

Sócrates y la cicuta

En el juicio a Sócrates desarrollado en Atenas en el año 399 a.C, los fiscales Anito, persona poderosa en representación de políticos y artesanos, el orador Licón y el poeta Melito, acusaron al filósofo de negar la existencia de los dioses de la ciudad, obrar contra sus leyes y subvertir a la juventud. La crítica a Sócrates iniciada un cuarto de siglo antes por Aristófanes con su comedia Las Nubes predispuso al pueblo en contra de Sócrates. A esto contribuyeron la adhesión y amistad de Sócrates con líderes políticos oligarcas e incluso traidores a Atenas como Alcibiades –a quien en una ocasión lo había salvado de la muerte– y su desinterés en la vida pública; de todas maneras en la guerra del Peloponeso había demostrado ser valiente hoplita en numerosas batallas entre Atenas y ciudades vecinas. La culpabilidad fue decidida por 280 votos contra 220 y Sócrates, condenado, planteó él mismo la pena con paradójica ironía. Consideró que dado que la ley ateniense disponía que fuera castigado, proponía que se lo recompensase y honrara públicamente. Los jueces, irritados, lo condenaron a muerte por 360 votos contra 140 votos que aceptaban la propuesta del acusado¹. Sócrates, que tenía 70 años, fue encarcelado y pocas semanas después debió beber una copa conteniendo cicuta, sustancia sinónimo de veneno, palabra incorporada definitivamente al lenguaje popular y cotidiano y denominación de una sociedad de los EE.UU. (hemlock es el nombre inglés de la cicuta) que promueve el suicidio asistido a enfermos terminales; sus fundamentos, directivos, cursos e información pueden ser obtenidos en Internet.

Nombrar a la cicuta nos devolverá la imagen de Sócrates y es el punto de partida de este editorial: ofrecer una explicación acerca de su muerte. La inducción al suicidio mediante la cicuta era un método común en la antigüedad, varios autores, Andócides, Diódorus y Lisias² la mencionan en sus obras; escasos nombres de las víctimas del veneno se han registrado aunque sabemos que centenares de ciudadanos fueron ejecutados de este modo durante el breve régimen de los Treinta Tiranos y durante el gobierno que lo derrocó. La cicuta tuvo otros usos. Fue empleada como solución final en épocas de hambruna y es así que Estrabón (63 a.C-21 d.C, citado en Diógenes Laercio) refiere que en la isla de Ceos o Zea (pertenecientes a las Cícladas) los hombres mayores de 60 años eran obligados a tomarla (por el bien común) en un sacrificio tendiente a que los alimentos fuesen suficientes para el resto de la población. En el siglo pasado fue empleada como antiespasmódica y sedante nervioso y por esto se aconsejaba su uso como antídoto para la estricnina. Aún ahora se usa en la medicina herbolaria aunque sólo adquirible "con receta médica o por prescripción médica o como veneno"³.

La cicuta es una planta silvestre de 1-2 metros de altura, *Conium maculatum* es su nombre científico. Pertenece a la familia de las Umbelíferas, especímenes cuyas flores, al nacer todas de la misma zona del tallo y elevarse a similar altura, toman la forma de un quitasol o sombrilla. De esto último el nombre de la familia, a la que pertenecen el hinojo, la zanahoria, el anís y el perejil; las hojas de este último parecidas a las de la cicuta. Se puede distinguir a la cicuta por el olor penetrante y fétido de las hojas, especialmente cuando son frotadas, semejante al de los ratones.

El principio activo de la cicuta es la conina, un alcaloide derivado de la piperidina con efectos neurotóxicos. En los animales, los signos clínicos de la intoxicación son debilidad muscular, incoordinación, temblor, agitación nerviosa y muerte por depresión respiratoria; constituye un problema sanitario en

medicina veterinaria por las deformaciones fetales y la disminución en la fertilidad que produce la ingesta⁴. En el ser humano produce además cuadros graves de rabdomiolisis y falla renal por necrosis tubular⁵.

Si bien los griegos conocían diversos venenos, la cicuta era el veneno oficial. El verdugo preparaba la poción, triturando la planta, cociéndola ligeramente y mezclándola con vino. Otra digresión. El veneno no siempre resultaba efectivo y en ocasiones los verdugos se quedaban cortos con las dosis preparadas. En la ejecución del general Foción, al término de la guerra entre Atenas y Macedonia en el 317 a.C. nos enteramos por Plutarco⁶ que el verdugo solicitó un pago extra para suministrarle la segunda dosis de cicuta, dinero que los amigos del condenado aportaron para apresurar el final. Séneca también apeló a la cicuta, sin éxito, para luego de sucesivos intentos de abrirse las venas y morir desangrado en una tina de baño⁷.

La descripción de los signos sensitivos y motores que la cicuta ocasionó a Sócrates la hallamos en la escena final del Fedón o Del Alma, libro de Platón que lleva como título el nombre de uno de los discípulos y amigo que asistió a Sócrates durante los cuarenta días de prisión en la cárcel de Atenas⁸. Platón redactó el Fedón 8 años después del juicio y en base a los testimonios de los discípulos y amigos que presenciaron la agonía del maestro ya que para ese entonces Platón se había refugiado en una ciudad vecina. Sobrio y digno, Sócrates por última vez interroga al verdugo sobre lo que debía hacer después de tomar el veneno. El verdugo le aconseja que una vez que hubiese bebido la cicuta caminase hasta sentir sus piernas pesadas y posteriormente acostarse. Sócrates solicita efectuar una libación en honor de los dioses, no es autorizado, pues para esto debía derramar una alícuota del veneno y bebe lo que se le ofrece. Tiempo después el verdugo le examina las piernas y, al apretarle fuertemente un pie, Sócrates le responde que ya no siente nada; el verdugo, una vez más, le advierte que la muerte llegará cuando el frío alcance el corazón. Paulatinamente el cuerpo de Sócrates se paraliza y se va poniendo frío; solicita que se sacrifique un gallo al dios Esculapio, ya que la muerte lo libraba del sufrimiento y fallece rodeado de familiares y amigos (surge ante nosotros el cuadro de David). Critón, uno de ellos, le cierra los ojos y la boca. Hasta aquí el Fedón.

Ahora sabemos que la conina es un agonista de los receptores nicotínicos, localizados en los ganglios del sistema nervioso autónomo, en la unión neuromuscular y en el sistema nervioso central^{9, 10}. La nicotina, otro alcaloide, los activa, no así la muscarina y de esto su nombre. La estructura de estos receptores ha sido esclarecida gracias a la presencia de enorme cantidad de ellos en tejidos de especies exóticas como las del pez eléctrico (*Torpedo marmorata*) por el descubrimiento en venenos de serpientes (cobratóxina y bungarotóxina) de sustancias que se unen en forma muy específica a estos receptores y por el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las diferentes subunidades de los receptores¹¹.

Los receptores están constituidos por cinco subunidades, dispuestas alrededor del canal iónico y con dos sitios de unión para el neurotransmisor natural, la acetilcolina (ACh) y otros agonistas. En la unión neuromuscular y en los ganglios autonómicos, los receptores nicotínicos al ser activados provocan la apertura del canal iónico permitiendo el pasaje de cationes, Na⁺ y K⁺ por su gradiente electroquímico. De este modo se despolariza la membrana postsináptica, posibilitándose la transmisión de la señal proveniente de la terminal nerviosa. El papel de estos receptores en el sistema nervioso central no es claro. El canal iónico es en este caso también permeable al calcio, ubicándose tanto en las membranas pre y postsinápticas, en el soma de las neuronas y en los axones, dato que sugiere un papel en la regulación de la secreción de otros neurotransmisores y en la transmisión de impulsos sensitivos¹². El hecho de que existan diversos tipos de receptores, producto de subunidades codificadas por varios genes, aumenta tanto la complejidad de su estudio como la dilucidación de sus funciones^{13, 14}.

El mecanismo de activación de los canales nos permitirá dar cuenta de algunos de los efectos de la cicuta. Dos estados del canal, abierto (O) y cerrado (C) representan los niveles de conductancia que podemos medir, un lenguaje binario del tipo *on* (abierto o activado)- *off* (cerrado) con un bit de información.

Ahora bien, en los receptores nicotínicos, la exposición prolongada a la Ach, inhibiendo su hidrólisis, por ejemplo, provoca la desensibilización de los receptores y en este caso deben transcurrir segundos o aún minutos luego de la eliminación de la Ach para que retornen a sus estados potencialmente excitables (cerrado-abierto). Esta es una forma de protección ante la estimulación excesiva de la terminal nerviosa. El estado desensibilizado es similar a la inactivación que observamos en los canales activados por voltaje, en los que la célula debe repolarizarse para que puedan ser nuevamente activados.

Recordemos que en condiciones fisiológicas la Ach liberada por la terminal nerviosa es hidrolizada por la acetilcolinesterasa, una enzima adosada a la membrana postsináptica. Su rápido tiempo de ciclado, aproximadamente 25 000 moléculas de Ach hidrolizadas en un segundo, permite la acción del neurotransmisor sólo por un milisegundo. De este modo la sinapsis puede transmitir la señal de potenciales de acción a alta frecuencia sin que se desensibilicen los receptores. Ahora podemos entender que una dosis grande de agonistas de los receptores nicotínicos que carecen de un sistema de hidrólisis local, como la cicuta de Sócrates, estimularán a los receptores y esto será seguido por una abolición de la respuesta. Si la desensibilización se produce en la unión neuromuscular tendremos parálisis de los músculos voluntarios, trastornos vegetativos por la falta de respuesta en los sistemas simpático y parasimpático si son afectados los ganglios correspondientes (como con la utilización de gangliopléjicos) y probables trastornos en la transmisión de los impulsos a nivel del sistema nervioso central. Vemos de esta manera que la descripción de la muerte de Sócrates es aproximada a lo que sabemos acerca de la cicuta.

La desensibilización sería la responsable de la acción paralizante de la nicotina y la lobelina y de los relajantes despolarizantes como la succinilcolina. Podría ser importante además en la tolerancia a la nicotina observada en los fumadores crónicos y en los síndromes miasténicos congénitos, en los que la perseverancia de la Ach sobre el receptor lleva fácilmente a la fatigabilidad de los músculos estimulados¹⁵.

La excusa de nuestro artículo fue el trágico proceso que condujo a la muerte de Sócrates. El filósofo no dejó ningún escrito –digamos que en nuestros días, estaría académicamente muerto– y sus pensamientos e ideas fueron elaboradas por sus discípulos. Su martirio y la relación simbiótica con el genio de Platón lo convirtieron en un santo secular y su muerte es una mancha en la reputación de Atenas, ni la primera ni la última, debemos decir. Tomamos otros ejemplos. La multa de 50 dracmas a Homero por considerarlo loco, la condena por herético a Anaxágoras en época de Pericles^{1, 7} y la exclusión de los escritos de Demócrito y Homero por Platón en su pensamiento de estado ideal propuesto en La República. Los atenienses se arrepintieron del juicio a Sócrates y los fiscales se convirtieron en chivos expiatorios. Anito murió en el exilio. De Licón nada se supo y Melito, quien había actuado en representación de los poetas, fue condenado por calumniador. En esa oportunidad los atenienses no apelaron a la cicuta sino a la lapidación del oscuro poeta.

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires

1. Laercio D. Vidas de los filósofos más ilustres. Libro 2. Buenos Aires, Espasa Calpe, 1949.
2. The Perseus Project, <http://www.perseus.tufts.edu>, Junio, 1998.
3. Wren RC. Nueva enciclopedia de Medicina Herbolaria y preparados botánicos. Traducción castellana de E. Möller de Potter's New Encyclopedia of Botanical Drugs (1989). México DF: Grijalbo; 1994. Tomo II, p 184.
4. James LF, Panter KE, Nielsen DB, Molyneux RJ. The effect of natural toxins on reproduction in livestock. *J Anim Sci* 1992; 70: 1573-9.
5. Rizzi D, Basile C, Di Maggio A, et al. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 939-43.
6. Plutarch's Lives. New York, Modern Library, s/f.
7. Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano. Barcelona, Montaner y Simón, 1912.

8. Platón. Apología de Sócrates, Critón, Fedón, Gorgias. Traducción castellana de T. Meabe, París, Casa Editorial Garnier Hnos, s/f.
9. Cooper JC, Gutbrod O, Witzemann V, Methfessel C. Pharmacology of the nicotinic acetylcholine receptor from fetal rat muscle expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1996; 309: 287-98.
10. Forsyth CS, Speth RC, Wecker L, Galey FD, Frank AA. Comparison of nicotinic receptor binding and biotransformation of coniine in the rat and chick. *Toxicol Lett* 1996; 89: 175-83.
11. Lindstrom J. Monoclonal antibodies to nicotinic acetylcholine receptors. *Neurotransmissions* 1996; 12: 1-4.
12. Puttfarcken PS, Manelli AM, Arneric SP, Donnelly-Roberts DL. Evidence for nicotinic receptor potentially modulating nociceptive transmission at the level of the primary sensory neuron: studies with F11 cells. *J Neurochem*. 1997; 69: 930-8.
13. Colquhoun IM, Patrick JW. Pharmacology of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 191-220.
14. Wonnacott S. Presynaptic Ach receptors. *Trends Neurosci* 1997; 20: 92-8.
15. Jones MV, Westbrook GL. The impact of receptor desensitization on fast synaptic transmission. *Trends Neurosci* 1996; 19: 96-101.

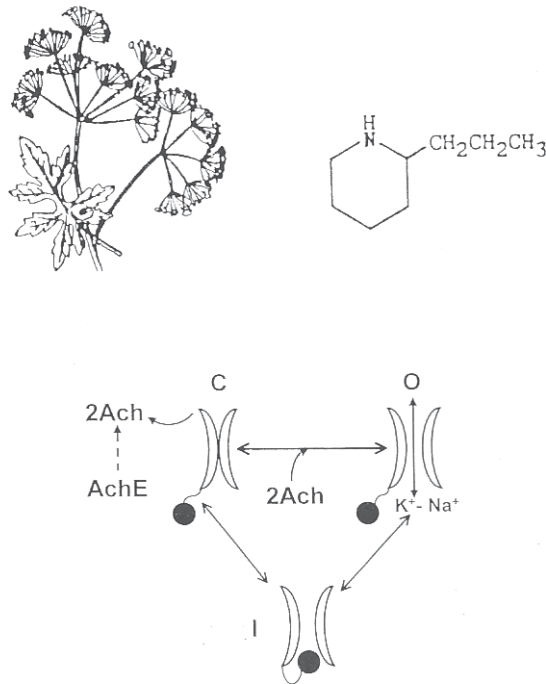


Fig. La cicuta, la estructura de la conina y un esquema simplificado de los tres estados del canal iónico asociado al receptor nicotínico. Al unirse con dos moléculas de acetilcolina (ACh) en el estado cerrado (C), el receptor se activa produciendo la apertura del canal (O) y el flujo de iones Na⁺ y K⁺ a través de la membrana antes de cerrarse. Curiosamente es en esta configuración que la ACh se disocia del receptor y su concentración en la hendidura sináptica decae rápidamente por la hidrólisis por la enzima acetilcolinesterasa (AChE). De esta manera el receptor no vuelve a ser activado por ACh remanente en la hendidura. Si la concentración de ACh permanece elevada o se emplean agonistas no hidrolizados, el canal se desensibiliza (I) al quedar bloqueado el poro por un segmento móvil del canal (círculo lleno). No es claro si este tercer estado cinético puede provenir del abierto o del cerrado o de ambos.