

EL CORNEZUELO DEL CENTENO (II): BRUJERÍA, MEDICINA Y CONTENIDO EN ALCALOIDES

por

CARLOS ILLANA-ESTEBAN

Dpto. Biología Vegetal, Facultad de Ciencias, Universidad de Alcalá
E-28871 Alcalá de Henares, Madrid
carlos.illana@uah.es

Summary. ILLANA ESTEBAN, C. (2009). The ergot of rye (II): witchcraft, medicine and alkaloid content. *Bol. Soc. Madrid* 33: 263-272

A review of the fungus *Claviceps purpurea*, known in Spain with the common name of “cornezuelo del centeno” is given. The history of how the ergotism could affect some cases of witchcraft is provided and the content of sclerotium alkaloids and their use in medicine is commented.

Key words: *Claviceps purpurea*, ergot, witchcraft, alkaloids.

Resumen. ILLANA ESTEBAN, C. (2009). El cornezuelo del centeno (II): Brujería, medicina y contenido en alcaloides. *Bol. Soc. Madrid* 33: 263-272

Se realiza una revisión del hongo *Claviceps purpurea*, conocido en España con el nombre vulgar de “cornezuelo del centeno”. Se hace una revisión histórica de cómo el ergotismo ha podido afectar a algunos casos de brujería y se analiza el contenido en alcaloides del esclerocio del hongo y su uso en medicina.

Palabras clave: *Claviceps purpurea*, cornezuelo del centeno, brujería, alcaloides.

INTRODUCCIÓN

En la primera parte de este artículo (ILLANA-ESTEBAN, 2008) se hacía una revisión del hongo *Claviceps purpurea*, conocido en España con el nombre vulgar de “cornezuelo del centeno”, comentando aspectos sobre su biología y nomenclatura y su papel en la historia como causante del ergotismo, enfermedad que se adquiría al ingerir harinas de centeno contaminadas con el esclerocio del hongo.

En esta segunda aportación vamos a considerar los aspectos que relacionan al cornezuelo

del centeno con actos de brujería, cuáles son los alcaloides presentes en el esclerocio, así como su empleo en medicina.

Dejaremos para una tercera y última entrega, cómo se ha manifestado el ergotismo en el arte (especialmente en la pintura) y hablaremos de los Misterios de Eleusis, que tuvieron lugar en la Grecia clásica y en los que parece que intervino algún hongo del género *Claviceps*.

ERGOTISMO CONVULSIVO Y BRUJERÍA

El ergotismo convulsivo provocado por la

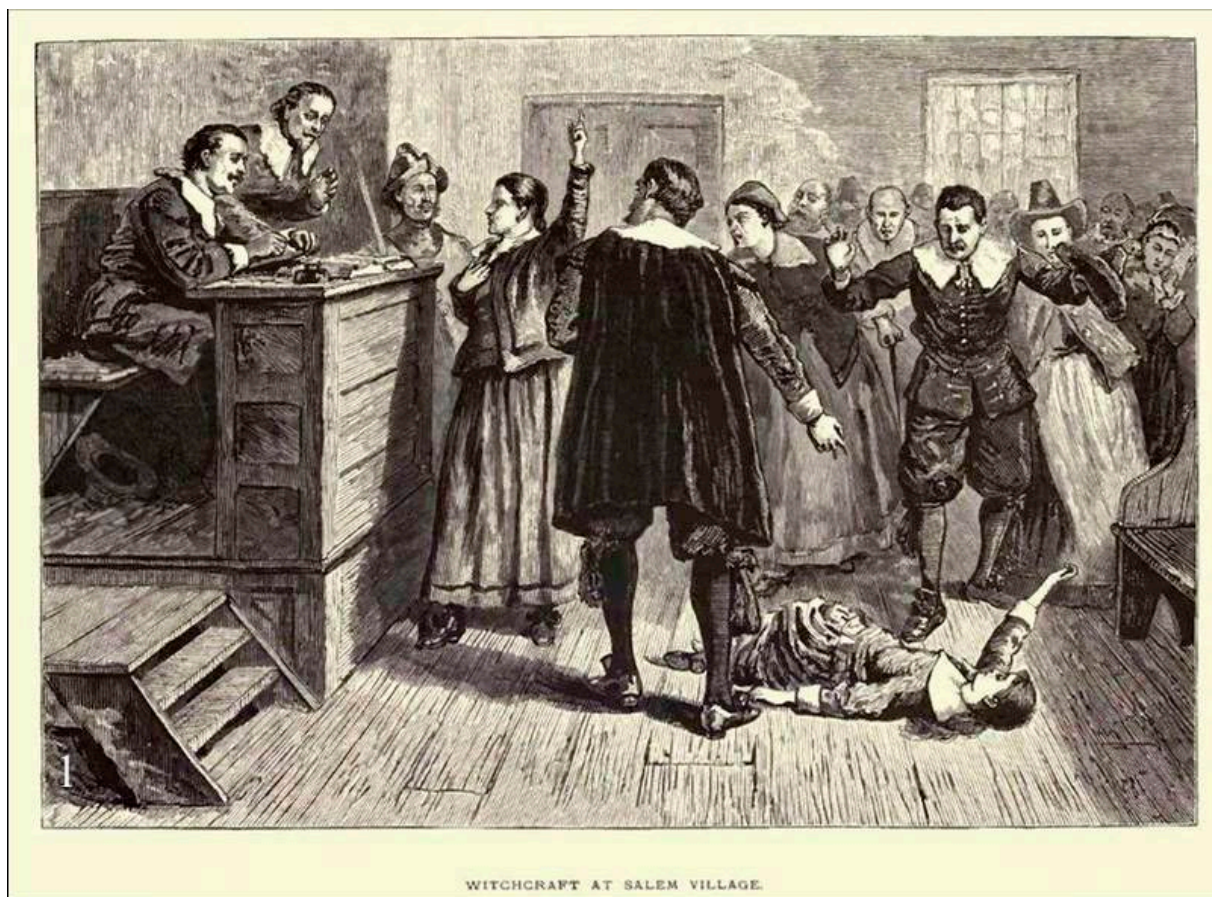


Fig. 1. Grabado titulado "Witchcraft at Salem Village" de la obra "Pioneers in the Settlement of America: From Florida 1510 to California in 1849" Vol. 1, William A. Crafts, Samuel Walker & C., 1876 (<http://www.archive.org>).

ingestión de esclerocios de *Claviceps purpurea* podría explicar muchos actos de brujería (MATOSSIAN, 1981, 1989). En 1589 los habitantes del distrito de Lorraine (Francia) sufrieron epidemias de ergotismo que coincidieron con persecuciones por brujería (CAPORAEL, 1976).

Entre 1601-1602 en la diócesis de Exeter (Gran Bretaña) se acusó de brujería a tres miembros de la familia Trevisard. En las declaraciones de uno de los testigos se puede leer, que las manos y los dedos de las manos y pies de Alice Trevisard "rotted and consumed away", lo que podríamos interpretar como una consecuencia del ergotismo (CAPORAEL, 1976; WOOLNER, 1990).

Los juicios más famosos de brujas asociados al consumo del cornezuelo del centeno, son los de Salem (actual estado de Massachussets, Estados

Unidos) (Fig. 1). En 1692 varias mujeres (sobre todo niñas adolescentes) y algunos hombres, fueron acusados de brujería. Sometidos a juicio y encontrados culpables, 18 personas fueron condenadas a la horca -recientemente SORIANO (2007) ha resumido todo lo acontecido-. La psicóloga Linda Caporael ha relacionado estos casos de brujería con el ergotismo convulsivo. El consumo de pan de centeno contaminado con cornezuelo podría haber producido trastornos psicológicos en las personas que lo hubieran comido y que habrían sido interpretados como actos demoníacos (CAPORAEL, 1976).

En el siglo XVII se celebraron en el condado de Finnmark (Noruega) juicios a 137 personas acusadas de brujería, de las cuales 92 fueron sentenciadas a muerte o murieron a consecuencia de las persecuciones. La documentación relativa a

los juicios que aún se conserva, ha sido revisada y hay evidencias de que los síntomas que provocan la intoxicación con el cornezuelo del centeno jugaron un papel importante para culpar a los implicados (ALM, 2003). En al menos 17 casos hay constancia de que los acusados pudieron ingerir alimentos elaborados con harinas contaminadas con esclerocios de *Claviceps purpurea*. En otros 8 casos la intoxicación se produjo por tomar cerveza, que podría haber sido elaborada con centeno contaminado (ALM, 2003). El que la ingestión de esclerocios fuera accidental o no, es imposible de saber, pero los síntomas del ergotismo convulsivo se interpretaron por parte de las autoridades como “posesiones del demonio”.

DUNCAN (1993) comenta que en Escocia no se ha encontrado documentación relativa a casos de ergotismo durante los siglos XVI y XVII, fechas en las que se produjeron las persecuciones a brujas, por tanto es muy improbable que las intoxicaciones por cornezuelo del centeno puedan explicar los actos de brujería en ese país. Sin embargo, BOYD (1995) han encontrado hallazgos arqueológicos que confirman el cultivo del centeno en Escocia, pero el ergot no aparece asociado a este cereal sino a la cebada o avena, por lo que no se puede descartar en Escocia la relación entre ergotismo y brujería, y por ello pudieron producirse intoxicaciones con ergot, aunque muy localizadas y con cereales distintos al resto de Europa.

Un clérigo de Saxony (Alemania) durante el siglo XVIII se cuestionó si el ergotismo convulsivo era una enfermedad o una posesión demoníaca (CAPORAEL, 1976).

Recientemente en algunos foros de Internet se ha propuesto una teoría que propone al envenenamiento por cornezuelo como la causa de que algunos individuos durante los siglos XVIII y XIX creyesen ser hombres-lobo..

ELCORNEZUELO EN LA ALQUIMIA

Jerónimo Cardán (1501-1576) fue un matemático, físico y médico italiano protegido de Catalina de Médici y también especialista de su época en magia y brujería. En una de sus obras recoge la receta de un ungüento mágico que

empieza así: “Tomad grano de cizaña...”. La cizaña (*Lolium temulentum*) es una gramínea, seguramente empleada por ser parasitada por alguna especie de *Claviceps* (GÓMEZ, 1999).

ESCOHOTADO (2002) recoge la composición de un brebaje por parte del alquimista italiano Giambattista della Porta (1538-1615), que combina extracto de belladona (2 gr.), ajo (5 gr.), extracto de beleño (5 gr.), haschisch (6 gr.), harina moteada de cereal (10 gr.) y opio (25 gr.). La harina moteada de cereal probablemente incluiría al cornezuelo del centeno.

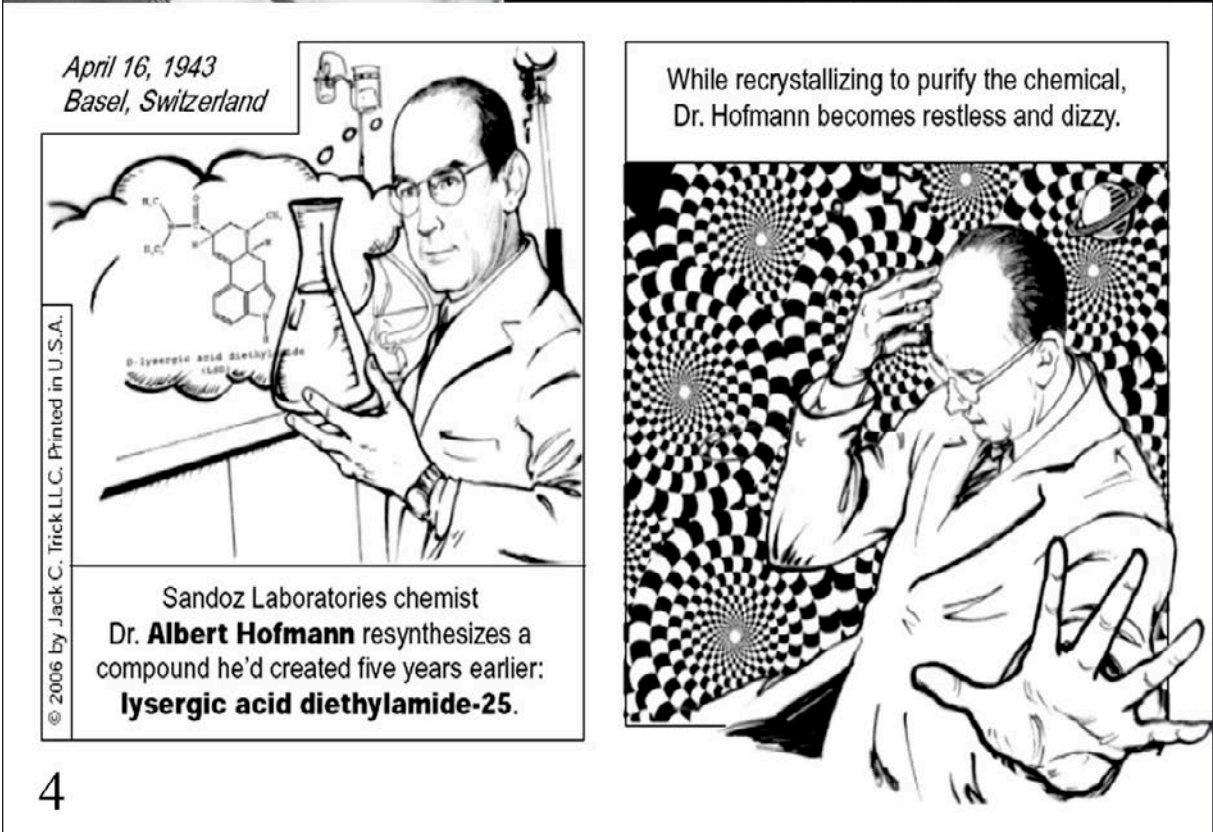
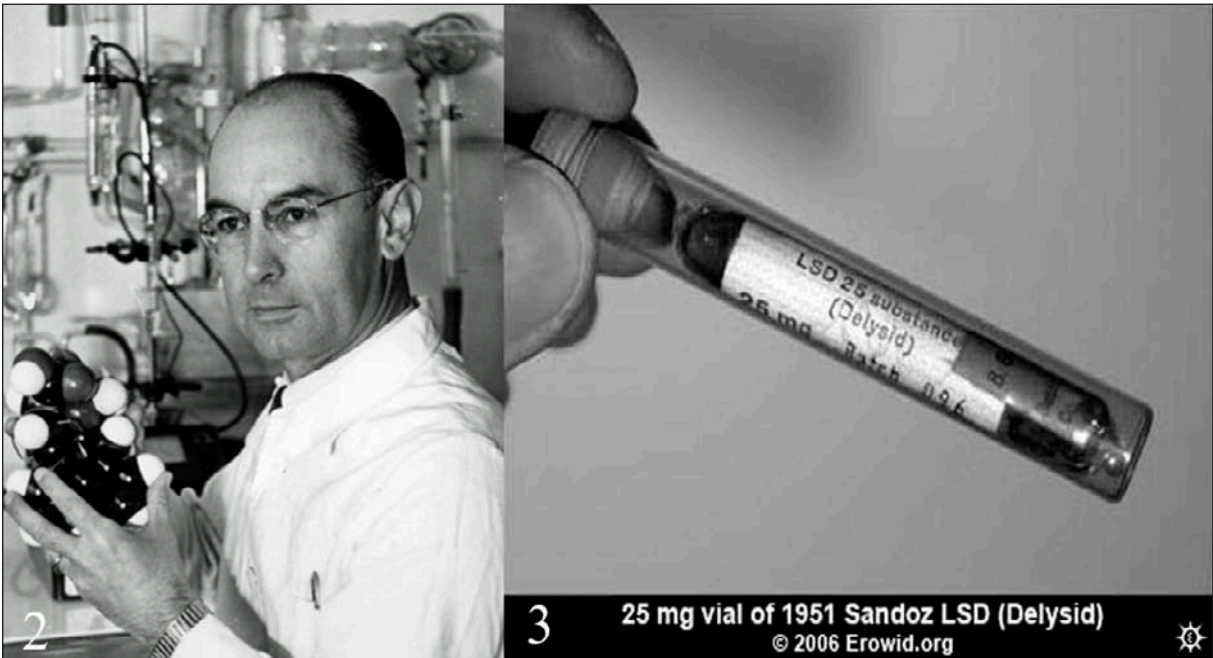
DESCUBRIMIENTO DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO

Se han aislado más de 50 alcaloides del cornezuelo del centeno, muchos farmacológicamente útiles, que son amidas derivadas del ácido lisérgico. El contenido en alcaloides del esclerocio es del 0,15-0,5 % (SAMUELSSON, 1999; SCHIFF, 2006).

En 1840, la Société Royale de Pharmacie de París propuso un premio para aquél que diera a conocer de manera satisfactoria el principio activo del cornezuelo (BONJEAN, 1846). Anteriormente en 1819, Pettenhofer creía que este principio activo sería la morfina y en 1832 Wiggers dijo que el cornezuelo tenía una sustancia particular llamada ergotina (BONJEAN, 1846).

Pero hasta comienzos del siglo XX no se empezó a conocer con exactitud la composición del ergot. Barger y Carr en 1906 aislaron un preparado de alcaloides al que llamaron ergotoxina y descubrieron su actividad adrenolítica, la denominaron así porque tenía muchos efectos tóxicos. Stoll en 1918 aisló la ergotamina, el primer alcaloide obtenido a partir del cornezuelo del centeno en forma químicamente pura (HOFMANN, 1991; OTT, 2000).

En la década de los años treinta, laboratorios ingleses y americanos empezaron a investigar la estructura química de los alcaloides del cornezuelo. Jacobs y Craig del Rockefeller Institute de Nueva York aislaron y caracterizaron el ácido lisérgico, el componente común a todos los alcaloides. En 1935 tuvo lugar el aislamiento por cuatro laboratorios diferentes de una sustancia oxitóxica:



Figs. 2-4. Fig. 2. Albert Hofmann en los laboratorios Sandoz (<http://www.abc.net.au>). Fig. 3. Vial de Delysid de 1951 (<http://www.erowid.org>). Fig. 4. Tira cómica en honor a Albert Hofmann el día de su 100 cumpleaños, en la que se recrea el descubrimiento de los efectos del LSD (<http://www.erowid.org>).

la ergobasina (sinónimos: ergometrina, ergonovina) (HOFMANN, 1972, 1991; OTT, 2000).

En 1938 el químico Albert Hofmann de los Laboratorios Sandoz de Basilea (Suiza), logró la síntesis de la ergobasina combinando ácido lisérgico con propanolamina (HOFMANN, 1991). Al mejorar químicamente la ergobasina, consiguió una sustancia más activa, que se comercializó con el nombre de Methergin, que se sigue usando en obstetricia (HOFMANN, 1991; OTT, 2000). Utilizando la misma técnica empleada para sintetizar la ergobasina, Hofmann continuó con la síntesis de derivados del ácido lisérgico (Fig. 2). El compuesto número 25 de la serie fue la dietilamida del ácido lisérgico, al que se asignó el nombre de LSD-25. Durante la misma serie de experimentos en los que sintetizó el LSD-25 obtuvo otro compuesto: la amida del ácido lisérgico o ergina (OTT, 2000).

Cinco años después Hofmann al intentar purificar la ergotoxina, comprobó que estaba compuesta por tres alcaloides: ergocristina, ergocornina y ergocriptina (HOFMANN, 1991). Con estos tres alcaloides hidrogenados se desarrolló la Hidergina, un medicamento para mejorar la irrigación periférica del cerebro y el Dihydergot, que tiene dihidroergotamina y que se emplea como estabilizador de la circulación y la presión sanguínea (HOFMANN, 1991).

EFFECTOS ENTEÓGENOS DEL LSD-25

En 1943 Hofmann repitió la síntesis del LSD-25 y descubrió accidentalmente sus propiedades enteógenas, como cuenta el propio Albert Hofmann en su libro sobre el descubrimiento del LSD (HOFMANN, 1991): “El viernes pasado, 16 de abril de 1943, tuve que interrumpir a media tarde mi trabajo en el laboratorio y marcharme a casa, pues me asaltó una extraña intranquilidad acompañada de una ligera sensación de mareo. En casa me acosté y caí en un estado de embriaguez no desagradable, que se caracterizó por una fantasía sumamente animada. En un estado de semipenumbra y con los ojos cerrados (la luz del día me resultaba desagradablemente chillona) me penetraban sin cesar unas imágenes fantásticas de una plasti-



Fig. 5. Envase de cartón con dos ampollas inyectables de vidrio con 0,25 mgr de ergometrina, preparado por los laboratorios Zeltia (Vigo). Su precio era de 27 pesetas (Museo de la Farmacia Catalana, <http://www.ub.edu/crai/pharmakoteka>).

cidad extraordinaria y con un juego de colores intenso, caleidoscópico. Unas dos horas después este estado desapareció” (Fig. 4).

La manera en que aparecieron estas manifestaciones sugirió a Hofmann, que quizá había tocado con la yema de los dedos la solución de tartrato de dietilamida del ácido D-lisérgico (una sal del LSD) y ésta había sido reabsorbida por la piel, tratándose de una sustancia muy activa. Decidido a comprobar su hipótesis el lunes siguiente, el 19 de abril, realizó autoensayos con cantidades muy pequeñas de LSD y a los 40 minutos pudo sentir “un ligero mareo, excitación... distorsiones visuales, ganas de reír...”, demostrando que el LSD-25 era una sustancia psicoactiva. Experimentos posteriores mostraron que Hofmann había tomado inadvertidamente de 5-10 veces la dosis mínima del compuesto (HOFMANN, 1991; OTT, 2000).

En los años 50 Sandoz empezó a distribuir de modo experimental al cuerpo médico el LSD, cuyo nombre comercial fue Delysid, para su uso en psiquiatría clínica y en la investigación del cerebro (HOFMANN, 1991; OTT, 2000) (Fig. 3). A finales de los 60 al extenderse su empleo como estupefaciente, Sandoz congeló su entrega como producto farmacéutico y la sustancia se ilegalizó. El LSD también fue usado por la CIA en el interrogatorio de sospechosos comunistas (HOFMANN, 1972, 1991).

OBTENCIÓN DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO

Junto a trazas de clavinas se distinguen dos grupos principales de alcaloides en el esclerocio de *Claviceps purpurea* (BRUNETON, 2001; MARYADELE, 2006):

1. Amidas simples del ácido lisérgico. Representan el 20% del contenido total en alcaloides. El alcaloide mayoritario es la ergometrina (= ergobasina, ergonovina). También tiene pequeñas cantidades de ergina (BRUNETON, 2001).

2. Ergopeptinas. Insolubles en agua, constituyen el 80% restante. Los principales son la ergotamina y la ergotoxina (mezcla de ergocristina, ergocornina y ergocriptina) (BRUNETON, 2001).

El cornezuelo del centeno se ha empleado desde hace mucho tiempo para extraer sus alcaloides con fines médicos. De modo natural, el ergot se ha obtenido de España y Portugal, pero no en cantidad suficiente como para satisfacer la demanda (SAMUELSSON, 1999). FONT-QUER (1961) ya dijo que “en Europa, la mayor parte del cornezuelo destinado a la industria farmacéutica procede del noroeste de la Península Ibérica y del sur de Rusia”. Hasta 1935 el cornezuelo se vendió libremente en Galicia (OTERO, 2001) aunque actualmente se encuentra prohibida su venta (ver BOE 6 de febrero de 2004).

Antes de la última gran guerra, en Alemania se consumían anualmente 40 Tm de cornezuelo, de las cuales sólo una procedía de aquel país. En España en 1939 se fundó la empresa farmacéutica Zeltia, destacando rápidamente como la primera productora nacional de alcaloides del cornezuelo del centeno (<http://www.zeltia.com>) (Fig. 5). Encontrar cornezuelo en el campo depende de las condiciones donde se críe el centeno. En nuestro país es abundante en Galicia, comarcas próximas a Asturias y norte de Portugal, también en Cataluña y Aragón (OTERO, 2001).

La demanda de alcaloides por parte de las compañías farmacéuticas se ha cubierto obteniéndolos con dos métodos distintos:

1. Infestación artificial del centeno con cepas de *Claviceps* seleccionadas por su virulencia y productividad de alcaloides (cultivo parasítico). Este método comienza cultivando al hongo en medio líquido y se le induce para que forme conidiosporas. Las esporas obtenidas son suspendidas en agua (3.000-5.000 esporas por mm³) y usadas para infestar un híbrido de trigo y centeno, el tritical (x *Triticosecale* sp.). Seis o siete semanas después puede comenzar la recolección de los esclerocios, que puede alcanzar hasta 300 Kg./ha (BRUNETON, 2001). Este método ha sido el empleado hasta el final de la década de los 70, abandonándose por resultar antieconómico (MUKHERJEE & MENGE, 2000).

2. Fermentación industrial (cultivo saprofítico). El rendimiento es superior al método anterior. Consiste en la producción a gran escala de cultivos en medio artificial líquido de cepas seleccionadas de distintas especies de *Claviceps*, con los que se obtienen alcaloides en menos de 10 días, que son empleados directamente o tras sufrir transformaciones químicas (BRUNETON, 2001; KUKLINSKI, 2003). La primera especie de *Claviceps* que se cultivó de manera controlada fue *Claviceps paspali*, una especie parásita de *Paspalum distichum* (SAMUELSSON, 1999). También son cultivadas *C. nigricans* y *C. microcephala* (KUKLINSKI, 2003) y *C. purpurea* (SAMUELSSON, 1999).

La producción mundial anual de alcaloides del ergot ha sido estimada en 5.000-8.000 Kg. de alcaloides peptídicos y de 10.000-15.000 Kg. de ácido lisérgico (se emplea para fabricar derivados semisintéticos). La mayor parte de la producción se obtiene a través de fermentaciones en tanques, en un proceso similar al de la producción de los antibióticos, mientras que el resto se obtiene del cultivo en el campo del híbrido de trigo y centeno (SAMUELSSON, 1999; SCHIFF, 2006).

El ergot actualmente se obtiene de la República Checa, Hungría, Alemania y Suiza (SAMUELSSON, 1999). La farmacéutica Sandoz dominó el mercado mundial de alcaloides del ergot hasta que en 1950 surgieron competidores (SCHIFF, 2006). Además de Novartis (sucesor de Sandoz) existen más compañías que actualmente pro-

ducen alcaloides procedentes del cornezuelo, como Boehringer Ingelheim (Alemania), Galena (República Checa), Gedeon Richter (Hungria), Lek (Eslovenia) y Poli (Italia) (CVAK, 1999).

Mayor información sobre el mercado de los alcaloides del cornezuelo del centeno a nivel mundial se puede conseguir en el informe editado por Icon Group International “*The world market for rye alkaloids, their derivatives and salts thereof: a 2007 global trade perspective*”.

LOS ALCALOIDES DEL ERGOT EN OTRAS ESPECIES

Otras especies de *Claviceps* con alcaloides son: *C. fusiformis* encontrado en África Central sobre mijo perla (*Pennisetum typhoides*) que contiene los alcaloides agroclavina, elimoclavina y chanoclavina; *C. gigantea* que crece en México sobre maíz y tiene festuclavina, piroclavina, dihidroelimoclavina y chanoclavina y *C. paspali* que está distribuido por todo el mundo, sobre herbáceas del género *Paspalum* y contiene ácido lisérgico y amida del ácido lisérgico (AARONSON, 1989).

En India la especie *Claviceps paspali* infecta a algunas especies de *Paspalum* como *P. dilatatum* y *P. scrobiculatum*. Pese a que las semillas de *P. scrobiculatum* son comestibles, en algunas ocasiones su consumo ha provocado intoxicaciones, probablemente al ingerirse junto a esclerocios de *C. paspali*. *P. scrobiculatum* ha sido empleado popularmente en India para aliviar los dolores del reuma y del parto (AARONSON, 1988, 1989). El alcaloide cafeína se ha encontrado en *Claviceps sorghi* (BOGO & al., 2003).

La capacidad de sintetizar alcaloides no está restringida a hongos del género *Claviceps*. Algunos hongos clavicipitáceos endófitos de los géneros *Epichloë* y *Balansia* tienen alcaloides como los del cornezuelo (KELLER & TUDZYNSKI, 2002). Especies de los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* también pueden producir alcaloides (KELLER & TUDZYNSKI, 2002). Hace algunos años se encontraron alcaloides del cornezuelo en *Aspergillus fumigatus* Fresen. (NARAYAN & KOTESWARA, 1982), cuya producción parece estar asociada a la formación de conidios

(COYLE & al., 2007).

Los alcaloides del ergot también están presentes en algunas plantas de la familia *Convolvulaceae*, como *Rivea corymbosa* e *Ipomoea violacea*. Ambas plantas fueron usadas por los aztecas y son conocidas por los nombres vulgares de “ololiuqui” y “gloria de la mañana”. De nuevo Albert Hofmann en 1960 logró aislar e identificar los principios activos, usando semillas de ambas especies. El componente principal resultó ser la ergina. Posteriormente, la presencia de alcaloides del ergot en otras plantas fue confirmado, al descubrirse que también formaban parte de la composición de plantas de otras especies de los géneros *Argyreaia* y *Convolvulus* (HOFMANN, 1972; ALBERT-PULEO, 1979; SAMUELSSON 1999; OTT, 2000).

USO DEL CORNEZUELO EN MEDICINA

El cornezuelo del centeno ha sido un hongo ignorado por los farmacólogos de la Antigüedad clásica, si bien sus propiedades oxitócicas y abortivas eran conocidas en tiempos remotos en Oriente (FONT-QUER, 1961). El chino Chou King (1000 a. C.) menciona el uso del esclerocio de *Claviceps purpurea* en obstetricia, que era conocido con el nombre de *mei-meh* (AARONSON, 1989).

Camerarius comentó sus propiedades en obstetricia y que ya era usado en 1686 en algunos cantones de Alemania para acelerar el parto (DE COSTA, 2002). El polvo gris que algunas viejas parteras llevaban siempre con ellas en un frasco, no era otra cosa que cornezuelo del centeno molido (BONJEAN, 1846).

La primera referencia del uso del ergot para estimular las contracciones uterinas fue hecha por Adam Lonitzer en 1582 en Alemania, el cual recomendó el uso de tres esclerocios de ergot en el parto (SCHULTES & HOFMANN, 2000). F. Paulizky en 1787 introdujo la frase “pulvis ad partum” (polvo para ayudar a nacer) (van DONGEN & de GROOT, 1995).

John Stearns en 1808 en el Medical Repository of New York fue el primero en mencionar de manera clara el uso de la ergotamina para acelerar el parto y además controlar las hemorragias post-



Fig. 6. Envases de productos farmacéuticos actuales elaborados a partir de alcaloides del ergot.

TABLA 1

Ergotamina	Antimigrañoso, uterotónico, vasoconstrictor
Dihidroergotamina	Reduce la presión arterial
Ergometrina	Uterotónico
Dihidroergopeptina	Vasodilatador
Dihidro- α -ergocriptina	Anti Parkinson, anti hiperprolactinémico
Bromocriptina	Anti Parkinson, anti hiperprolactinémico
Cabergolina	Anti Parkinson, anti hiperprolactinémico
Nicergolina	Reduce la presión arterial, vasodilatador, anti Parkinson, anti Alzheimer
Lisurida	Anti Parkinson, anti hiperprolactinémico, antimigrañoso
Tergurida	Anti Parkinson, antihiperprolactinémico
Pergolida	Anti Parkinson, antihiperprolactinémico

Tabla 1. Componentes de *Claviceps purpurea* comercialmente importantes y sus aplicaciones terapéuticas (tomado de KELLER & TUDZYNSKI, 2002 y modificado según WINBLAD & al., 2008)

partum por su acción vasoconstrictora (HANSEN & *al.*, 2000). Las contracciones uterinas prolongadas al tomar el cornezuelo pueden provocar abortos, por lo que David Hosack –un médico americano del siglo XVIII- lo denominó “pulvis ad mortem” (van DONGEN & de GROOT, 1995). El ergot fue introducido en la primera edición de la United States Pharmacopea en 1820 y en la Pharmacopeia of the Royal College of Physicians of London en 1836 (AINSWORTH, 1976).

Desde 1926 la ergotamina se usa para el tratamiento de las migrañas. También se emplea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en los casos de insuficiencia cerebrovascular (BENNETT & KLICH, 2003). La mayoría de las formulaciones con ergotamina están acompañadas de otros componentes como la cafeína (HANSEN & *al.*, 2000). Se conocen casos de ergotismo por el consumo de algunos fármacos con tartrato de ergotamina usados en las migrañas como el Cafergot®, Hemicraneal® o Igril® (DILMÉ-MUÑOZ & AL, 2003). La nicergolina un alcaloide proveniente del ergot ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (WINBLAD & *al.*, 2008)(Fig. 6).

La acción farmacológica de los alcaloides es compleja, su analogía estructural con compuestos como la noradrenalina, dopamina y serotonina, explica su afinidad por los correspondientes receptores y su capacidad para incrementar o disminuir la actividad de otros compuestos (BRUNETON, 2001). Los alcaloides comercialmente más importantes así como sus aplicaciones terapéuticas se recogen en la tabla 1.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Servicio de Acceso al Documento de la Universidad de Alcalá la localización de alguna de las fuentes bibliográficas consultadas. Al Museu de la Farmàcia Catalana (Pharmakoteka) por permitirme utilizar la fotografía relativa a anti-gueros envases de la empresa Zeltia.

BIBLIOGRAFÍA

- AARONSON, S. (1988). *Paspalum* spp. and *Claviceps paspali* in ancient and modern India. *J. Ethnopharmacol.* 24: 345-348.
- AARONSON, S. (1989). Fungal parasites of grasses and cereals: their rôle as food or medicine, now and in the past. *Antiquity* 63: 247-257.
- AINSWORTH, G.C. (1976). *Introduction to the History of Mycology*. Cambridge University Press. 359 pág.
- ALM, T. (2003). The witch trials of Finnmark, Northern Norway, during the 17th century: evidence for ergotism as a contribution factor. *Econ. Bot.* 57: 403-416.
- BENNETT, J.W. & KLICH, M. (2003). Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 16: 497-516.
- BOGO, A., P.G. MANTLE, M.I.C. BOFF & V.T. AMARANTE (2003). Production of caffeine alkaloid by *Claviceps sorghi*. *Fitopatol. Brasil.* 28: 446-448.
- BONJEAN, M.J. (1846). Traité théorique et pratique de l'ergot de seigle. *Mém. Soc. Roy. Acad. Savoie* 12: 1-301.
- BOYD, W.E. (1995). Four and twenty blackbirds... more on ergotism, rye and witchcraft in Scotland. *Area* 27: 77-78.
- BRUNETON, J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales*. Ed. Acribia, Zaragoza. 1099 pág.
- CAPORAEL, L. (1976). Ergotism: the Satan Loss Loosed in Salem? *Science* 192: 21-26.
- COYLE, C.M., S.C. KENALEY, W.R. RITTENOUR & D.G. PANACCIONE (2007). Association of ergot alkaloids with conidiation in *Aspergillus fumigatus*. *Mycologia* 99: 804-811.
- CVAK, L. (1999). Industrial production of ergot alkaloids. (In KŘEN V. & L. CVAK, eds. *Ergot, the Genus Claviceps. Medicinal and aromatic plants*, vol. 6: 373-409). The Netherlands: Harwood Academic Publishers.
- DE COSTA, C. (2002). St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. *The Lancet* 359: 1768-1770.
- DILMÉ-MUÑOZ, J.F., J. BARREIRO-VEIGUELA, M. YESTE-CAMPOS, J.R. ESCUDERO-RODRÍGUEZ, S. LLAGOSTERA-PUJOL, J.M. MESTRES-SALES & E. VIVER-MANRESA (2003). Ergotismo: revisión de la

- bibliografía y presentación de casos. *Angiología* 55: 311-321.
- van DONGEN, P.W.J. & A.N.J.A. de GROOT (1995). History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 60: 109-116.
- DUNCAN, K. (1993). Was ergotism responsible for the Scottish witch-hunts? *Area* 25: 30-36.
- ESCOHOTADO, A. (2002). *Historia General de las drogas*. 5ª edición. Espasa forum. 1542 págs.
- FONT-QUER, P. (1961, edición de 2000). *Plantas Medicinales*. El Dioscórides renovado. Ed. Península. 1033 págs.
- GÓMEZ, J.R. (1999). *Las plantas en la brujería medieval (Propiedades y creencias)*. Celeste ediciones. Colección Divulgadores Científicos Españoles, Madrid. 152 págs.
- HANSEN, P.T., P.R. SAXENA, C. DAHLÖF, M. LAINEZ, P. HENRY, H.C. DIENER, J. SCHOENEN, M.D. FERRARI & P.J. GOADSBY (2000). Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and european consensus. *Brain* 123: 9-18.
- HOFMANN, A. (1972). Ergot –a rich source of pharmacologically active substances. (In SWAIN, T. *Plantas in the developments of modern medicine* 235-260). Harvard University Press, Cambridge.
- HOFMANN, A. (1991). *LSD. Como descubrí el ácido y que pasó después en el mundo*. Ed. Gedisa, Barcelona. 227 págs.
- ILLANA-ESTEBAN, C. (2008). El cornezuelo del centeno (I): biología, historia y ergotismo. *Bol. Soc. Micol. Madrid* 32: 293-306.
- KELLER, U. & P. TUDZYNSKI (2002). Ergot alkaloids. (In OSIEWACZ, H.D. ed. *The Mycota. A comprehensive treatise on fungi as experimental systems for basic and applied research. X. Industrial applications* 157-181). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- KUKLINSKI, C. (2003). *Farmacognosia*. Ed. Omega, 1ª reimpresión. 515 págs.
- MARYADELE, J.O. (ed.)(2006). *The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. 14th edition. Merck & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
- MATOSSIAN, M.K. (1981). Mold poisoning: an unrecognized english health problem, 1550-1800. *Med. Hist.* 25: 73-84.
- MATOSSIAN, M.K. (1989). *Poisons of the past. Molds, epidemics and history*. Yale University Press. 190 págs.
- MUKHERJEE, J. & M. MENGE (2000). Progress and prospects of ergot alkaloid research. *Advances Biochem. Engin./Biotechnol.* 68: 1-20.
- NARAYAN, V. & K. KOTESWARA (1982). Production of ergot alkaloids by *Aspergillus fumigatus* (Fresenius). *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 14: 55-58.
- OTERO, L. (2001). *Las plantas alucinógenas*. Ed. Paidotribo. 224 págs.
- OTT, J. (2000). *Pharmacotheon. Drogas enteógenicas, sus fuentes vegetales y su historia*. Colección Cogniciones, La liebre de marzo. Barcelona, 625 págs.
- SAMUELSSON, G. (1999). *Drugs of Natural Origin. A textbook of Pharmacognosy*. 4th revised edition. Apotekarsocieteten. 551 págs.
- SCHIFF, P.L. (2006). Ergot and its alkaloids. *Amer. J. Pharm. Educ.* 70: article 98.
- SCHULTES, R.E. & A. HOFMANN (2000). *Plantas de los Dioses*. Fondo de Cultura Económica, México. 208 págs.
- WINBLAD, B., M. FIORAVANTI, T. DOLEZAL, I. LOGINA, I.G. MILANOV, D.C. POPESCU & A. SOLOMON (2008). Therapeutic use of nicergolina. *Clin. Drug. Investig.* 28: 533-552.
- SORIANO, J.M. (2007). *Micotoxinas en alimentos*. Ediciones Díaz de Santos. 424 pág.
- WOOLNER, D. (1990). Witchcraft in the Diocese of Exeter: Dartmouth, 1601-1602. *Dev. & Cor. N. & Q.* , 36: 230-238 (<http://www.dartmouth-history.org.uk>).