizando la presencia o ausencia de ambos en cada caso.

Podemos concluir también que, si pudiésemos controlar los materiales habituales en viviendas, podríamos incluso minimizar la generación de HCN utilizando materiales con bajo contenido en nitrógeno o mezclando materiales ignífugos que, además podría disminuir la generación de CO; es probable que disminuyera la mortalidad y morbilidad debido a este gas, aunque otros factores fuera imposible actuar de manera significativa (calor, eliminación CO, etc.). Todo ello combinados con adecuadas vías de escape, simulacros periódicos, educación sobre los peligros de generación, etc. podrían sumar un avance contra la alta mortalidad de los fuegos domésticos.

Por último, decir que es una sugerente contradicción, que una sustancia que ha contribuido a la aparición de la vida en etapas iniciales, pueda ahora quitarla en escalas más evolucionadas.

REFERENCIAS

¹ Wikipedia: Caldo Primigenio

² P. TURNER Professor of Clinical Pharmacology. St Bartholomew's Hospital Medical School

³ BBC.News “N: el portador de la vida y la muerte a escala épica”. El formidable poder del nitrógeno para dar y quitar la vida. Justin Rowlett. 16 de junio 2014.

⁴ Fuente Wikipedia: La pena de muerte.

⁵ Declaración pública del Mayor D.A. Turner de los Cuerpos Médicos del Ejército de Estados Unidos, www.crimenycriminologo.com/2012/01/la-camara-de-gas.html, el 2 de enero 2012

⁶ Francois Megendie. Anales de física y química, diciembre de 1817

⁷ Félix Félixovich Yusúpov (1887-1967). Uno de los aristócratas más encumbrados de la corte zarista y descendiente de reyes. Se sabe que un “romance” con final trágico fue la verdadera chispa que encendió la mecha del Octubre Rojo. Publicó su autobiografía en 1952 como, en sus palabras, “una historia de desenfreno y fasto oriental”. <https://www.revistavanitair.es/realeza/articulos/felix-yusupov-asesino-a-rasputin-revolucion-rusa-octubre-rojo/27082>

⁸ De Jonge A. (1982) *The Life and Times of Grigorii Rasputin*. London, Collins, p. 324

⁹ La KGB creó una pistola de cianuro para asesinar al ucraniano Lev Rebet en Munich en 1957.

Su asesino fue Bohdan Stashynsky, agente del KGB, que en 1961 se pasó a Alemania Occidental. La causa es que las autoridades soviéticas tomaron represalias contra Rebet por su protagonismo con los ucranianos en el exilio. http://www.teinteresa.es/mundo/Lev-Rebet-disidente-ucraniano-KGB_0_1361264202.html

¹⁰ Paul H. Dugard: The absorption of cyanide through human skin in vitro from solutions. “Clinical and experimental Toxicology of cyanides” Ed. Wright 1987. ISBN 0 7236 0839 3

¹¹ Owasoyo J. O. e Iramin C. A. (1980). Acetylcholinesterase activity in rats brain: Effect of acute cyanide intoxication. *Toxicol. Lett.* **6**, 1 – 3

¹² Clinical and practical toxicology of cyanides

¹³ Lendle L. (1964) Wirkungsbedingungen von Blausäure und Schwefelwasserstoff und Möglichkeiten der Vergiftungsbehandlung. *Jpn. J. Pharmacol.* **14**, 215 – 224

¹⁴ McNamara B. P. (1976) Estimation of the toxicity of hydrocyanic acid vapours in man. Edgewood Arsenal Technical Report Nº EB-TR-76023. Department of the Army

¹⁵ Himwich W. A. y Saunders J. P. (1948) Enzymatic conversion of cyanide to thiocyanate. *Am. J. Physiol.* **153**, 348 – 354

¹⁶ Brink N. G., Kuehl F. A. y Folkers K. (1950) Vitamin B₁₂: The Identification of Vitamin B₁₂ as a cyano-cobalt coordination complex. *Science* **112**, 354.

¹⁷ Boxer G. E. y Richards J. C. (1951) Chemical determination of vitamin B₁₂. IV. Assay of vitamin B₁₂ in multivitamin preparations and biological materials. *Arch. Biochem.* **30**, 392 – 401

¹⁸ Herbert V. (1975) Grugs effective in megaloblastic anemias. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Goodman L. S. and Gilman A. (eds.) New York, Mac Millan, p. 1332

¹⁹ Barr S. (1966) The microdetermination of cyanide. Its application of analysis of whole blood. *Analysts* **91**, 268 – 272.

²⁰ Vessey C. J., Cole P.V. y Simpson P. J. (1976) Cyanide and thiocyanate concentration following sodium nitroprusside infusion in man. *BR. J. Anaesth.* **48**, 651 – 660

²¹ Schultz V., Löffler A. y Gheorghiu Th. (1983) The absorption of hydrocyanic acid from linseed. *Leber Magen Darm* **13**, 10 – 14

²² Schultz V. (1984) Clinical Pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulfate and thiocyanate. *Clin. Pharmacokinet.* **9**, 239 – 251

²³ Vasey y Wilson J. (1978) Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 20 – 26

²⁴ McMillan D. E. y Svoboda A. C. (1982) The role of erythrocytes in cyanide detoxification. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **221**, 37 – 4

²⁵ Ballantyne B. (1974) The forensic diagnosis of acute cyanide poisoning. In: *Forensic Toxicology*, Ballantyne B. (ed.) Bristol, Wright, pp. 99 – 113

²⁶ Ballantyne B. y Bright J. E. (1978) Cytochrome oxidase activity in acute cyanide poisoning. *J. Anat.* **126**, 444.

²⁷ Ballantyne B. y Bright J. E. (1979) Comparison of kinetic and end-point microdensitometry for the direct quantitative histochemical assessment of cytochrome oxidase activity. *Histochem. J.* **11**, 173 – 18

²⁸ Gettler A. O. y St. George A. O. (1934) Cyanide poisoning. *Am. J. Clin. Pathol.* **4**, 429 - 437

²⁹ Daunerer M. (1979) Klinische Erfahrungen mit dem Antidot 4-DMAP einem Methämoglobinbildner zur Behandlung von Vergiftungen mit Blausäure und ihren Salzen, von Schwefelwasserstoff und von Stickstoffwasserstoffsäure und ihren Salzen. Dissertation for the appointment as Reade. University of Munich, FRG.

³⁰ Vogel S. N., Sultan T. R. y Ten Eyek R. P. (1981) Cyanide poisoning. *Clin. Toxicol.* **18**, 367 – 383

- ³¹ Mc Namara B. P. (1976) Estimates of the toxicity of hydrocyanic acid vapors in man. *Edgewood Arsenal Technical Report EB-TR-76023*, Aberdeen Proving GROUND, Maryland, USA
- ³² Carlson A. J. (1907) On the action of cyanides on the heart. *Am. J. Physiol.* **19**, 223 – 232
- ³³ Nahum L. H. y Hoff H. E. (1934) The effect of injection of monoiodoacetic acid and sodium cyanide on the mammalian heart. *Am. J. Physiol.* **110**, 56 – 60
- ³⁴ Moruzzi G. y Tanzi B. (1935) Monoiodoacetic acid and cyanide in the study of anaerobic and aerobic metabolism of the isolated heart of a mammal. *Ateneo Parmense* **7**, 1 -33
- ³⁵ Kohlhardt M. y Haap K. (1980) The influence of hypoxia and metabolic inhibitors on the excitation process in atrioventricular node. *Basic Res. Cardiol.* **75**, 712 – 727
- ³⁶ Mendlowitz M. y Schauer G. (1937) Paradoxical effect of intravenously injected sodium cyanide in small doses on heart rate and blood pressure in dogs. *Am. J. Physiol.* **119**, 749 – 754
- ³⁷ Carlsten A. y Poupa O. (1977) Effect of time on the response to cyanide anoxia of frog heart damaged by isoproterenol. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **41**, 18 – 24
- ³⁸ Lang K. (1933) Die Rhodanbildung im Tierkörper. *Biochem. Ztschr.* **259**, 243 – 256
- ³⁹ Shivelbein H., Baumeister R. y Vogel R. (1969) Comparative investigations on the activity of thiosulphate sulphur transferase. *Naturwissenschaften.* **56**, 603 – 607
- ⁴⁰ Polson C. J., Green M. A. y Lee M. R. (1983) *Clinical Toxicology*, tercera edición Londres, Pitman
- ⁴¹ Drasch G., von Meyer L., Kauert G. y Weger N. (1982) Ein Fall einer vaginalen CyanidBeibringung. *Arch. Kriminol.* **170**, 21 – 28
- ⁴² Thomson C. J. S. (1925) *Poison Mysteries in History, Romance and Crime*. Philadelphia Lippincott
- ⁴³ Fagyas M. (1971) *The Devil's Lieutenant*. Londres, World Books
- ⁴⁴ Polson C. J., Green M. A. y Lee M. R. (1983) *Clinical Toxicology*, tercera edición Londres, Pitman
- ⁴⁵ Curry A. (1976) *Poison Detection in Human Organs*. Springfield, Illinois, Thomas, p. 9
- ⁴⁶ Ansell M. y Lewis F.A.S. (1970) A review of cyanide concentrations found in humans organs. *J. Forens. Med.* **17**, 148 – 155.
- ⁴⁷ Ballantyne B. (1974) Forensic diagnosis of acute cyanide poisoning. In: *Forensic Toxicology*
- ⁴⁸ Anderson R. y Harland W. A. (1980) The analysis of volatiles in blood from fire fatalities. In: *Forensic Toxicology*, Oliver J. S. (ed.) Londres, Croom Helm, p. 289
- ⁴⁹ Ballantyne B., Bright, J, E. y Williams P. (1974) The post-mortem rate of transformation of cyanide. *Forens. Sci.* **3**, 71 – 76
- ⁵⁰ Curry A.S. (1976) *Poison Detection in Human Organs*, tercera edición, Springfield, Thomas, pp 97 – 98
- ⁵¹ Wooley W. D. (1973) Toxic products from plastic materials in fires. *Plastics and Polymers* **41**, 280 – 286
- ⁵² Wooley W. D. (1982) Smoke and toxic gas production from burning polymers. *J. Macromol. Sci. Chem.* **A17**, 1 – 33
- ⁵³ Bowes P. C. (1975) Casualties attributed to toxic gas and smoke at fires. A survey of statistics. *Fire Research Note Número 1025*. Fire Research Station, Borehamwood, UK
- ⁵⁴ Harland W. H. y Woolley W. D. (1979) Fire fatality study – University of Glasgow. *Building Research Establishment Information Paper Número 18/19*. Fire Research Station, Borehamwood, UK
- ⁵⁵ Hartzell G. E., Packham S. C. y Switzer W. G. (1983) Toxic products from fires. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* **44**, 248 – 255
- ⁵⁶ Einhorn I. N. (1975) Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of of polymeric materials. *Envirom. Health Perspect. Industr.* **11**, 163 – 189
- ⁵⁷ Silkcock A., Robinson D. y Savage N.P. (1978) Fires in dwellings-an investigation of actual fires. Part II. Hazards from ground-floor fires. Part III. Physiological effects of fire. *Buildings Research Establishment Current Paper 80/78*, dated December 1978. Building Research Establishment, Fire Research Station, Borehamwood, UK
- ⁵⁸ Coleman D. L. (1981) smoke inhalation injuries, *JAMA*, **246**, 1694 – 1696.
- ⁵⁹ Peters W. J. (1981) Inhalation injury caused by the products of combustion. *Can. Med. Assoc. J.* **125**, 249 – 252

- ⁶⁰ Wooley W. D. (1973) Toxic products from plastic materials in fires. *Plastics and Polymers* **41**, 280 – 286
- ⁶¹ Wooley W. D. (1982) Smoke and toxic gas production from burning polymers. *J. Macromol. Sci. Chem.* **A17**, 1 – 33
- ⁶² Bowes P. C. (1975) Casualties attributed to toxic gas and smoke at fires. A survey of statistic. *Fire Research Note* Número 1025. Fire Research Station, Borehamwood, UK
- ⁶³ Purser D. A. y Wooley W. D. (1983) Biological studies of combustión atmospheres. *J. Fire Sci.* **1**, 118 – 144
- ⁶⁴ Zykria B. A., Budd D. C., Floch H. F. y Ferrer J. M. (1975) What is clinical smoke poisoning? *Ann. Surg.* **181**, 151 – 156
- ⁶⁵ Silkcock A., Robinson D. y Savage N.P. (1978) Fires in dwellings-an investigation of actual fires. Part II. Hazards from ground-floor fires. Part III. Physiological effects of fire. *Buildings Research Establishment Current Paper 80/78*, dated December 1978. Building Research Establishment, Fire Research Station, Borehamwood, UK
- ⁶⁶ Birky M. M., Halpin B. M., Caplan Y. H., Fisher R. S., McAllister J. M. y Dixon A. M. (1979) Fire fatality study. *Fire and Materials* **3**, 211 – 217.
- ⁶⁷ Harland W. H. y Wooley W. D. (1979) Fire fatality study – University of Glasgow, *Building Research Establishment Information Paper* Número 18/79. Fire Research Station, Borehamwood, U K.
- ⁶⁸ Anderson R. A. y Harland W. A. (1982) Fire deaths in the Glasgow área: III The role of hydrogen cyanide. *Med. Sci. Law* **22**, 35 – 40
- ⁶⁹ Bowes P. C. (1975) Casualties attributed to toxic gas and smoke at fires. A survey of statistics. *Fire Research Note* Número 1025. Fire Research Station, Borehamwood, U K
- ⁷⁰ Kimmerle G. (1976) Toxicity of combustion products with particular reference to polyurethane. *Ann. Occup. Hyg.* **19**, 269 – 273
- ⁷¹ Symington I. S., Anderson R. A., Oliver J. S., Thomson I., Harland W. A., y Kerr W. J. (1978) Cyanide exposure in fires. *Lancet* **2**, 90 – 92
- ⁷² Caplan Y. H. (1982) Pathology and Pathophysiology of the systemic toxicants carbon monoxide and cyanide. In: *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*, Cowley R. A. y Trump B. F. (eds.) Baltimore, Williams and Wilkins, pp. 270 – 279
- ⁷³ Annotation (1984) Inhalation Injury: No mere puff of smoke. *Lancet* **2**, 849 – 850
- ⁷⁴ Einhorn I. N. (1975) Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of polymeric materials. *Environ. Health. Perspect.* **11**, 163 – 189
- ⁷⁵ Morikawa T. (1976) Acrolein, formaldehyde, and volatole fatty acids from smouldering combustion. *J. Combust. Toxicol.* **3**, 135 – 150
- ⁷⁶ Morikawa T. (1984) Toxic hazards of acrolein and carbon monoxide during combustion. *J. Fire Sci.* **2** 142 – 152
- ⁷⁷ Terryll J. B., Montgomery R. B. y Reinhardt C. F. (1978) Toxic gases from fires. *Science* **200**, 1343 – 1347
- ⁷⁸ Trunkey D. D. (1978) Inhalation injury. *Surg. Clin. N. Am.* **58**, 1133 – 1140
- ⁷⁹ Oliver S. A., Jaeger R. W. y De Castro F. J. (1980) Smoke inhalation: a poison center protocol for management. *Vet. Human Toxicol.* **22**, 84 – 86
- ⁸⁰ Ballantyne B. (1981) Inhalation hazards of fires. In: *Respiratory Protection: Principles and Applications*, Ballantyne B. y Schwabe P. H. (eds.) London Chapman & Hall, pp. 351 – 372
- ⁸¹ Anderson R. A. y Harland W. A. (1982) Fire deaths in the Glasgow área: III. The role of Hydrogen cyanide. *Med. Sci. Law* **22** 35 – 40
- ⁸² Cohen M. A. y Guzzardi L. J. (1983) Inhalation products of combustion. *Ann. Emerg. Med.* **12** 628 – 632
- ⁸³ Textile Research Institute (1983) *Report No. 14. Volatile products from pyrolysis of organic fibers - a review of the literature*. Dated May 1983. Regulatory Technical Information Center, Textile Research Institute, Princeton, New Jersey, USA
- ⁸⁴ Wooley W. D. (1982) Smoke and toxic gas production from burning polymers. *J. Macromol. Sci. Chem.* **A17**, 1 – 33
- ⁸⁵ Anderson R. A. y Harland W. A. (1982) Fire deaths in the Glasgow area: III. The role of Hydrogen cyanide, *Med. Sci. Law.* **22**, 35 – 40
- ⁸⁶ Bertol E., Mary F., Orzalesi G. y Volpato I. (1983) Combustion products from various kinds of fibers: Toxicologic hazards from smoke exposure. *Forens. Sci. Int.* **22**, 111 – 116

⁸⁷ Wetherell H. R. (1966) The occurrence of cyanide in the blood of fire victims. *J. Forens. Sci.* **11**, 167– 172

⁸⁸ Levine M. S. y Radford E. P. (1978) Occupational exposures to cyanide in Baltimore fire fighters. *J. Occup. Med.* **20**, 53 – 56

⁸⁹ Symington I. S., Anderson R. A., Oliver J. S., Thomson I., Harland W. A. y Kerr W. J. (1978) Cyanide exposure in fires. *Lancet* **2**, 90 – 92.

⁹⁰ Ballantyne B., Bright J., Swanston D. W. y Williams P. (1972) Toxicity and distribution of free cyanides given intramuscularly. *Med. sci. Law.* **12**, 209 – 219.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

- Farmacognosia. Kuklinski, C. ISBN-13: 9788428211918 ed. OMEG Abril / 2000 1ª Edición.

- Anales de la Facultad de Medicina. versión impresa ISSN 1025-5583. An. Fac. med. v.71 n.1 Lima ene./mar. 2010. Toxicidad del cianuro. Investigación bibliográfica de sus efectos en animales y en el hombre. Cyanide toxicity. Bibliography research of its effects in animals and man. Augusto V. Ramírez1,2. 1 Dirección Salud Ocupacional. Clínica Los Fresnos. Cajamarca, Perú. 2 American College of Occupational and Environmental Medicine.

- Historia del veneno. De la cicuta al polonio. Adela Muñoz Páez. Ed. Debate (Penguin Random House). 2012

- Manual de procedimientos analíticos toxicológicos para laboratorios de baja complejidad. Gabriela Fiorenza Biancucci, Diana González, Adriana Pérez, Adriana Ridolfi y Analía Strobl. Traducción de Basic Analytical Toxicology. R.J. Flanagan, R.A. Braithwaite, S.S. Brown, B. Widopp, y F.A. de Wolff. United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization.

- Clinical and experimental toxicology of cyanides. Editada por Bryan Ballantyne y Timothy C. Marris. Editorial Wright 1987.

- Farmacognosia Jean Bruneton. 2ª edición Ed. Acirbia, S.A. 2001.

- Determination of cyanide, in urine and gastric content, by electrospray ionization tandem mass spectrometry after direct flow injection of dicyanogold. Kayoko Minakataa, Hideki Nozawaa, Kunio Gonmoria, Masako Suzukib, Osamu Suzukia. *Analytica Chimica Acta* 651 (2009) 81–84.

- <http://www.crimenycriminologo.com/2012/01/la-camara-de-gas.html>

- Blog: “Crimen y Criminólogo” Publicado por M.J HERNANDEZ Y J.A.HERNANDEZ.

- <http://toxicocf.blogspot.com/2013/04/acido-cianhidrico-y-cianuros-un-poco-de.html>

- ATSDR en Español - Resumen de Salud Pública: Cianuro: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (dominio público).

- <https://www.revistavanityfair.es/realeza/articulos/felix-yusupov-asesino-a-rasputin-revolucion-rusa-octubre-rojo/27082>

- https://es.wikipedia.org/wiki/Pena_de_muerte#M%C3%A9todos_utilizados_en_la_actualidad

- https://www.ecured.cu/C%C3%A1mara_de_gas

- https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1mara_de_gas

- http://www.teinteresa.es/mundo/Lev-Rebet-disidente-ucraniano-KGB_0_1361264202.html

- https://www.abc.es/internacional/abci-pistola-cianuro-espray-mato-jong-sofisticados-asesinatos-veneno-201702261437_noticia.html

- https://es.wikipedia.org/wiki/F%C3%A9lix_Yus%C3%B3pov