

HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS

Alfredo Jácome Roca

2008

Segunda Edición

Sobre el Autor

ALFREDO JACOME ROCA es médico de la Universidad Javeriana de Bogotá, Colombia e Internista-Endocrinólogo de las universidades de Tulane y Hahnemann en los Estados Unidos. Fue profesor de estas materias en la Javeriana y también director médico de Laboratorios Wyeth por cerca de tres décadas. Autor de más de un centenar de artículos científicos, ha escrito varios libros de su especialidad en endocrinología, así como otros relacionados con historia de la medicina. Es Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina, del Colegio Americano de Médicos, de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina y Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Su interés por la terapéutica con drogas es el resultado de su ejercicio clínico y de su vinculación a la investigación farmacéutica. La obra “Historia de los Medicamentos” espera cumplir una función didáctica entre profesionales y estudiantes de farmacia o de carreras de la salud y también entre personas de la industria. Actualmente dicta algunas clases sobre este tema para alumnos de medicina de la Universidad de la Sabana.

DEDICATORIA

A Myriam, Alfredo Luis, Valeria, Daniel; al recuerdo de mis padres.

-----@-----

Contenido

Prólogo a la Primera Edición
Introducción

I) La Edad Antigua

1. Los orígenes
2. El papiro de Ebers
3. Shen-Nung, el sanador divino
4. El Ayur-veda
5. El Padre de la Medicina
6. Atenas, Aristóteles, Alejandría
7. Los botánicos de la era greco-romana
8. Los enciclopedistas romanos
9. El Rey de los antídotos
10. Un griego fue el mejor médico en Roma

II) La Edad Media

11. Árabe se escribe con A
12. Sanación viene de santo
13. Salerno y otras escuelas europeas
14. Las pandemias y su terapéutica
15. Hierbas, herbarios, herborismo y jardines botánicos

III) La Edad Moderna

16. El Renacimiento
17. Nace una nueva ciencia: la Farmacia
18. Un alquimista que hizo historia
19. La Quina vino de América
20. Médicos y botánicos
21. Similia, similibus curantur
22. Una revolución en salud pública
23. Una hoja para fortalecer el corazón

IV) La medicina científica del siglo XIX

24. Los alcaloides
25. Las drogas psicoactivas
26. Claude Bernard y la medicina experimental
27. Doctor, su paciente está listo

28. Asepsia y Antisepsia
29. Hoffmann y la aspirina
30. Las Farmacopeas

V) Ciencia e Industria en el siglo XX

31. Drogas para la diabetes mellitus
32. Los factores alimenticios
33. El Salvarsán y las sulfas
34. Antibióticos
35. Historia de las Hormonas
36. Medicamentos en psiquiatría
37. De las sanguijuelas a las transfusiones
38. Neurología y neurotransmisores
39. Las drogas cardiovasculares
40. Medicamentos y nuevas tecnologías
41. Manipulación de los receptores celulares
42. Quimioterapia para el cáncer
43. Control Inmunológico
44. El Sida y los antivirales
45. El libro de la vida

VI) Las Casas Farmacéuticas

46. De las boticas a las grandes corporaciones
47. ¡Ya vienen los alemanes!
48. Otros laboratorios farmacéuticos americanos
49. Laboratorios ingleses y suecos.
50. Laboratorios franceses.
51. Los laboratorios suizos y los japoneses
52. Laboratorios alemanes
53. Entes reguladores de los medicamentos
54. El medicamento en Colombia
55. Fitoterapia

Anexos

Legislación sobre medicamentos en América Latina
Nombres y hechos en medicina y medicamentos
Pioneros de la Industria Farmacéutica

Los cuarenta y seis medicamentos que cambiaron el mundo

Referencias

Prólogo a la Primera Edición

Desde que la medicina se tornó curativa con los bacteriostáticos y antibiótico, hace setenta años, la humanidad doliente entró en una nueva fase que aún vivimos y que pudiera denominarse la edad del medicamento. Hasta entonces los medicamentos no pasaban de ser sintomáticos aunque algunos, como los analgésicos, anestésicos, sedantes y otros, como los digitálicos y los derivados naturales o sintéticos de la quina, habían sentado ya sus reales en la terapéutica que, siglo y medio atrás, era tan primitiva que había hecho exclamar a Voltaire cuando se enteró que un sobrino suyo pensaba estudiar medicina: "Desgraciado, ¡ cómo se atreve a estudiar un arte que consiste en administrar venenos que no conoces a organismos que todavía conoces menos!". El siglo XX, como nos lo recuerda Alfredo Jácome Roca en este ameno libro, introdujo de lleno la farmacología como una ciencia que, a su vez tomó sus raíces en fisiopatología, la química, la bacteriología y la inmunología que habían abierto la era de la "medicina etiopatológica", al decir de Laín Entralgo, medicina que aún se perpetúa en nuestros días.

Toda esa evolución del pensamiento médico, desde una terapia empírica, animista y mágica en el primitivo hombre de antaño hasta la terapéutica molecular y casi atómica de hogaño, está amenamente descrita en este libro, dividido en una introducción general y seis secciones o capítulos rematados por un séptimo o addendum que sirve a su vez de resumen o colofón de los anteriores. En todos ellos logra el autor darnos una visión panorámica de la historia de la terapéutica que es, a su vez, la historia de la medicina, pues ésta se estableció, desde las culturas más primitivas, como un arte para curar la enfermedad. La cual ha estado presente, según ha sido demostrado, desde las culturas más primitivas, como un arte para curar la enfermedad. La cual ha estado presente, según ha sido demostrado, desde el "hombre" de Neanderthal hasta nuestras calendas. Al fin y al cabo, como lo dijera Juan Montalvo, el noble polígrafo ecuatoriano, "el dolor es el complemento necesario de nuestra naturaleza". Por más que se avance en conocimientos y en métodos la dolencia, derivada del mismo término, seguirá persistiendo, causada por noxas o agentes cada vez más nuevos, más agresivos o más desconocidos (la pandemia de la misteriosa "neumonía atípica" de comienzos del 2003 es uno de los más recientes y agobiantes ejemplos). El libro está escrito en lenguaje sencillo, quizás más dirigido a médicos o estudiantes de carreras de la salud que al público en general, ya que el autor da por sobreentendidos muchos términos o expresiones que pertenecen, indudablemente, al "argot" de los galenos.

Pocos autores en español se han ocupado del apasionante tema de la historia de los medicamentos, mencionada sólo "en passant" en los tratados clásicos de farmacología, como el Hazard de los franceses o el Goodman y Gilman de los norteamericanos y a veces en los extensos "archivos" o tratados de farmacología o terapéutica alemanes, franceses, ingleses o españoles. De estos últimos, que yo recuerde, el primero en tratar en el texto y con abundantes notas de pie de página la historia de los medicamentos fue B. Lorenzo Velásquez, Profesor de la materia en Madrid y en Zara goza, en su monumental tratado de "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental" (dos volúmenes) publicado en España en 1954 y que, infortunadamente, tuvo escasa difusión entre nosotros. Por otra parte, fueron las grandes empresas farmacéuticas mundiales como Ciba en Suiza,

la Rhone-Poulenc-Specia en Francia o la misma Abbott, en los Estados Unidos, las que se encargaron, desde poco después de la IIa. Guerra Mundial, de divulgar la historia de la medicina y de los medicamentos en folletos, libros o revistas, algunos de ellos traducidos al español y que eran repartidos por los visitantes médicos al lado de sus productos farmacéuticos. Son de gran recordación, en las décadas de los 50s o los 60s, las actas seguidas luego del Symposium Ciba, este último ilustrado a colores; la inolvidable revista "Medicine de France" de Specia (hoy atesorada en escasas bibliotecas médicas) o el "Abottempo" para mencionar tan sólo unos cuantos. Más recientemente la misma industria, en publicaciones periódicas como DN&P o SCRIP, se encarga de mantener al día a sus afiliados sobre la evolución de nuevos medicamentos o nuevos productos, o las fusiones de las otrora grandes compañías individuales, fenómeno que ha caracterizado particularmente los últimos dos o tres lustros. Lo que hace más interesante la narrativa de Jácome es que no se limita a mencionar la aparición cronológica de los agentes terapéuticos sino que la salpica de anécdotas, algunas de ellas ya conocidas, otras novedosas para el lector. Así lo hacia B. Lorenzo Velásquez en sus notas salpicadas de humor, como cuando nos narraba sobre Basilius Valentinus que redescubrió el antiguo "stibium" de los romanos el cual, como se empleara popularmente como aditivo para el engorde de cerdos, decidió administrárselo a algunos de su grupo de monjes pre-renacentistas, al sur de Francia, que no engordaron sino murieron por la toxicidad de estas sales; de ahí que lo llamaran en francés "anti-moine" (anti-monje) y así paso como antimonio a otros idiomas. O cuando refiriéndose a Courtois, el descubridor del yodo, sino que el yodo lo descubrió a él". Realmente es tan extensa y divertida esa "petit histoire" que, con la misma, podría escribirse otro volumen si se recogieran todas las anécdotas pasadas y recientes en torno a los medicamentos y sus aplicaciones. Las dos últimas secciones y el addendum están dedicadas al siglo XX que el autor, en el título de la sección quinta, denomina "el siglo de la industria". Evidentemente el surgimiento de una poderosa industria química - azuzada por las dos guerras mundiales- hizo que en torno a ella, o aprovechando la gente allí formada, se fueran constituyendo los grandes complejos industriales que constituirán las casas farmacéuticas de renombre, en Europa y en los Estados Unidos. John Ziman, en su libro " La Fuerza del Conocimiento" nos narra cómo Fritz Haber, uno de los grandes químicos de comienzos de ese siglo, no sólo descubrió la fijación del nitrógeno del aire (permitiendo a Alemania liberarse de las importaciones de nitro y haciéndola autosuficiente en la producción de fertilizantes y explosivos) sino trabajó junto con Nernst, el notable físico-químico, en el desarrollo y utilización de los terribles gases de guerra, el más conocido de los cuales fue la yperita o gas-mostaza. A pasar de ser premio Nóbel y gloria nacional, por ser judío fue expulsado recién inaugurado el gobierno nazi y murió pobre y exiliado en Suiza en 1934, como también casi le sucede a Otto Warburg, mencionado en este libro. Esos complejos, que el autor menciona en la sección sexta al hablar de la IG Farben y los laboratorios alemanes, cumplieron en las dos guerras funciones bélicas destructivas al tiempo que, paradójicamente, producían medicamentos para salvar vidas. Al hablar de las casas farmacéuticas norteamericanas el autor se extiende por muchas páginas como consecuencia, creo yo, de haberse especializado brillantemente como endocrinólogo en los Estados Unidos y haber trabajado gran parte de su vida con un laboratorio de esa nación cuyos principales productos fueron, en un comienzo, los hormonales. De suerte que sus descripciones sobre la terapia con hormonas la opoterapia-son extensas y detalladas y demuestran el profundo conocimiento del autor sobre los principales medicamentos, hormonales o nó, especialmente los originados en la segunda

mitad del siglo XX, que han llegado hasta nuestros días. Al tiempo nos muestra cómo esas casas farmacéuticas son fortalezas de la investigación bioquímica y farmacológica, que se refleja en productos de calidad indiscutible. Es una lástima que no pueda dedicar más espacio a la discusión, tan vigente hoy día, sobre las ventajas y desventajas de los productos de marca sobre los genéricos ni sobre el peligroso aumento de la automedicación a que han llevado, no sólo la propaganda y la venta libre en el mostrador de productos OTC, como los denomina siguiendo la nomenclatura inglesa, sino en países como el nuestro la falta de controles en el expendio de fármacos como los antibióticos, causa de la proliferación mundial de cepas microbianas resistentes.

También es lástima que, por no extenderse demasiado, después de su excelente descripción del desarrollo de las casas farmacéuticas o sus filiales en nuestro país no haya dedicado más tiempo a analizar cómo en los últimos cincuenta años, ellas incorporaron de directores médicos o científicos a notables personalidades de la medicina (tal el caso del autor) que desde esas posiciones han contribuido al desarrollo de diversas especialidades, propias o ajenas, o se han distinguido como internistas, cirujanos o historiadores médicos, para citar tan sólo algunos ejemplos. Habría que hacer una lista de esos nombres, algunos ya jubilados o desaparecidos, que constituyen una nómina honrosa para agregar a la historia de los medicamentos. Podría agregarse también que, al lado del surgimiento y desarrollo de laboratorios farmacéuticos transnacionales, fue evolucionando la docencia desde la clásica terapéutica o materia médica a una moderna farmacología cuya cátedra ha tenido gloriosos exponentes como Núñez Olarte y Montes en la Nacional o como Mezey y Sarmiento en la Javeriana, para citar tan sólo el caso de Bogotá. Y que la revolución didáctica introducida a partir de los 60s por la Universidad del Valle, entre otras, integró su enseñanza con la de diversas materias básicas como la fisiología, la bioquímica y la genética e hizo que profesores y estudiantes abandonaran los viejos textos estáticos y los cambiaran por otros que se actualizan cada año, como la "Conn's Current Therapy" de los norteamericanos o los excelentes volúmenes que publica periódicamente la Asociación Colombiana de Medicina Interna, hoy día suplementados por la abrumadora información obtenible en Internet. Con todo ello da pesar que la educación continuada en estas materias siga siendo dada principalmente por los vademécums o la información aportada por los representantes comerciales o visitantes de las casas farmacéuticas. Hace ya veinte años, al comentar la aparición de su libro "Pruebas Funcionales Tiroideas, Fundamentos e Interpretación" (el tercero de los suyos publicados) decía yo que "en Alfredo Jácome se conjugaron, desde muy temprano, una insaciable curiosidad intelectual y un encumbrado talento proveniente quizás de los genes de ilustres apellidos de Santander y de la costa; pero, ante todo, una espléndida capacidad para asimilar las ideas y saber transmitir las con la magia de la palabra hablada o escrita ante sus colegas o ante sus estudiantes". Que esa aseveración se sigue cumpliendo podrán asegurarlo los afortunados lectores de este libro.

Efraím Otero Ruiz, M.D.

Presidente, Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina
Académico y Ex Ministro de Salud .Especialista en Medicina
Nuclear y Endocrinología. Ex Director de Colciencias.

INTRODUCCIÓN

La historia de los medicamentos hace parte del devenir del hombre y de la historia de la medicina. Desde que existe, el ser humano sufre, se enferma e ineludiblemente muere; desde sus comienzos los homínidos nómadas y los agrícolas sedentarios, buscaron una explicación a los fenómenos y una solución a sus males. El pensamiento mágico, más acentuado en las tribus y en las más antiguas civilizaciones, hizo importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Curar era fuente de autoridad y prestigio, en general una tarea reservada a los sacerdotes y magos. Pero alguna curiosidad intelectual debió generar la observación de los animales que rehuían las plantas venenosas, o que comían determinadas hierbas cuando sufrían de algún mal específico. Poco a poco se fueron señalando propiedades varias a dichas plantas, ya fuesen sus flores, corteza o raíces, y aparecieron los primeros listados para unas enfermedades de diagnóstico tan confuso como absurdas eran las indicaciones y la manera de aplicar esas hierbas. Con algunas excepciones, hasta que Paracelso introdujo en terapéutica las sustancias inorgánicas, los medicamentos eran hierbas. Los más inquietos estudiosos del tema (el Emperador Rojo, Mitridatos, Dioscórides, Plinio el Viejo) o eran eruditos o al menos, conocedores de la botánica; unos vivieron obsesionados con el temor de morir envenenados, otros ayudaron a construir lo que luego se llamó la “Materia Medica”.

La concepción original de la enfermedad como un castigo de los dioses hizo de los exorcismos y de los sacrificios rituales llevados a cabo por los magos tribales o los sacerdotes de una casta, la columna vertebral de los tratamientos. No es que no hubiera fármacos –los había y muchos, más que todo herbales- pero su efectividad dependía de la voluntad de los dioses. Mitos y realidades se fueron mezclando en la práctica médica, donde el uso de una gran cantidad de plantas medicinales –muchas con confusas indicaciones- alternó con algunas medidas preventivas y dietéticas, al igual que conceptos como el “Primero no hacer daño” de Hipócrates, quien confiaba mucho en el poder sanador de la naturaleza. De allí surgió la “Materia Medica” de Teofrasto y de Dioscórides. Galeno luego, tomando los aportes del Corpus Hippocraticum a través de su paso por la cultural Alejandría, usa fármacos preferidos y establece sus propios conceptos –errados muchos de ellos- pero que se basaron en el equilibrio de los humores como fuente de la salud y de la enfermedad y que fueron vigentes hasta el mismo Renacimiento, aceptados por árabes y cristianos, por su concepción monoteísta. Ya desde Celso se entiende que la acción terapéutica se consigue por la dieta, los fármacos y la cirugía. Pero a pesar de que Galeno escribe sobre las costumbres y los pecados del alma, y de que Platón dice que antes de tratar el cuerpo hay que tratar el alma –para que sirva el fármaco- en aquellos tiempos no existió la psicoterapia.

La aparición de la medicina como oficio, en casos como los de Hipócrates y Galeno, estuvo rodeada de prestigio; pero en los más fue tarea de esclavos, labor de sirvientes. Estos colegas de la antigüedad aprendieron a manejar sus propios medicamentos, preparados en algunas trastiendas o “boticas”. Los farmacéuticos se iniciaron como simples dispensadores y tuvieron auge entre los árabes, civilización donde aparecieron también los primeros

recetarios, listados de medicinas o primitivas farmacopeas. Pero siempre las mismas hierbas con los mismos yerbateros, para llamar de alguna manera a aquellos empíricos que de manera artesanal ejercieron la medicina, no para designar a los que hicieron historia. La curiosidad y la observación primero, el ensayo-error o la serendipia después, fueron mejorando el conocimiento. Desde luego que no sólo el de los medicamentos sino sobre todo de la anatomía –inicialmente- y de la fisiología – más adelante – para conseguir unas primeras especializaciones y categorías; estas fueron sacando de cierto marasmo el arte de curar, que poco a poco y quizá después de Paracelso, se tornó en ciencia.

Los árabes aportan mucho a la farmacia. La alquimia –aún con sus errores- es un paso adelante. Aparecen pioneros listados de hierbas medicinales y las primeras boticas. Se respeta y mejora en algo el conocimiento de la antigüedad clásica, se introducen los jarabes, el alcohol, y muchas drogas nuevas, incluso esta misma palabra que designa a los medicamentos. De los territorios del Islam pasa el arte de curar –“Ars Medica”- a la Escuela de Salerno. La medicina y los medicamentos se conservan en la Edad Media a través de los monjes –copistas y cultivadores en los jardines botánicos- hasta que en el siglo XII, en el alto medioevo, aparecen dos textos fundamentales de farmacología: el Antidotarium de la Escuela de Salerno (redactado por Nicolàs Prepósito) y el Macer Floridus, poema de 2.200 versos sobre las virtudes de las hierbas. Llega el Renacimiento: Leonardo, Vesalio, Harvey, Paré, Paracelso, muchos otros anatomistas y tal cual fisiólogo, las nuevas escuelas médicas y el resurgir de la cirugía, muestran una nueva visión y surge la esperanza. De América viene la quina, pero también la coca y el tabaco.

La modernización aparece porque hay cambios. Lain los divide en **sociales** (el espíritu burgués, la conciencia de la individualidad propia y de la experiencia personal, que hace que la experiencia adquirida de la Edad Media pase a la experiencia inventada del Renacimiento); Bacon y Descartes secularizan el progreso, que ahora será indefinido, haciendo notar estos motivos de orden **històrico** que son precursores de la posterior “Ilustración”. Una tercera división serían los motivos de orden **intelectual**: hay hastio de los bizantinismos, fuerza en las aulas universitarias, incipiente desmitificación del latín (con Paracelso) como idioma exclusivo de la enseñanza, quitándole su elitismo al empezar a utilizar las lenguas corrientes; hay también un auge de la crítica, del desconfiar del saber clásico, de la “Duda Metódica” de Descartes. Poco a poco se va dando una saludable independencia entre ciencia y religión. Lo uno no excluye lo otro, pero la secularización del conocimiento científico paradójicamente mejorará la comunicación hombre- Dios, y el amor se interpretará en un contexto menos rígido, intentando alejarse de los fanatismos. Por último hay motivos de orden **geográfico**, pues se descubre el Nuevo Mundo y además las potencias existentes penetran las naciones no europeas del Viejo Mundo. El medicamento se sigue utilizando por el galenismo modernizado vigente, pero luego queda en medio de los nuevos conceptos que surgen en medicina: el empirismo, el mecanicismo y el organicismo vitalista.

La Ciencia Nueva de conocer al cosmos con una concepción mecanicista, la resume Leonardo Da Vinci con la frase: “El magno libro del universo està escrito en lengua matemática”. Y en medicina se expresa por los seguidores de la teoría de que en la salud y

en la enfermedad todo es físico; el cuerpo humano es una máquina. Estos son los médicos físicos, los iatromecánicos.

El panvitalismo considera que la voluntad de Dios al crear al mundo es la que este sea un organismo viviente: aun lo inanimado, “vive”; no es una “máquina”. La exactitud matemática va cediendo el paso a la presente “complejidad y caos”. Paracelso y van Helmont son los médicos que representan esta particular visión del mundo: gobierno técnico del universo y conocimiento científico del cosmos, del hombre de la enfermedad y de la terapéutica. Sus seguidores consideran que lo que pasa en el ser vivo es el resultado de reacciones químicas; son los iatroquímicos. Habrá también un animismo –el cuerpo no es sólo materia, no es sólo física o química- hay un alma estrechamente interrelacionada con el cuerpo, e influye en la salud y en la enfermedad.

El empirismo por su lado sostiene que las nuevas realidades encontradas de manera fortuita o planeada, no se deben interpretar sobre la base rígida de una teoría previa. Hay empirismo en la anatomía, en la clínica, en la fisiología y en la patología.

Los ochocentistas (siglo XIX) ven surgir nuevos movimientos filosóficos: el evolucionismo (todo en el universo ha ido evolucionando), el positivismo (todo dato nuevo para ser veraz debe ser capaz de trocarse en una ley) y el eclecticismo, que considera que la historia debe ser analizada con criterios racionales y científicos. Algunos pensarán que el progreso indefinido debe ser reemplazado por el fin de la historia: ya todo ha sido descubierto. O como quien dice, no hay nada nuevo bajo el sol. Se introducirá el método científico, se desarrollará la astronomía, la química, la física, la biología, la anatomía y la fisiología como ciencias básicas. La revolución en farmacología surge con el descubrimiento de los diferentes alcaloides de las plantas.

En lo político, los absolutismos monárquicos son reemplazados por los gobiernos aristocráticos y por los del “pueblo”. La economía empieza a aparecer como una ciencia determinante en el desarrollo de las naciones. Adam Smith, Marx y Hegel, publican sus escritos. Las necesidades insatisfechas del mercado como impulsoras del mundo de los negocios, o el socialismo estatista de la economía central planificada, entrarán al siglo XX con todo vigor y en direcciones opuestas. Pero estas concepciones económicas tendrán enorme influencia –en particular la doctrina capitalista- en el desarrollo de la incipiente industria farmacéutica. La ciencia se pone al servicio del hombre –también con los nuevos medicamentos sintéticos- pero al igual al de los gobiernos; los descubrimientos se financiarán con inversiones particulares, pero las utilidades revertirán a favor de los individuos; o los gobiernos omnipotentes se apropiarán de todo el producido de las naciones para distribuirlo, según el criterio de los funcionarios, en los asociados. Filosofía esta última que declina al iniciarse el tercer milenio, e intenta ser reemplazada por algo más flexible pero más humano, un socialismo que no encuentra un método, pero que expresa “Los malestares de la Globalización”, como lo escribe en su libro el Nóbel Siglitz.

Un salto adelante gigantesco fue el descubrimiento de los alcaloides. Con la morfina primero y con unos doscientos de ellos al promediar el siglo XIX, la farmacia era algo ya muy distinto de la medicina. Pero Materia Medica al fin y al cabo. Y por allá en las europas, y luego en las amèricas, los pioneros de la industria farmacéutica empezaron a

abrir sus boticas, y a pensar comercialmente en la producción y distribución de los medicamentos. La investigación vino después. Bernard fue el padre de la medicina experimental, y Pasteur, el que descubrió el mundo de los microorganismos y expandió el de las vacunas. Pero después vendrían Morton, Lister, Hoffman, Banting, Fleming y muchos otros que le darían un giro espectacular a la terapéutica y a la novedosa ciencia de la farmacología. Algunos empresarios comprendieron la utilidad de la investigación, de la industrialización y de la tecnología, además de la creación de las redes de distribución. Ya empezaron a tenerse en cuenta los procesos contables, el manejo de los inventarios, la importancia de la economía de escala, las necesidades de los consumidores y de los médicos, y el requisito de calidad en la producción. Los remedios secretos: Píldoras de vida del doctor Ross, las tabletas de OK Gómez Plata para el dolor, Píldoras Hermosina (de Zoilo Ruiz) para la mujer, Agua Mineral de Walter Carroll o la Emulsión de Scott (el eterno aceite de hígado de bacalao) dieron paso a la producción en la posguerra de cantidades industriales de penicilinas, aspirinas, corticoides, antiácidos y demás, para luego entrar en la sofisticación de los agonistas y antagonistas de los receptores, del manejo del sistema neurovegetativo, de los elaborados antibióticos o de los inhibidores enzimáticos. De la artesanal fabricación de las antiguas píldoras – la mano de Dios en un frasquito- se llegó a las modernas bibliotecas de moléculas almacenadas en ordenadores, a la manipulación de sus estructuras para acercarse a los medicamentos ideales, y por último a los estudios clínicos, a la bioética y a los entes reguladores.

La revolución del medicamento pertenece indudablemente al siglo XX. El historiador médico Lain propone la comparación entre “La terapéutica en veinte medicamentos” (escrito por Huchard en 1910) y cualquier texto de farmacología moderno. Todo es nuevo allí: los antiinfecciosos, los psicofármacos, las vitaminas, las hormonas, los agonistas y antagonistas del sistema neurovegetativo, los bloqueadores e inductores enzimáticos, los antimitóticos, los antiinflamatorios, los antihistamínicos. También aparecerán las enfermedades iatrogénicas. Los sistemas de salud girarán de públicos a privados, la comercialización de los medicamentos enfrentará una fiera competencia, de los nuevos fármacos entre sí y de las drogas de marca y los medicamentos genéricos. Pero ahora el médico dispone de nuevas y modernas armas para curar o para prevenir la enfermedad. La perspectiva de un ciclo vital más prolongado y de mejor calidad es ahora una palpitante realidad.

“Historia de los Medicamentos” cita nombres, tendencias, plantas, anécdotas, ciencia y negocios, enfermedad y salud, alegrías y frustraciones. De la separación entre medicina y farmacia, y entre esta, la potente industria y los volátiles mercados, aterrizamos en la lucha entre drogas de patente y genéricos, entre investigación animal y clínica, entre la oportunidad de negocios y el derecho humano a la salud. Hace muchos años que esta dejó de ser un problema exclusivo de los médicos, así como el desdibujo de los linderos nacionales sumergió a los gobiernos en la batahola sin reversa de la globalización, reduciéndoles –para bien o para mal- sus márgenes de maniobra. Este libro pretende narrar sucintamente no sólo la historia antigua, más sedimentada y analizada, sino que –en forma algo atrevida- se refiere también a la historia reciente e incluso incursiona en la que actualmente se escribe. La historia de los medicamentos a comienzos del tercer milenio, será vista de una manera totalmente distinta en veinticinco e o en cincuenta años. En cuanto a la historia de los médicos y de la medicina, tendrá más que ver con la cibernética que con

las habilidades clínicas. Esta segunda edición de la obra está “corregida y aumentada”, usando la frase que era del estilo de las nuevas ediciones de libros en el pasado. Entre las modificaciones está también la inclusión de ilustraciones.

Vemos entonces que el medicamento fue en el pasado algo más bien mágico, nada que tuviera que ver con lo científico, cuyo poder curativo dependía en las sociedades primitivas de la voluntad de los dioses. Pero a partir de los alcaloides y de las drogas de síntesis, el medicamento se convirtió en verdadera intervención para cambiar el curso de la enfermedad o para prevenir la aparición de esta. Tuvo entonces que poner el médico en la balanza la ecuación riesgo versus beneficio, conocer la eficacia, las interacciones medicamentosas y los efectos colaterales, e incluso tener en cuenta el costo, asunto que con los medicamentos herbales no existía, pues bastaba con hacer una visita a la huerta o a lo sumo a la botica de enfrente. El medicamento solo en muchos casos no sería tan efectivo sino se acompañara de otras medidas higiénicas como la supresión de tóxicos –ingeridos o en el medio ambiente- la dieta balanceada, la práctica de ejercicios y la psicoterapia, aún si esta fuera un simple apoyo al paciente durante su entrevista con el médico. Pero no hay duda que de aquel aforismo que dice “curar algunas veces, aliviar otras, consolar siempre”, las dos primeras palabras, curar y aliviar, son ya una maravillosa realidad a la mano del profesional de la salud y de su enfermo.

PRIMERA SECCIÓN

LA EDAD ANTIGUA

1

LOS ORIGENES

Los primeros humanos surgieron en un período relativamente reciente en términos de cosmovisión, durante la evolución del universo y la aparición de nuestro planeta. Como dice Carl Sagan en su libro “Los Dragones del Edén”, “el mundo es viejísimo y el ser humano sumamente joven”. La Gran Explosión probablemente ocurrió hace quince mil millones de años y la Tierra empezó a formarse un poco más de diez mil millones después. Los homínidos más antiguos se observaron unos doce millones de años antes de nuestra época y el *Pithecanthropus erectus*, el hombre más primitivo, de frente chata, sin mentón y cerebro pequeño, hace unos quinientos mil años. Cuando Sagan hace la comparación de la evolución del universo con un calendario de 365 días, la Gran Explosión habría ocurrido el 10 de enero y el hombre primitivo de comienzos del Pleistoceno habría aparecido sobre la superficie de la Tierra ¡ sólo hora y media antes de la medianoche del 31 de diciembre! El asombro que nos causa este universo en cuanto a su dimensión tèmpero-espacial, nos debe hacer necesariamente muy humildes. Es la grandeza inimitable de Dios. Mucho tiempo después vienen otros hombres, el de Neardenthal, robusto, de baja estatura, con un cerebro de tamaño parecido al del hombre actual, que vivió durante el último período glacial, y el de cro-magnon, uno de los primeros reconocidos *Homo sapiens* que en Europa reemplaza al anterior; este es alto esbelto y de cerebro voluminoso, y apareció hace unos veinte mil años, mientras que su antecesor ronda en los ciento veinte mil. Estos nómadas que se habían diferenciado de los simios en su proceso evolutivo, hicieron instrumentos de piedra y descubrieron el fuego, para protegerse del frío y hacer los alimentos más agradables al paladar. Las tribus nómadas empiezan a asentarse en pequeñas comunidades agrícolas y surgen las primeras poblaciones. La moderna paleontología nos ofrece cada vez con más detalle cómo era la vida de aquellos antepasados nuestros, quienes lentamente iban organizándose de una manera inteligente y humana, con un progresivo grado de discernimiento.

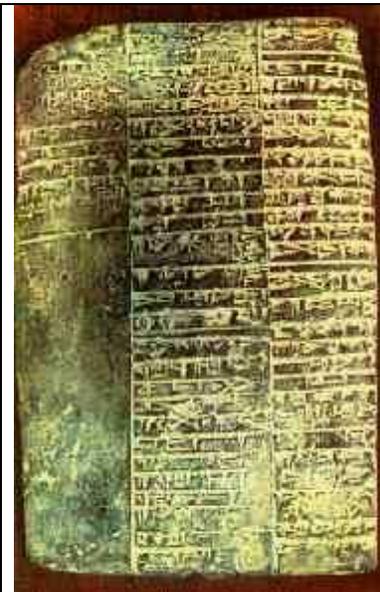


Fig.1-1. Escritura cuneiforme en arcilla, con recetas médicas de físicos de Nippur, Mesopotamia www.isciii.es

No es difícil pensar que aquellos hombres que guerrearon con caníbales y depredadores animales, recibieron heridas, comieron venenos y sufrieron enfermedades favorecidas por los intensos cambios de temperatura. Alguna forma de sanación debieron emplear, lógicamente asociada a creencias mágicas, religiosas y a fetiches, pero también al uso de algunos elementos encontrados en el planeta azul. Los espíritus malignos eran inducidos a abandonar el cuerpo por medio de conjuros, por masajes, por trepanaciones (práctica quirúrgica extraordinariamente antigua) y además por prescripciones de naturaleza repugnante y sabor desagradable, características que hasta no hace muchos años eran muy peculiares de los remedios, pero que en aquellas épocas tan antiguas tenían por objeto erradicar a los demonios. Además del concepto de seres sobrehumanos, dioses que tenían poder sobre las enfermedades y las fuerzas de la naturaleza, surgieron supersticiones y brevajes, a los que se les asignaba un eventual poder curativo. Por instinto, y observando además a bestias, aves y animales domésticos, descubrieron que estos se trataban sus propias dolencias al comer tal o cuál hierba; ellos siguieron su ejemplo, y por medio de un lento y doloroso proceso de ensayo y error, aprendieron a distinguir los venenos de los alimentos y de las plantas con poder curativo. Quizás aquellos primeros remedios incluían algunos órganos de animales y también ciertos elementos minerales. Las primeras aplicaciones externas para aliviar el dolor, las heridas, los golpes y fracturas, pudieron haber sido el agua fría, una hoja, la mugre o el lodo. Se lo aplicaron primero para aliviarse a sí mismos y luego para aliviar a otros. Vale la pena anotar que el color rojo guarda importancia en las primeras medicinas (en parte por ser el color de la sangre), también se usaba en embalsamamiento de las momias (y aún todavía) pues da aspecto de vida, colgaduras rojas anti-viruela en los cuartos de los enfermos, franela roja contra la ronquera, hilo rojo en el cuello contra el sangrado nasal, o píldoras rojas en la antigua china. De la prehistoria, pasando por las edades de bronce y hierro, llegamos a las primeras civilizaciones. Probablemente en tiempos similares (unos 3.000 años A.J.) aparecen los pueblos de la Mesopotamia: sumerios y acadios, pero particularmente los babilonios (Fig.1-1); y adicionalmente los egipcios, en el Norte de África, los chinos y los indios, todos con su cultura tribal, algo agrícola y un poco más sedentaria, y también con sus pócimas, hierbas y rudimentarios procesos de farmacia. Y todos acudieron a los dioses, para que tuviesen compasión, por lo que aquellos sanadores babilonios (2.600 años A.J.), eran a la par sacerdotes, médicos y farmacéutas, pues según las tablillas cuneiformes de arcilla que se han descubierto, fueron los primeros boticarios. Empleaban la adivinación para descubrir el pecado cometido por el enfermo y como método común tenían el examen detallado del hígado de animales sacrificados, conocido como “hepatoscopia”. Anotaban los síntomas de la enfermedad, procediendo luego con las recetas y las instrucciones para preparar los compuestos; aunque la farmacopea era en gran medida vegetal, ciertos preparados han sido difíciles de identificar, pues les asignaban nombres curiosos como “grasa de león” o “aliento de bebé”. De las medicaciones que han sido identificadas, hay extractos de plantas, resinas y condimentos; algunos de estos preparados tenían propiedades antibióticas o antisépticas, y enmascaraban el mal olor de las heridas. El aceite era el principal bálsamo para las heridas abiertas, lo que prevenía la adherencia del vendaje. Sin embargo no hay que olvidar el importante efecto placebo que tenían muchos de estos menjurjes pues los pacientes consideraban que los médicos podrían curarlos o aliviarlos con sus compuestos. En la lengua sumeria por ejemplo, la misma palabra significa “medicina” y “vegetal”. De los babilonios nos queda el famoso código del rey Hammurabi que en su parte de medicina es la primera reglamentación ética y legal donde se castiga la mala práctica de los médicos.

La medicina en la América precolombina “al igual que medicina primitiva en todo el planeta consistió en una mezcla de prácticas empíricas y mágicas, más o menos sistematizadas doctrinalmente de acuerdo con la concepción del mundo y de las creencias religiosas de cada pueblo” dice el médico e historiador Hernando Forero Caballero. El sistema de tratamiento –continúa- “estaba dirigido a lograr el equilibrio entre el enfermo, la familia y el grupo social, con las leyes y fenómenos de la naturaleza, teniendo en cuenta el dominio religioso y la ideología mágica... empleaban hierbas, elementos minerales y animales para curar las enfermedades... el proceso terapéutico implicaba el ingrediente mágico unitario de la causa de la enfermedad con el objeto de combatir el espíritu maligno de la enfermedad, a lo cual se agregaba un elemento farmacológico activo”. Los muiscas, como los incas, contaban con herbolarios, y como los aztecas, emplearon los baños de orina. El listado de plantas medicinales americanas es largo, pero es ínfimo si se relaciona con el potencial biológico de regiones como la amazonía, donde de más de 80.000 especies vegetales sólo se han investigado desde el punto de vista farmacológico y botánico, menos del uno por ciento. A pesar de algunas peculiaridades inherentes a la cultura, no era muy diferente el concepto de enfermedad, religión, terapéutica y magia en las diferentes etnias de hombre primitivo. Aunque el chamán de nuestras regiones insistía mucho en la prevención.

EL PAPIRO DE EBERS

La medicina egipcia data de alrededor de 2.900 A.C., es tan antigua como la medicina tradicional china pero anterior a la de la India, reconocida entre otras por el famoso Ayur-Veda del 700 A.C.; el estudio de las prácticas médicas de la época de los faraones se ha basado en lo encontrado en unos documentos denominados “papiros”, así como en la observación de la representación artística de la enfermedad en el Valle del Nilo y además en el detenido análisis de los tejidos blandos y esqueléticos de los restos humanos, más el estudio de las momias (Fig.2-1).

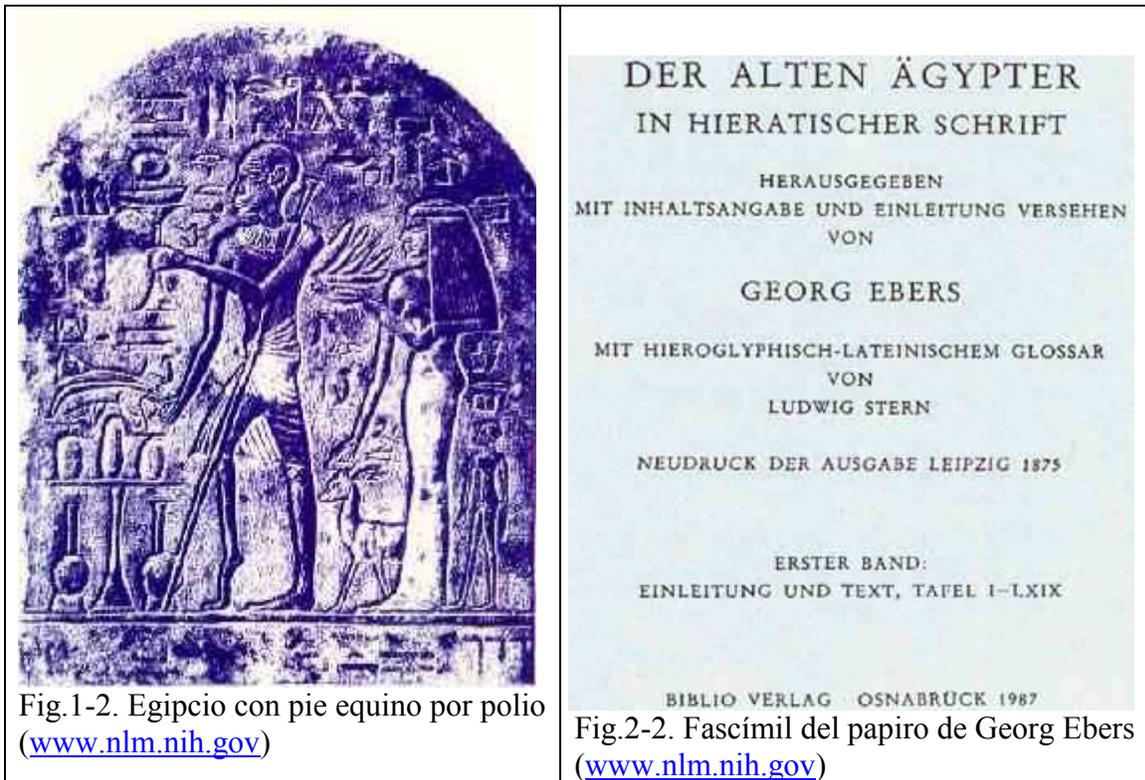


Fig.1-2. Egipcio con pie equino por polio (www.nlm.nih.gov)

Fig.2-2. Fascímil del papiro de Georg Ebers (www.nlm.nih.gov)

La principal literatura egipcia está representada por los llamados Libros Herméticos del dios Thoth (quien era identificado por los griegos con su dios Hermes), buena parte de los cuales se han perdido. Los papiros médicos son fragmentos de estos libros y son varios los disponibles en la actualidad en los diferentes museos y bibliotecas en que se encuentran; tal vez el más representativo en cuanto a los medios medicamentosos que se utilizaban es el llamado “Papiro de Ebers”, documento de 110 páginas que incluye 877 recetas y menciona unas 700 drogas (Fig.2-2).

Otro papiro que se debe mencionar de los nueve existentes es el quirúrgico de Edwin Smith, ligeramente anterior al Ebers (aunque ambos se ubican alrededor del 1.550 A.C.); más lógicamente escrito que el último, el texto, que comienza con el diagnóstico y tratamiento de las lesiones de la cabeza, llega sólo hasta las lesiones del hombro, pues dicho texto está mutilado. Vale la pena anotar que ambos papiros fueron encontrados al

tiempo y en el mismo lugar; los dos fueron comprados en 1862 por Smith, aventurero, prestamista y anticuario, pero el de Ebers fue adquirido en Luxor, donde al parecer había sido encontrado entre las piernas de una momia, distrito de Assassif en la necrópolis de Theben. Diez años más tarde fue comprado por George Ebers, egiptólogo y novelista, quien publicó una portada del documento con una introducción y un vocabulario inglés y latín; este investigador consideraba su papiro el cuarto libro de la colección Hermética.

Aunque parece haber sido escrito en el 9º año del reinado de Amenothep, contiene un anacronismo histórico que lo situaría cerca de la primera dinastía, unos 3000 años A.C. Ciertamente el papiro hace referencia a prácticas médicas anteriores a las de su escritura, que debió haber sido dictada por algún “Jefe de Farmacia”; en aquellos tiempos había además recolectores de ciertas materias primas con acciones farmacológicas y también preparadores de fórmulas. El papiro tiene 839 párrafos, ordenados en forma casual.

Podríamos decir que los egipcios recomendaban un estilo de vida saludable, practicaron la cirugía y creían en los efectos mágicos de sus medicinas, que ayudaban a sacar del organismo los espíritus malévolos, por lo que los medicamentos debían ser ingeridos mientras se recitaba algún conjuro. Los temas tratados con más énfasis son los de las enfermedades del estómago, con especial referencia a las parasitosis intestinales; los antiguos egipcios sufrían, al igual que ahora, de Bilharsiasis y de enfermedades de los ojos. Los tratamientos han sido más factibles de identificar, no así los diagnósticos. Dicen que algunas de las medicinas han sido personalmente usadas por varios dioses, y en los márgenes del documento se encuentran comentarios tales como “este es bueno”, o “a mi me ha dado buenos resultados”, primera manifestación de las pruebas anecdóticas o testimoniales que dan los galenos de hoy en día. Aunque el texto médico más antiguo que existe es una tablilla cuneiforme mesopotámica, los papiros médicos egipcios son los libros con cierta extensión y detalle más antiguos que se conocen. Los remedios deben curar dolencias que van desde la mordedura de un cocodrilo hasta el dolor de una uña del pie, pasando por la erradicación de plagas de ratas, moscas y escorpiones. Tiene una descripción sorprendentemente exacta del sistema circulatorio y anota la existencia de vasos sanguíneos que tienen su centro de distribución en el corazón. Los egipcios tenían conocimientos de anatomía, pues en sus prácticas de embalsamamiento debían extraer todas las vísceras pero dejando el corazón en su sitio; por otro lado, al cerebro no le concedían mucha importancia. Personajes posteriores de la época greco-romana como Heródoto y Plinio el Viejo, estudiaron con más detalle estas actividades médicas egipcias.

El aceite de ricino era muy usado como purgante y también para combustible de las lámparas. De los treinta productos vegetales más importantes usados en la época, podemos destacar los siguientes: La albahaca(para el corazón), la sábila (acíbar) o aloe, para los parásitos, la belladona para el insomnio y el dolor (aunque esta como la sena, tuvieron su auge en la época de los árabes); el cardamomo como digestivo, la colchicina para reducir la inflamación del reumatismo; el ajo y la cebolla (según el historiador griego Heródoto, los obreros que construyeron las pirámides consumían grandes cantidades de estos dos vegetales para obtener fuerza física); la miel, la mostaza y el anís, la menta, el apio, la mirra, el sen, el enebro y la linaza, amén de la hiel (o bilis) de diferentes animales, así como combinaciones de grasas de estos para combatir la calvicie. Se habló del molido de pene de asno para el tratamiento de la impotencia, es decir, como antiguo precursor del moderno

Viagra. Los remedios para las enfermedades de la piel se categorizan como irritativos, exfoliativos y exudativos.

Veamos algunas curas concretas. Para la diarrea: Un octavo de taza que contenga higos y uvas, pasta de pan, maíz, tierra fresca, cebolla y un tipo de fresa; imaginémos el sabor de semejante pócima. Para la piel: cuando cae la costra, mezclar excremento de Escriba con leche fresca y aplicar. Para la indigestión: macerado de dientes de cerdo, revuelto en cuatro tortas de azúcar, comer por cuatro días. Como medicinas asociadas a conjuros, podemos mencionar una para las quemaduras: mezcla de leche materna (si ha sido parido un niño), con goma y pelo. Diga cuando lo toma: “El hijo de Horus (dios de la salud, que recuperó por medios milagrosos su ojo perdido) se quema en el desierto. ¿Hay agua allí? No hay agua. Tengo agua en mi boca y un Nilo entre mis muslos. He venido a extinguir el fuego” (¡Qué fantasías!). Para las cataratas: mezclar cerebro de tortuga con miel, colocar en el ojo y decir: “Gritan en el cielo del sur, en medio de la oscuridad; rugen en el cielo norteño, el Corredor de las Columnas cae en las aguas. Te dirijo para que alejes al dios de las Fiebres y cualquier otro arte mortal”. También: “Bienvenido remedio, bienvenido; tu me quitarás el mal que hay en este mi corazón, y en estos mis miembros”. Los campesinos de hoy en día usan conjuros de esta clase para tratar las enfermedades de sus animales.

El historiador médico Lyons dice en su libro que en cuanto a los remedios medicamentosos de los egipcios “su farmacopea era amplia” (Dioscórides, Galeno y Plinio describen posteriormente muchos de ellos); fueron los primeros en importar materias primas, Ya que trajeron del exterior “azafrán y salvia de Creta, canela de China, perfumes y especias de Arabia y Abisinia (hoy Etiopía), madera de sándalo, gomas y antimonio”. Creían mucho en los enemas, pero no para tratamiento del estreñimiento o preparación para algún procedimiento, sino para “devolver el color... o vigorizar los cabellos débiles” o hasta “para producir olores agradables” pues los enemas eran “de agua, leche, cerveza y vino, endulzados con miel”. Entre los minerales usaban mucho el antimonio y el cobre, entre otros; las pinturas que usaban las mujeres para maquillarse los ojos tenían una elevada concentración de antimonio, sustancia que en el Renacimiento llegó a tener una gran importancia farmacológica. Entre estas pinturas, las de color verde contenían sales de cobre, curiosamente de las que se usan hoy día para el tratamiento del tracoma, enfermedad ocular muy común en Egipto desde tiempos milenarios.

SHEN NUNG, EL SANADOR DIVINO

La China es el origen de homínidos y hombres muy antiguos ya que antes de la primera dinastía, la Hsia con su fundador Yu el Grande, se habla de algunos reyes y emperadores que pertenecen al reino de la leyenda y de la mitología sónica. Entre ellos están los tres pioneros Foehi, Shen Nung (Shennong, el emperador rojo, emperador Yan, divino granjero, o Hung Ti, Rey de la Tierra, todas estas apelaciones tiene) y Yu Siung (el emperador amarillo o Huang Ti, Rey del Cielo); este último, además de ser considerado padre de la escritura, corrigió el calendario, nombró historiadores y construyó casas y ciudades; en la medicina tradicional china el Rey del Cielo se encarga de conocer el origen de las enfermedades (escribió el libro Nei Ching o Canon, la base de toda la literatura médica china) mientras que el emperador rojo trata estos males. El Canon describe cinco tipos de tratamientos: curar el alma, nutrir el cuerpo, administrar medicamentos, tratar el organismo globalmente y usar la acupuntura y la moxibustión, estrategias terapéuticas que nos recuerdan la labor del médico del tercer milenio. El emperador amarillo (2698-2598 A.C.) estaba casado con la excepcional mujer Si Ling, quien estableció la manufactura de seda.

En relación con medicamentos habría que destacar a Shen Nung (Fig.3-1), padre de la agricultura. Este importante pionero, nuevamente según la leyenda, por su compasión con los enfermos ingirió personalmente centenares de hierbas (y venenos) con el fin de comprobar su valor medicinal, encontrando también antídotos a los venenos; merced a tener un abdomen transparente, podía seguir su recorrido durante la digestión, y lo pintan como un ser de piel verde (por comer tantas plantas), de cabellos largos, quien además utilizaba a sus prisioneros en sus experimentos, lo que no debería sorprendernos demasiado porque en otras culturas antiguas se hacía (método de ensayo y error) y en la época actual los prisioneros participan como pacientes en estudios clínicos, siempre y cuando el investigador se ciña a las normas éticas de la Declaración de Helsinki y al consentimiento informado escrito.



Fig.3-1 Shen Nung, emperador rojo
www.wikipedia.org

Shen Nung, quién vivió hacia el año 3000 A.C., caracteriza a los chinos que frecuentemente han querido usarse a sí mismos como conejillos de indias; no es raro entonces que muriera

intoxicado. Su Gran Herbario o Materia Médica China (*Pen Tsao*), cuya autenticidad (así como la leyenda de su autor) no ha podido ser comprobada, anota información sobre trescientos sesenta y cinco drogas, de las cuales cincuenta y una no eran herbales. Se subdividían en ciento veinte hierbas del emperador, que tenían un alto grado de calidad alimenticia, que no eran tóxicas y podían comerse en grandes cantidades para mantener la salud por largo tiempo; otras ciento veinte del ministro, atóxicas o ligeramente tóxicas, que se tomaban por su acción terapéutica más fuerte para sanar enfermedades, y ciento veinticinco hierbas de los sirvientes, que tenían acción específica para tratar las enfermedades y eliminar el estancamiento; como estas últimas eran tóxicas, no debían consumirse por periodos prolongados de tiempo. De todas maneras esta ha sido una gran contribución a la medicina herbaria, ya que incluye drogas todavía conocidas como la podofilina (para el tratamiento de las verrugas genitales), el ruibarbo, el opio, el acónito, el ginseng, el ginkgo, el estramonio, la corteza de canela, la marihuana (*Cannabis indica*), diferentes clases de té y la Ephedra cínica, tan usada de manera popular en el tratamiento de la obesidad; ha causado muchas intoxicaciones, particularmente porque a veces se identifica la planta con su nombre en chino, y así ni médicos ni pacientes la reconocen. De la Ephedra se aislò en el siglo pasado (siglo XX, quién lo creyera) el alcaloide efedrina, procedente de la hierba china Ma Huang. El Emperador Rojo por ejemplo, observó que la raíz pulverizada de la planta Ch'ang Shan era buena para tratar las fiebres (probablemente malàricas), que ahora se identifica como la Dichroa febrifuga, y una de sus dicroinas es útil para controlar la malaria de los pájaros.

Sobre el Ginkgo biloba se cuenta la anécdota de nuestro héroe el emperador rojo, quien preocupado porque varios miembros de su corte se estaban volviendo seniles, se asomó a su ventana y oyó una voz que le susurraba: “El árbol que ahora observa restaurará las mentes de tus amigos y parientes”. Así fue que dio instrucciones a sus ayudantes para que prepararan un brebaje con sus hojas, sirviendo dicho té a los afectados varias veces al día, por algunas semanas, observando luego cómo estas personas recuperaron mucho de su memoria perdida. Sobre este árbol es importante anotar que aunque existía en el periodo Triàsico y en el Juràsico, incrementándose en el Cretáceo, debido a cataclismos geológicos y a la desaparición de los dinosaurios y otros reptiles gigantes, los que eran importantes dispersadores de sus semillas, hace siete millones de años el Ginkgo desapareció de los fósiles de Norteamérica. En 1691, el alemán Engelbert Kaempfer descubrió que dicho árbol había sobrevivido en la China. Los monjes budistas lo habían conservado como sagrado y plantado en los jardines de palacios y templos.

La medicina china con el tiempo fue sustrayéndose de la influencia de la brujería y la magia, e intervino el pensamiento de grandes hombres como Lao-Tse y Confucio, fundadores de religiones como el taoísmo y el confucionismo. Así se desarrolló la teoría del Yang y Yin o de las fuerzas opuestas: flujo y reflujo, hembra y varón, vida y muerte, sol y luna, calor y frío, fuerza y debilidad, dependiendo el universo y muchas otras cosas del adecuado balance entre ellas. Algo como sencillo y lógico mas no exacto y que fuese similarmente considerado por los griegos y hasta hace menos de dos siglos como la teoría de los humores, además de la de los elementos tierra, agua, aire y fuego, considerados por los chinos, tierra, fuego, agua, madera y metal.

Hacia el siglo V, hubo intercambio de culturas entre los monjes chinos y los de la India, y también comercio entre Japón, Corea y los árabes, y se desarrolló mucho la alquimia; merced al pedido taoísta de longevidad, se hizo mucha experimentación con el sulfuro de mercurio, por lo que esto llevó a una plétora de síntomas característicos de intoxicación por mercurio. El interés en la alquimia desarrolló la ciencia farmacéutica y en el 492 Tao Hong Jing (456-536) sacó un libro con comentarios al clásico herbario del emperador rojo, que incluyó 730 clases de medicamentos. En el siglo VII se escribieron libros de cómo cultivar hierbas, o recogerlas en la selva y posteriormente, durante la dinastía Tang se escribieron verdaderas farmacopeas herbarias oficiales, más otras escritas por ciudadanos particulares. En esa época existió también un famoso médico rural de nombre Sun (581-682), considerado el rey de los prescriptores, quien estudió los tres pilares de la sabiduría china, el Confucianismo, el Taoísmo y el Budismo, y con la integración de la acupuntura, la moxibustión y el uso de drogas, constituyó un sistema completo de medicina. Consideró mejor la prevención que el tratamiento, y como cualquier semiólogo moderno tomaba las historias clínicas basándose en la observación, auscultación, interrogatorio y palpación, dejando el examen del pulso para después de haber oído el tono de voz del paciente y observado su contextura. Consideraba que el éxito del tratamiento se basaba en que el herborista recogiera personalmente las plantas en el lugar y tiempo adecuados, y de que él mismo procesara estas hierbas correctamente. A finales del siglo XVI, el médico farmacólogo Li Shi Zhen (1518-1593), quien visitó muchos países para investigar sobre los remedios locales, estudió numerosas plantas y revisó diversos libros y publicaciones, escribió posteriormente una gran farmacopea que incluyó mil ochocientos noventa y dos drogas, trescientas setenta y seis descritas por primera vez, con mil ciento sesenta dibujos y más de once mil recetas. Dijo lo siguiente sobre el significado de la prevención: “curar enfermedades es esperar a tener sed para cavar un pozo, o fabricar armas después de que la guerra ya ha comenzado”.

En las dinastías chinas tardías, el arsenal terapéutico llegó a reunir hasta dos mil remedios y dieciséis mil fórmulas. Se clasificaban como hierbas, árboles, insectos, piedras y granos. Entre los minerales estaban los mercuriales (como los calomelanos, usados posteriormente para el tratamiento de las enfermedades venéreas), los arsenicales y las piedras magnéticas. El historiador Lyons destaca entre las hierbas la efedra o “cola de caballo”, que ya mencionamos, y que pasó a occidente a través de la farmacopea griega; menciona también al ginseng, popular como en aquel entonces para “recuperar la potencia sexual”. Entre los remedios con principios activos todavía consideramos a las algas marinas (por su contenido de yodo), la madera de sauce (ácido salicílico), el jugo de lúpulo (antiespasmódico, para la dismenorrea) y las flores de morera, para la tensión arterial. Entre las terapias chinas no herbales están la acupuntura y los masajes. A principios del siglo XX, el médico Sun Yat-Sen (quien estudió en occidente), hizo mucho énfasis en la medicina occidental y desarrolló la salud pública, los acueductos y creó oficinas para combatir las epidemias. En las áreas rurales la medicina china tradicional continuó siendo practicada por los “médicos descalzos”, pero en la época de Mao trató de elevarse el nivel de esta medicina, que posteriormente ha tratado de integrarse con la occidental, introduciendo en ellas las prácticas psicológicas y espirituales.

Veamos ahora la medicina en la India. La cultura de este país es milenaria pues la Harappa, civilización del Valle del Indo, surgió para el 3000 A.C. y desapareció 1500 años más tarde. Para esa época menos antigua, los indios sufrían frecuentes invasiones de nómadas arios, los que trajeron consigo sus antiquísimos libros (Vedas) de la sabiduría y rituales de sacrificio. Estos Vedas eran cuatro, el más reciente de ellos fue el Atharvaveda y de allí evolucionó el Ayurveda, con sus libros o “compendios” (en sánscrito, Samhita) como el del médico Charaka (Fig.4-1) y el de su colega Sushruta (el libro quirúrgico); una de las más antiguas escrituras indias, el Rigveda, menciona más de 1000 plantas medicinales. En la historia de la India aparecen algunos personajes muy importantes como Gautama Buda (siglo V. A.C.) y Alejandro Magno, que pasó por allí un siglo después. En el libro precursor del Ayurveda se habla en sus himnos de la magia blanca (que busca la paz, la prosperidad y la curación de la enfermedad) y de la magia negra (que hace estragos por medio de la hechicería).

Fig.4-1. Charaka.



www.freeindia.org

El Charaka Samhita es el libro ayurvédico fundamental y triplica en volumen lo que queda del libro del médico griego más importante, el Corpus Hippocraticum. Tiene ciento veinte capítulos y ocho secciones que tratan de aforismos, diagnóstico, fisiología, ética médica, anatomía y embriología, pronóstico, terapéutica (libro VI, con treinta capítulos), farmacia (libro VII, con doce capítulos) y terapia de purificación. El objetivo de la religión védica es el de mantener un equilibrio entre el macrocosmos y el microcosmos. Para entender el cuerpo hay que comprender los cinco grandes elementos (algo parecido a lo que se decía en la China, o los cuatro “humores” de los griegos), a saber la tierra o lo sólido, el agua o lo líquido, el aire o lo gaseoso, el fuego o lo que puede cambiar las sustancias y el éter, ámbito que es la fuente de toda materia y el espacio donde esta existe.

Para que un tratamiento sea exitoso, además de un buen médico, una enfermera adecuada y un enfermo colaborador, se necesitan remedios que sean fácilmente accesibles, apropiados, útiles en diversas formas y de gran calidad. Las formas activas y a la vez los productos de desecho de los cinco grandes elementos se llaman “doshas”. Para ayudar a equilibrar estos “doshas” se utilizan según el contexto una larga y variada terapéutica en la cual se recomienda la moderación (que siempre es buena). Entre las técnicas usadas (y es una larga lista) están las de purificación, cirugía, fármacos, cauterización, dieta, hierbas, minerales, masaje, digitopuntura, manipulación de los marmas, ejercicios (entre ellos el yoga), música clásica india, aromaterapia, esencias florales y de gemas, remedios “potenciados” o infinitesimales como los de la homeopatía, terapia por el color, meditación, visualización, canto salmodiado y adoración ritual. La acupuntura cabe en el tratamiento ayurvédico, aunque no está incluido en el esquema clásico.

La terapia de la enfermedad es una especie de progreso espiritual y la vista del sanador (médico-gurù) es una peregrinación. El elemento fuego habrá de purificarlo de sus pecados, dietéticos y de otras clases. La mayoría de los pacientes tiene muchas toxinas acumuladas a lo largo de una vida de imprudencias y estas no pueden eliminarse de forma inmediata. En vez de quedarse preocupado solamente por un órgano, centro de energía o “chakra”, es mejor ver el cuadro general. Hay tres terapias en relación con la localización de su acción: la “científica”, en la que se incluye la dieta, actividades y remedios adecuados según la estación y el clima; la conquista de la mente y la terapia divina. Múltiples tratamientos se utilizan, entre ellos el calor y el frío, los enemas, las purgas y las sangrías, los aceites, los vomitivos, la terapia del sudor y la medicación nasal. Dentro de las sustancias medicinales juegan papel muy importante las plantas, aunque también los minerales y los productos animales. La preparación de una medicina ayurvédica es labor de un experto cocinero que domine el arte de mezclar las diversas sustancias, para crear un producto que sepa bien y que tenga un efecto coherente.

La farmacología ayurvédica difiere de la occidental moderna, que trata de extraer y purificar los principios activos de las plantas, pero se parece a la medicina china en cuanto sus técnicas perfeccionan la acción de la sustancia principal de un compuesto, pero no trata de aislar las fracciones químicas. Dicen ellos que la reserpina tiene efectos secundarios pero la Rauwolfia serpentina no, pues es un ser vivo. Con las plantas se hacen polvos, jugos, pastas, se practica la decocción, se hacen infusiones calientes o frías, mermeladas, vinos, píldoras, grasas medicinales y aceites.

Muchas plantas de la India, utilizadas en la medicina occidental alopática, como el sen o el plátano para el estreñimiento, la Rauwolfia y muchas otras, no se usan en la medicina ayurvédica. La lista de las plantas ayurvédicas es extensa, y puede consultarse en alguno de los muchos libros sobre el tema. El Ayurveda se ocupa de las características de las hierbas y de los efectos que producen al ser ingeridas, más que de sus características taxonómicas. Los efectos de las plantas pueden ser proporcionar fuerza al cuerpo y a la mente, desmenuzar o solidificar las heces, incrementar la fuerza de los tejidos sólidos, encender el fuego digestivo, raspar la masa del cuerpo, destruir la saciedad aumentando el apetito o realzar el color del organismo. Muchas de estas plantas llevan nombres indios, pero hay otros como el aceite de ricino, la pimienta negra, el sándalo o el jengibre, más conocidos en las culturas occidentales.

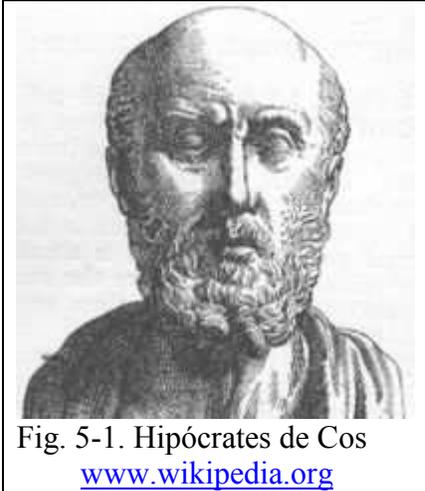
EL PADRE DE LA MEDICINA

Cuando hablamos de historia pensamos en Grecia; y si esta historia es del arte de curar, de inmediato viene a la mente el nombre de Hipócrates, denominado el “Padre de la Medicina”. Aunque este clínico que nació en la Isla de Cos cuatrocientos sesenta años antes de Cristo (durante el extraordinario siglo de Pericles o siglo de oro de Grecia), fue un notable médico –mencionado dos veces por Platón- tiene además el enorme mérito de haber transformado la medicina mágica en científica. Se dice que fue descendiente de Asclepios, llamado Esculapio por los romanos, o quizá del gremio de los asclepiades, clase sacerdotal dedicada al arte de curar. Pero la práctica del médico de Cos dista mucho de la ejercida por los asclepiades de esa misma isla.

Su obra se ha llamado “Colección” o “Tratados Hipocráticos” (*Corpus hippocraticum*); fue escrita más que por él, por sus contemporáneos, aunque ciertamente en sus enseñanzas se inspiraron todos los libros. La producción de estos escritos se hizo por varias personas de diferentes regiones, a lo largo de unos dos siglos (V y IV A.C.). Son cerca de sesenta tratados, cincuenta y tres si se usan los criterios más estrictos; unos más conocidos que otros, son por regla general ignorados por el médico promedio de hoy en día.

La Grecia de los orígenes recibió como es lógico el conocimiento de los antiguos egipcios, de los hindúes, hasta de los persas y babilonios. De todos es sabido que las leyendas griegas hablan de dioses y semidioses, y que estos últimos probablemente existieron en la vida real, así no hubiesen realizado las hazañas que el mito les asigna. Zeus era sin duda el dios más importante del Olimpo, y respecto a la salud debemos referirnos a Apolo. Este dios, hijo de Zeus, nació en la isla de Delos y luego se trasladó a Delfos, donde venció a un terrible monstruo que allí habitaba. En Delfos hay un sitio que se llamaba el “oráculo”, donde sacerdotisas daban consejos muy bien pagos pero de una vaguedad tal que, no importa cual fuera el resultado, terminaban teniendo la razón. Apolo le enseñó el arte de curar a Quirón el centauro, quien a su vez instruyó a Jasón, a Aquiles y al semidiós Asclepios, llamado Esculapio por los romanos; a este último el mito lo declara hijo de Apolo y padre de Higeia (diosa de la salud) y Panacea (diosa de la curación). Sin embargo debió tener existencia humana hacia el 1250 A.C. y como tal fue un médico perfecto según las tradiciones homéricas, siendo en la realidad padre de los físicos (cirujanos) Macaòn y Polidairo, que aparecen atendiendo heridos en “La Iliada”. Los seguidores de Esculapio se hicieron famosos por los templos o “Asklepieta”, donde se llevaban a cabo unas curas de sueño o incubaciones. Allí llegaban los enfermos incurables a pasar una noche en el Àbaton o peristilo del templo, al que le entraba aire por todos lados. Mientras dormían los enfermos, las serpientes lamían sus ojos o sus heridas, mientras durante el sueño se le aparecía alguien que le daba instrucciones de cómo curarse. Lo curioso es que todos se curaran, y que dichas sanaciones fueran inmediatas y milagrosas, pues se trataba de pacientes incurables. En las inscripciones encontradas en unas tablas de piedra en Epidauro, hay unas cincuenta y cinco de estas “historias clínicas” que narran dichas curaciones. Pero nunca había fracasos. El templo más famoso de Esculapio llegó a ser el de la isla tiberina (frente a Roma), adonde eran enviados los esclavos a curarse, mientras que por orden del emperador Claudio, sus amos debían pagar los costos de estas sanaciones. Algunos otros santuarios de Esculapio – cuyo bastón con una serpiente enrollada ha llegado a ser la popular identificación de los

médicos- se encontraban en la región de Epidauro, en la isla de Cos, en Tricca, Lebén, Delfos, Pérgamo (cuna de Galeno), Esmirna y otros sitios.



La medicina hipocrática y esa gran biblioteca médica que constituye el “Tratado”, por el contrario observa, analiza, acepta que hay males incurables y que muchos enfermos morirán. Cree ella que el gran médico es la naturaleza, por lo que es poco partidaria de las intervenciones terapéuticas, bien sean médicas o quirúrgicas; tiene como lema el “Primum non nocere” (ante todo no hacer daño). Le espantan las enfermedades iatrogénicas. Y esos médicos hipocráticos, tan dados a escribir sus experiencias, fueron cediendo su autoría a Hipócrates (Fig.5-1), que en el curso de los años se fue volviendo grande, particularmente cuando Galeno decidió endosarle a él la primacía de la obra. Y en siglos posteriores, aparecieron otros que quisieron endiosarlo aún más. Hipócrates y sus seguidores estuvieron influidos por los filósofos pre-socráticos, que aunque no fueron médicos, ejercieron cierto dominio con sus teorías sobre la medicina anti-mágica, la basada en los hechos y en la observación; entre estos pensadores (siglo VI A.C.) sobresalen Tales de Mileto, Anaximandro y Anaximenes, también de Mileto, Heráclito de Éfeso, Parménides de Elea, Empédocles de Agrigento, Anaxágoras de Clazomenae, Demócrito de Abdera y Diógenes de Apolonia. Muchos fundamentos fueron aportados por el matemático Pitágoras, considerado el padre de la aritmética; la doctrina de los números sugirió a Hipócrates los días críticos: las crisis neumónicas al séptimo día, las fiebres tercianas y cuartanas del paludismo, etc. Uno de los discípulos de Pitágoras, Empédocles (quien mencionó a los siameses y a los hermafroditas, y que opinaba que en la naturaleza había una depuración que permitía la supervivencia de los más fuertes), consideraba al universo y a todas las cosas compuestas de cuatro elementos, tierra, agua, aire y fuego. Y de allí salió la teoría hipocrática de los cuatro humores, flegma, sangre, bilis amarilla y atrabilis (o bilis negra), que mientras se encontraban balanceados, de una manera armónica, la salud persistía. Pero su desequilibrio, y la eventual preponderancia de alguno de los humores, hacía que determinada enfermedad apareciese. De estos cuatro elementos y humores salen las cuatro estaciones, los cuatro sabores, los cuatro tipos de personalidad (flemática, sanguínea, biliosa y atrabiliaria), y años más tarde respaldados por Galeno, logran llegar firmes hasta finales del siglo XVI; en esta época, personajes como Vesalio, Fabricio o Paracelso,

empiezan a cuestionar estos y otros principios inflexibles y dogmáticos. Y luego desaparecen del todo estas teorías en el siglo XIX, cuando la ciencia despegaba en forma real.

La Colección o Tratado tiene como decíamos, algo menos de sesenta libros. Uno de los más conocidos es el “Juramento hipocrático” (en el que se jura por Apolo el médico, por Higeia y Panacea, mas no por Esculapio); este es un código de ética que reglamenta el ejercicio de la medicina. Otro de los libros recoge la sabiduría médica en forma sintética y se titula “Aforismos”. Hay algunos otros dedicados a la mujer, a la maternidad, a la esterilidad y a las enfermedades propias del sexo femenino; algunos tratan de la naturaleza del hombre, de las epidemias, de las enfermedades agudas, de la cirugía y de la traumatología, los problemas digestivos, etc. Hay uno muy práctico sobre la salubridad de los aires, de las aguas y de los lugares, y otro sobre la “Enfermedad sagrada” o epilepsia, que Hipócrates considera una disfunción tan natural como las otras y no un mal de endemoniados. Se interesaron por primera vez en el pronóstico de las enfermedades, y a este tema dedican un libro. En cuanto a los tratamientos, operaban cuando era necesario y tenían algunas normas sobre la limpieza del cirujano, la iluminación del campo quirúrgico y el control de la hemorragia.

Los médicos hipocráticos eran muy partidarios de las dietas, y en realidad sus terapias herbales eran mezclas de ciertos alimentos naturales que para hacerlos más agradables al gusto los sometían a procesos diversos. En el libro “Medicina Antigua” se menciona lo siguiente: “De hecho fue la necesidad la que llevó a los hombres a buscar y descubrir la medicina, puesto que los enfermos no requieren la misma alimentación que los sanos... entonces una dieta fuerte y propia de animales hacía que los hombres primitivos padecieran dolores, sufrimientos terribles y muertes fulminantes... se hizo necesario que dichos alimentos tuviesen que modificarse para hacerlos aceptables al consumo humano. Así que, a partir del trigo, después de haberlo remojado, aventado, molido, cernido y mezclado, cocidiéndolo después elaboraron pan; de la cebada también hicieron torta y, sometiéndola a muchas otras manipulaciones, la hirvieron y la cocieron; mezclaron y equilibraron así los elementos fuertes con otros más débiles, adaptándolos todos a la naturaleza y capacidad del hombre, guiados por la idea de que si los comían siendo fuertes su organismo no podría asimilarlos y causarían dolores, enfermedades y muerte; y que, por el contrario, aquellos que pudieran asimilarse redundarían en nutrición, crecimiento y salud”. Consideraban que aún alimentos tan útiles como la cebada para las terapias de estos médicos, podrían ser tóxicas si se daban en cantidades excesivas.

El agua de cebada era pues muy favorecida por Hipócrates; también la miel, mezclada con vinagre o con agua, en el primer caso para el dolor y en el segundo para la sed y la deshidratación. Usaban plantas con flores silvestres perennes, mostaza, hierbas de sabor amargo ricas en flavonoides, zanahorias silvestres, cocombros chorreados, y muchos otros, mezclados según fuese el mal.

Los remedios refrescantes en fiebres altas tienen propiedades diversas: “Unos hacen orinar, otros defecar, otros ambas cosas o ninguna de ellas, sino que solo refrescan como cuando se derrama agua fría sobre un recipiente con agua hirviendo... ni lo dulce conviene a todos ni lo agrio, ni pueden (los enfermos) beber las mismas cosas”. Dentro de estos remedios refrescantes describe el autor veintidós de ellos, como por ejemplo: “Cuece hidromiel

mezclada con agua hasta que quede la mitad. Después echa apio, déjalo enfriar y dáselo en pequeñas cantidades”. O “vino viejo de Tasos, dale una parte de vino y veinticinco de agua”. Este otro: “Tres pellizcos de poleo, el doble de apio, que cueza en vino mezclado con agua y dáselo. Este remedio no sólo es diurético sino que también arrastra la bilis viente abajo” (Sobre las enfermedades, III).

En una serie de frases (correspondientes a seis párrafos del libro “Afecciones”), el autor alude a una obra en la que se describen diferentes tipos de medicamentos para administrar en enfermedades precisas, dándosele en algunos casos a esta obra el nombre de “El Recetario”, libro que sin embargo no aparece en parte alguna en los tratados hipocráticos, al menos en forma individual.

También se dice: “Cuando a consecuencia del vino o de la comida le coge a uno el cólera o la diarrea, es conveniente permanecer en ayunas, y si tiene sed, dar vino dulce o aguapié dulce” (¿acaso el “refajo” del interior colombiano?).” Nicòxeno, en Olinto, padecía la misma dolencia (frenitis)... tomó primero agua de cebada, a veces jugo de manzana, granada, caldo frío de lentejas tostadas, agua hervida de harina de trigo también fría y una infusión ligera. Se salvó”. Como expectorante recomendaba el autor: ... “elèboro blanco, tapsia, elaterio fresco, a partes iguales cada uno..... (o)... una queramis de arum itálico, una de pastinaca y de ortiga y un pellizco de mostaza y de ruda y como un haba de jugo de silfio”. Para las anginas se usaba el siguiente medicamento: “millo (*Panicum miliaceum*) o granos de cebada tostada, uva pasa silvestre, ajenjo, cocombro y miel”... “frena los vómitos el jugo de albahaca en vino blanco”.

Los libros mas orientados a los medicamentos son los dos sobre la mujer y sus enfermedades y allí se incluyen muchas fórmulas, de esas que se usan como remedios caseros y que son transmitidos de una generación a otra. Era muy importante el control de las menstruaciones, pues los griegos consideraban la amenorrea como peligrosa (ya que la paciente podría estrangularse o atacar a otras personas para matarlas), por lo que se recomendaban los emenogogos, remedios para hacer venir la menstruación. Muchos de ellos también pudieron usarse para acelerar el trabajo de parto o para terminar un embarazo indeseado. Estos medicamentos podrían tener múltiples usos, como la rùa, hierba de sabor amargo y fuerte olor, las mentas, las semillas de la granada, la ortiga, la belladona (de la familia de la adormidera), que se consideraban efectivas en las dosis adecuadas (aunque en dosis excesivas podrían ser fatales). Se hacen por ejemplo 21 referencias al opio en estos libros ginecológicos, en forma de bebida para el útero fibrilar o para problemas de la matriz. Una terapia que se denominaba “de los excrementos” fue también muy utilizada en ginecología.

Tal vez el primer medicamento con marca (que ahora se llamaría “registrada”, pues estas marcas son la columna dorsal de los negocios) fue la “Terra Sigillata” o tierra sellada, tableta de arcilla que se comercializaba en la isla mediterránea de Lemos un poco antes de Hipócrates, y que por su fama en aquel entonces, imaginamos que no necesitaría ser promovida ante los médicos por “visitadores” o “representantes” de los fabricantes. Una vez al año, con la presencia de autoridades civiles y eclesiásticas, se extraía la arcilla del pie de una colina, se lavaba luego, se refinaba y espesaba, para después ser transformada en pastillas que llevaban el sello oficial de los sacerdotes, se secaban entonces dichas tabletas

al sol y se distribuían. Como sabemos, una marca permite la confianza de los consumidores porque indica el origen de la fabricación que la experiencia muestra como confiable.

La terapéutica no era muy agresiva en los tiempos de Hipócrates. Creían ellos más en el efecto sanador de la naturaleza y en dejar que las enfermedades siguieran su curso natural. Pero sí abandonaron casi del todo las creencias mágicas, tan comunes en las comunidades primitivas, aunque en todas las épocas el médico ha tenido mucho de mago y de sacerdote, pues no hay duda que la fe tiene poderes curativos. Pero aunque hubo un tiempo en que los profesionales del arte de curar desempeñaban el papel de Dios, en la era moderna su credibilidad con frecuencia se cuestiona, en parte por que los sistemas de salud le han quitado autonomía al médico, y por que los pacientes pueden además aprender sobre sus enfermedades a través de otras fuentes de información.

La humanidad ha tenido períodos de quietud intelectual pero otros han sido de progreso incontenible. La centuria de la tecnología que acaba de pasar es un ejemplo, al igual que los tiempos dorados de la cultura helenística en el periodo post-alejandrino.

En la época de los griegos no había universidades pues estos institutos de educación empezaron a desarrollarse en la edad media, a la sombra de los conventos y de las grandes catedrales europeas. Los centros culturales fueron las calles de Atenas para Sócrates, la Academia para Platón, el Liceo para Aristóteles y el Museo para los filósofos de la escuela de Alejandría. Estos personajes y movimientos ensancharon en línea descendente el conocimiento humano, lo enseñaron o lo escribieron. El último de estos grandes filósofos (Fig.6-1) concibió la lógica y creó el silogismo, redactó la física, vislumbró la metafísica, habló de la sicología, se inició en la fisiología y describió a los seres vivos convirtiéndose en verdadero biólogo.

Aristóteles (384-322 AC.) era pues un hombre meticuloso que quiso poner orden en los conceptos de los seres humanos; posterior a Hipócrates y discípulo de Platón, lo admiró y respetó mucho pero a su vez combatió sus teorías acerca de que los seres creados, percibidos por los sentidos, existieron antes en el mundo de las Ideas Eternas, que les servían de molde. Fue maestro y tutor de Alejandro Magno y se interesó en los cambios de la naturaleza. Hablaba de que estos tenían cuatro causas; si tomamos como ejemplo la

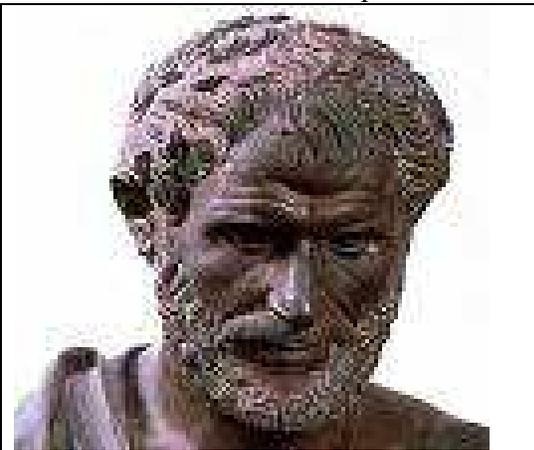


Fig.6-1. Aristóteles (www.avizora.com)

lluvia, esta tiene una causa “material” (nubes o vapor de agua allí presentes), otra “eficiente” (su enfriamiento), una “formal” (su caída al suelo) y una causa “final” (¿por qué llueve?); llueve porque las plantas y los animales necesitan el agua para poder crecer (la tarea o “intención” de las gotas de lluvia). Fue probablemente el mayor genio científico que ha conocido el mundo; aunque no fue médico ni hizo aportes particulares a la

terapéutica, sí influyó en la medicina. Dejó las bases de la anatomía comparada y de la embriología (desarrolladas luego por Vesalio y por Fabricio de Aquapendente). Diseñó innumerables animales, especialmente peces y moluscos; describió a las abejas, a su “jefe” (o reina), de cómo forman un enjambre, fabrican la miel y construyen la colmena. Informó acerca de la “lija placentaria”, prolijamente analizada por Müller veinte siglos más tarde. El filósofo de Estagira fue una de las más vastas inteligencias que ha conocido la humanidad, quien se interesó prácticamente por todo. Habló de la moral en las costumbres en su “Ética a Nicómaco”, disertó sobre política y retórica, estudió la meteorología (y la astronomía) y escribió versos; muchas de sus descripciones y clasificaciones subsisten hoy en día; la primera chispa del evolucionismo se vislumbra en sus conceptos sobre la naturaleza. De sus ideas nació la teoría de los humores (sangre, flema, bilis amarilla y otra, negra) cuyo desequilibrio causaría la enfermedad. El cuerpo humano tiene entonces cuatro características, calor y frío, sequedad y humedad. Suena simplista a la luz de nuestros conocimientos actuales, mas no lo era para su época. Una investigación científica concreta suya fue la del desarrollo del polluelo dentro del huevo. Sobre esto, Platón habría dicho: ¿que fue primero, la gallina o la “idea de gallina?”

Posteriores a Aristóteles son los botánicos Teofrasto y Dioscórides, a quienes dedicamos capítulo aparte. Vale la pena mencionar aquí a la escuela médica de Alejandría, que fue previa al poderío romano. Un año antes de morir a la temprana edad de 33 años, el hijo de Filipo de Macedonia fundó en Egipto la ciudad de Alejandría (hizo lo mismo en otros países, pero de todas esas ciudades que llevaban su nombre –Iso, Oxus, Susiana, Troa y Alejandrescata- sólo sobrevivió esta); tenía dos barrios o cuarteles, uno de los cuales era el de Rhacotis, donde se encontraba el pueblo original; el cuartel de Bruquión era por otro lado el barrio real donde se ubicaban suntuosos edificios como el Palacio, el Museo(lugar de filósofos y artistas, academia que albergó la famosa escuela neo-platónica de Alejandría, incluyendo a la escuela médica), los templos y la Biblioteca. Fue esta última fundada por Ptolomeo Sotero (General de Alejandro) y es recordada por los 700.000 rollos de papiros que llegó a tener en la época romana. Hay que anotar que unos cuatrocientos mil estaban en el Bruquión propiamente dicho, que fue la parte que sufrió un incendio durante la retirada de Julio César en la época de Cleopatra y su hermano Ptolomeo; otros trescientos mil papiros logró albergar el templo de Serapis (inicialmente fueron 42.800 rollos que hubo que trasladar del primer edificio); la biblioteca logró crecer tiempo más tarde- gracias a la donación que Marco Antonio le hiciera a Cleopatra de los libros de los reyes de Pérgamo- y logró salvarse en buena parte del asalto de los cristianos en el 389 D.C. Este suntuoso templo o Serapiòn era el último refugio de la teología y de la creencia paganas y fue transformado en la iglesia de San Arcadio. Los cristianos sin embargo continuaron dándole a Alejandría la primacía científica, por lo que la biblioteca siguió ensanchándose. Tras la división del imperio romano, esta ciudad quedó ubicada en el de Oriente. Cuando se propagó el Islam, allí llegó el general Amrù, de los ejércitos del califa Omar. Tras largo sitio, logró tomársela y en principio respetar la biblioteca. Pero consultado el califa, este contestó al mejor estilo salomónico pero increíblemente equivocado:” Si los libros que allí hay están conformes con el Corán, son inútiles; pero si son contrarios, deben ser destruidos”. Se dice, aunque no con absoluta certeza, que los rollos sirvieron de combustible durante seis meses a los 4.000 baños que había en la Alejandría de Egipto. En este tercer milenio se encuentra lista una suntuosa reproducción de la biblioteca, con todos

los elementos modernos y cientos de miles de volúmenes y de documentos de toda naturaleza, que fue inaugurada en 2002.

De la escuela médica de Alejandría recordamos a Heròfilo (anatomista) y a Erasistrato (fisiólogo y fundador de la anatomía comparada), quienes para procurar mejores conocimientos, con permiso real disecaban vivos a criminales próximos a ser ejecutados (si le hemos de creer a Celso), cosa repugnante que los señalaría como precursores de aquellos médicos nazis que experimentaron con prisioneros judíos hasta causarles la muerte. Entristece pensar que esto sucediera precisamente en el centro de la cultura post-ateniense, que debía iluminar al mundo con su pensamiento. De todas maneras este par de médicos ensancharon en gran manera los conocimientos anatómicos e iniciaron algunos procedimientos quirúrgicos novedosos.

Alejandría no aportó nada especial en materia de medicamentos, aunque allí hubo –según Otero-Ruiz- “primitivos farmacólogos y toxicólogos”. Fue la primera escuela médica de gran prestigio de la que tenemos noticia. Galeno recogería y transmitiría sus conocimientos, aunque alterando muchos de ellos. Algunos de los perdidos manuscritos alejandrinos se recuperaron a finales de la Edad Media pues habían logrado pasar a España por los árabes, o al imperio romano.

LOS BOTANICOS DE LA ERA GRECO- ROMANA

El pensamiento científico, filosófico, no mágico se dio en Grecia y posteriormente en Roma. Estos pensadores cambiaron el rumbo de la medicina y quisieron organizar la historia natural, entre otras cosas con fines terapéuticos. Los filósofos presocráticos iniciaron la labor de analizar lo que era el hombre, y lo que eran los seres y cosas que le rodeaban. Manuela García escribe lo siguiente en su Introducción a la Materia Medica de Dioscórides, Botánico de Anazarbo: “Los primeros en expresar alguna idea sobre las plantas y una concepción filosófica sobre la enfermedad y la salud, del hombre como un organismo complejo sometido a la acción de diversos factores naturales, fueron los pensadores del periodo presocrático Alcmeón de Crotona (donde había una prestigiosa escuela médica), Empédocles de Agrigento y Diógenes de Apolonia... tratan de buscar el origen de todas las cosas, explican el nacimiento de las plantas a partir de los elementos del agua y de la tierra, del aire y de la lluvia... la botánica en la Antigüedad es una ciencia íntimamente relacionada con la medicina...”. Aristóteles hizo posteriormente un serio intento de organizar la historia natural, y entre sus libros queda uno sobre los animales. Su más prominente discípulo (y sucesor en el Peripatos de Atenas), Teofrasto (307-256 A.C.), escribió una verdadera botánica, la “Historia Plantarum”. Esta fue la época de Alejandro Magno, quien murió en el año 323 A.C. Habíamos comentado en anterior capítulo que este gran militar conquistó prácticamente todo el mundo conocido (Persia, Egipto, India, entre los más importantes) y fundó la ciudad de Alejandría en Egipto, donde su sucesor Ptolomeo fundó la famosa Biblioteca que contenía varios cientos de miles de rollos de papiros; fue una tragedia intelectual sin precedentes su destrucción parcial o total en diferentes épocas. Esta ciudad fue también sede de una famosa escuela médica que heredó las enseñanzas de Hipócrates, que luego pasaron a Roma. Allí se intercambiaron conocimientos de las antiguas civilizaciones con la cultura greco-romana, lo que explica las grandes similitudes entre el inventario de cientos de drogas utilizadas en todos estos países.

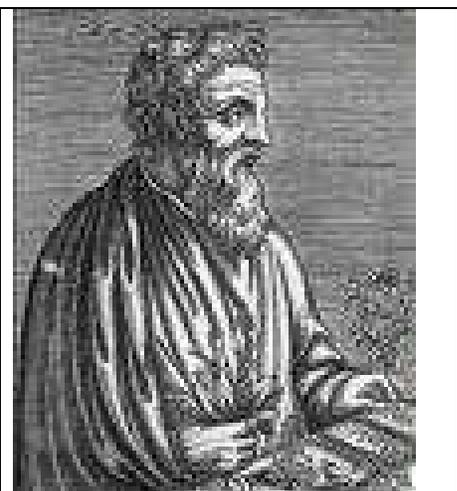


Fig.7-1. Dioscórides de Anazarbo
www.mlahanas.de

Cerca de cuatro siglos más tarde, Pedanio Dioscórides (hacia el 60 D.C.) escribió un libro que por centurias fue considerado la obra maestra y clásica de la terapéutica y se llamó “Plantas y remedios medicinales” o “De Materia Medica”. Contemporáneo de este último es Plinio El Viejo, quien escribió la monumental “Historia Natural”. Ambos utilizaron fuentes comunes, particularmente el texto de Sextio Níger y el de Cratevas, del cual se toman dibujos botánicos pero cuyas descripciones de plantas eran algo inexactas. Si bien nos hemos detenido con cierto detalle en la obra de los médicos hipocráticos, analizaremos la de estos dos naturalistas, Teofrasto y Pedanio Dioscórides.

Teofrasto de Ereso y Dioscórides de Anazarbo (Fig.7-1) fueron escritores de trabajos muy diferentes pero que tenían el mismo objetivo: crear un método de organización de las plantas, de la forma como las estudiamos. Ambos fueron personas muy respetadas en su tiempo y sus obras sobrevivieron el pasar de los siglos, a través de los cuales sus obras (particularmente la de Dioscórides) fueron sometidas a modificaciones y “mejoras”, según los nuevos traductores y editores, algo que recordaría las ediciones modernas de las obras científicas, que van saliendo “ampliadas y mejoradas”. Por ejemplo el texto de Dioscórides sufrió pronto contaminaciones e interpolaciones y se alteró mucho al ponerlo en orden alfabético, además de enriquecerse con comentarios y explicaciones de los escribas o copistas posteriores.

Hoy día muchos consideran a Teofrasto un personaje más científico y a Dioscórides más representativo de la medicina popular o “folklórica”; sin embargo esto es discutible, pues el segundo personaje describe el resultado de largos años de investigación de campo, y aunque no tenía noción de química de las plantas (sólo se la imaginaba), sus descubrimientos todavía tienen eco en el campo de la etnobotánica, donde los científicos aún encuentran nuevos usos para las plantas y para las drogas que de ellas vienen. En cuanto a Teofrasto, fue un biólogo que sentó las bases de la botánica científica moderna y describe la morfología, la historia natural de las plantas y sus usos terapéuticos; la primera referencia al opio o “jugo de amapola” la hizo él, aunque los efectos psicológicos del *Papaver somniferum* se conocían desde los tiempos de los sumerios. En los nueve libros de su “Historia Plantarum” enfoca el problema de la clasificación de las plantas, descripción y diferenciación de los diferentes tipos (árboles, arbustos, sub-arbustos y hierbas), partes esenciales y comunes a casi todas ellas (raíces, tallos y ramas), componentes anuales como hojas, flores y frutos, localización geográfica y usos. Una segunda obra con seis libros, “de Causis Plantarum”, explica la teoría que hay detrás de los hallazgos por observación, de por qué y cómo germinan las plantas, cómo crecen y se enferman, cómo las afectan las acciones de la naturaleza como el clima y la clase de suelos, así como la acción del hombre a través de los cultivos. A diferencia de los animales, más difíciles de clasificar, a las plantas les nacen nuevas partes durante la vida, y tienen como sustancias fundamentales entre otros componentes, venas, fibra y carne; explica cómo se recogen la mirra y el incienso, cómo se hacen las incisiones en los tallos de las plantas para extraer la goma, cómo es el proceso de la germinación de las semillas y distingue las monocotiledóneas de las dicotiledóneas. Siglos más tarde Linneo revisaría y mejoraría notablemente su obra. Dioscórides por otro lado fue un cirujano militar (entrenado en Alejandría) que sirvió en el ejército del emperador Nerón, y al igual que su contemporáneo Plinio recorrió el Imperio Romano y trascendió sus fronteras. Su obra “de Materia Medica” fue considerada texto de botánica y medicina, hasta cuando en el siglo XIX la química orgánica logró extraer

alcaloides de las plantas, lo que mejoró notoriamente su potencia, a más de que fue posible conocer mejor sus propiedades farmacológicas, dándole a estos alcaloides propiedades más concretas. La “Materia Medica” tiene cinco libros, dedicados todos al médico Ario de Tarso, quien fuera su profesor de medicina. En el libro I indica lo siguiente en el primer párrafo: “Aunque muchos escritores tanto antiguos como recientes han compuesto tratados sobre la preparación, el poder y la verificación de los medicamentos... unos no acabaron su obra, otros refirieron la mayor parte a partir de cosas oídas... omitiendo por completo la consideración de las hierbas, tocaron de manera escasa esta materia, no hicieron mención tampoco ni de minerales ni de aromas. Cratevas el herbolario (quien escribió un libro ilustrado sobre las raíces) y Andreas el médico... dejaron sin anotar numerosas raíces muy útiles y algunas hierbas”.

Si uno revisa los cinco libros, encuentra en ellos algún parecido con un diccionario o “vademécum” herbario y de algunas sales y de organoterapia; es la más amplia guía farmacéutica de la antigüedad. La forma como ordena estos relatos es siempre la misma, primero el nombre y el sinónimo, si este existe, el hábitat, la descripción física, las propiedades de la droga, los usos medicinales, efectos colaterales, dosis, forma de cultivarlas y depositarlas, detección de la adulteración, usos veterinarios, usos mágicos o no-médicos, y sitios donde es factible encontrar estas plantas. Y ¿a qué propiedades se refiere el autor? La lista es larga, y en una sola planta pueden existir varias de ellas. Tenemos las que calientan, ablandan, son astringentes (o anti-diarreicas), diuréticas, secadoras, enfriadoras, agudizadoras, adelgazadoras, hipnóticas, relajantes, limpiadoras, endurecedoras y nutritivas. Aunque hay toda clase de vegetales, se hace mención a un grupo especial, las solanáceas, clase a la que pertenece la adormidera y la mandrágora, y en América siglos después, el tabaco, la papa y el tomate. Como datos útiles encontramos... “que de las hierbas medicinales se conservan durante muchos años sólo el elèboro blanco y el elèboro negro, las restantes son útiles no más de tres años. Las que son ramosas, entre las cuales están el cantueso, el camedrio, el polio, el abròtano, el serifo, el ajenjo, el hisopo y las semejantes a estas, deben ser recolectadas cuando están llenas de semilla, las flores antes de su caída, los frutos cuando están maduros, y las semillas cuando comienzan a secarse, antes de que se desprendan”.

Y continúa con sus consejos de verdadera farmacia: “Se debe extraer el jugo de las hierbas cuando los tallos están recién brotados, igualmente también el de las hojas. Los licores y lágrimas se deben coger cortando los troncos cuando están aún en pleno vigor. Para guardar las raíces, los licores y las cortezas hay que cogerlos cuando las plantas empiezan a perder las hojas y, limpias, deben secarse, principalmente en lugares no húmedos; las que tienen tierra o lodo deben lavarse con agua. Guárdense las flores y cuanto es de buen olor en cajitas de madera de tilo seco; a veces también se envuelven útilmente en papeles o en hojas, para la conservación de las semillas. Para los fármacos líquidos conviene cualquier materia de plata o de vidrio o de cuerno; también es apropiado el barro cocido, no poroso... los vasos de cobre son convenientes para los medicamentos oftálmicos líquidos y para cuantos se hacen de vinagre, o de pez líquida o de resina de cedro. Las grasas y las médulas guárdense en vasos de estaño”.

En el primer libro el autor se explaya sobre los aromas, el aceite, los perfumes, los árboles, los licores, las lágrimas y los frutos. En el segundo, los animales, la miel, la leche, la grasa,

los cereales, las hortalizas, los ajos, las cebollas y la mostaza. En el libro III se dedica a hablar de las raíces, jugos, hierbas y semillas, tanto de naturaleza medicinal como las afines. En el libro IV, de las hierbas y raíces que faltan; aquí habla de la adormidera (que cura el insomnio), la mandrágora y la cicuta (que en dosis altas matan) o la zarzaparrilla, antídoto para venenos mortíferos. El último libro está dedicado a los vinos y a los minerales, como por ejemplo las sales de plomo y de cobre. En conjunto, trata de unas 600 plantas, 35 productos animales y 90 minerales (mientras que en el Corpus Hippocraticum, sólo 130 sustancias son incluidas).

La “Materia Medica” es considerada el texto más exitoso de botánica que alguna vez se haya escrito. De las ediciones posteriores existe un magnífico manuscrito del 512 DC llamado el “Código de Dioscórides de Juliana Anicia” (o “Código Vindobonense”), considerado un espléndido monumento de arte botánico, ya que los dibujos de las plantas allí contenidos no fueron sobrepasados en un milenio e incluye 384 páginas completas de pinturas de plantas y algunas pequeñas de pájaros. Este manuscrito parece haber sido un regalo de boda para dicha Anicia Juliana, hija del emperador bizantino Flavio Anicio Olibrio. Se discute si esta lujosa iconografía es original de Dioscórides o más bien de Cratevas, de quien se sabe que pintó las figuras de las hierbas con su propia mano.

Dioscórides se considera un verdadero médico o “Iatros”, y hace diferenciación con los “cortadores de raíces” y “vendedores de drogas”. Él es un médico mas no un filósofo de la medicina; no acepta, o no tiene en cuenta, la teoría de los humores de los colegas hipocráticos, pero tampoco las curaciones psico-espirituales de los seguidores de Esculapio. En botánica, él organiza las plantas de acuerdo a sus propiedades, pero es una clasificación tan opaca que sus inmediatos predecesores no la entienden, por lo que la reorganizan, la ponen en orden alfabético y le hacen otra serie de cambios, particularmente Galeno cien años más tarde, quien por otro lado siente profundo respeto por Dioscórides.

El término enciclopedista nos recuerda más a los pensadores franceses de la época de la ilustración o a las modernas colecciones de libros que traen información sobre toda clase de conocimientos. En Roma y en el medioevo, hubo grandes eruditos que estudiaron lo que el mundo conocido había logrado descubrir, o intuir u observar, para luego plasmarlo en libros, algunos de los cuales han llegado hasta nuestros días.

Los más conocidos, Cornelio Celso y Cayo Plinio Segundo (conocido como Plinio El Viejo) vivieron en el siglo I en Roma (al igual que Dioscórides). Plinio escribió muchas obras pero sólo llegaron hasta nosotros los treinta y siete libros de su “Historia Natural” y fragmentos de otros volúmenes. Durante dos años de investigaciones recopiló toda la información que pudo sobre historia, física, biología, cosmología, astronomía, zoología, botánica, agricultura, química, geografía, nutrición, filosofía, magia, folklore, plantas y medicina; pero también es recordado por su muerte al pie del volcán Vesubio, víctima de los gases y del desastre que sepultó a Pompeya en el año 79 D.C. Se encontraba él en la bahía de Nápoles como comandante de la flota romana y decidió bajar a tierra para averiguar la causa de la erupción y para darles confianza a los aterrorizados ciudadanos.

Fue militar y estudió leyes, pero durante el gobierno de Nerón estuvo semi-retirado, dedicado a estudiar y escribir. La “Historia Natural” fue escrita para estudiar la naturaleza de las cosas, es decir, la vida. Como algo novedoso, cita sus más de cien referencias bibliográficas, que junto con el índice del contenido aparecen en el primer libro. Del 12 al 22, escribe sobre botánica, y del 23 al 32, sobre productos medicinales. Al leer apartes de estos libros se encuentran demasiadas indicaciones terapéuticas para los productos herbales, a más de que los diagnósticos son bastante vagos; como no deja nada por fuera, resulta difícil reconocer qué era verdaderamente útil y qué resultaba ser más un efecto placebo, particularmente cuando el autor no trataba pacientes sino que recopilaba lo dicho hasta su época.

Un médico de cámara del rey Felipe II, Francisco Hernández, tradujo los primeros veinticinco tomos de la obra al castellano (agregando sus comentarios personales que firmaba como “el intérprete”), mientras que otro colega, Jerónimo de Huerta completó la traducción de los restantes doce. En el prólogo de la última edición de la Universidad de México, Germán Somolinos dice: “la obra de Plinio no es más que un archivo de viejos conocimientos... perdido el efecto creador, los sabios recapitulaban sobre lo ya hecho... es la hora en que se producen los libros... que almacenan conocimientos sin añadir observaciones nuevas. Así son “De Re Medica” (Celso), “De Materia Medica” (Dioscórides), las obras de Galeno, y “Naturalis Historia” (Plinio)... son libros considerados como decadentes y fueron sin embargo, los que salvaron la ciencia antigua. La medicina hipocrática sin Galeno no hubiera llegado a nuestros días. Dioscórides nos permite conocer muchos secretos terapéuticos que, desperdigados en otras obras, se hubieran perdido. Y gracias a la obra pliniana tenemos un claro concepto de lo que fueron las ciencias naturales desde Aristóteles hasta los romanos...”

Los estudiosos de la obra consideraban imaginaria una segadora-trilladora de granos tirada por bueyes en Gaula, pero un relieve en piedra del siglo II encontrado hace unos años en

Bélgica muestra que ese implemento sí existió. Otro gran aporte es la presencia de sinónimos latinos de los nombres griegos de las plantas. Los temas a partir del libro 23 reflejan el uso terapéutico de productos naturales: propiedades medicinales del vino, vinagre, aceite, nueces y frutas... de árboles y hierbas... hierbas medicinales más importantes... y las menores, en un cierto orden alfabético... sección sobre nuevas enfermedades... usos medicinales de los propios productos del cuerpo humano... y de los productos animales... (habla de unicornios, caballos alados y otras bestias extrañas), de los animales marinos... y de sus productos (sales, plantas, esponjas, etc.), y en el libro 29 comienza con su famosa diatriba contra los médicos de la época (que con las que hizo Catón El Censor, se denominan “ los improperios romanos”). Plinio se lamenta que no haya castigos, incluso la pena capital, para los médicos ignorantes que aprenden con los sufrimientos del paciente, haciendo experimentos que los llevan a la muerte.

El aprecio de la sociedad por los médicos varió de tiempo en tiempo: Imhotep (el primer médico de la historia, junto con Sekhet' Enanach) fue Gran Visir del rey Zozer. El prestigio de Hipócrates y de Galeno fue enorme, no así el de aquellos que ejercieron en el interregno que hubo entre los dos; la medicina la ejercía bien el padre de familia, para su esposa e hijos, o luego esclavos y extranjeros griegos pues los romanos cultos se preciaban de conocer el tema pero sentían desdén por el ejercicio; hasta que Julio César les diera ciudadanía a los médicos para que pudiesen quedarse en Roma cuando los demás extranjeros debieron salir, lo que resulta típico de las sociedades desarrolladas aún en nuestros días, cuando escasean los profesionales de cualquier rama. En la Edad Media por otra parte fueron los monjes los que practicaron el arte de curar y además cultivaron ellos mismos las plantas medicinales.

El patricio romano Cornelio Celso tampoco fue médico practicante, pero como erudito se interesó por los conocimientos en la materia; a la postre, de su gran enciclopedia fueron los libros médicos los únicos que trascendieron (original en latín), pero sólo lograron reconocimiento hasta el siglo XV, gracias al Papa Nicolás V (1397-1455) quien sacó a luz el manuscrito de ocho libros; tiene además el mérito de ser el primer libro sobre medicina que fue publicado en imprenta. Es bastante completo, tanto en clínica médica (donde se describen los cuatro signos cardinales de la inflamación, calor, rubor, tumor y dolor) como en cirugía (rama en la que emite conceptos muy apreciados); vuelve Celso a los hechos y a la observación (el fuerte de Hipócrates) y concede poco a la teoría y a las hipótesis. Y como Hipócrates y Asclepiades (Esculapio) recomienda métodos suaves, ejercicio y reposo y es amigo de tranquilizar al enfermo que está nervioso, antes de proceder a la exploración. El libro V tiene una lista de drogas con sus indicaciones; algunas de uso común fueron la mirra, el nitro, azafrán y lirio; mandrágora y adormidera para aliviar el dolor y producir anestesia. De época ligeramente posterior fue Galeno, también de prolífica pluma y que impactó como médico no sólo a decenas de generaciones posteriores sino a sus propios contemporáneos, incluso a los que fueron líderes.

EL REY DE LOS ANTIDOTOS

Aunque hemos dicho que en la Mesopotamia y en Egipto había farmaceutas, estos eran en realidad una mezcla de sacerdotes, médicos y droguistas, o bien recolectores de raíces, preparadores de drogas y una especie de jefes de farmacia, además de los que eran vendedores. Recordemos sin embargo que los hombres primitivos debieron experimentar en su propio pellejo el efecto de plantas venenosas, y debieron aprender a diferenciar estas de las nutritivas. Los venenos se constituyeron así en un arma para destruir enemigos, pero también en algo de lo cual había que defenderse. En la China, que de alguna manera se mantuvo por siglos más apartada de las civilizaciones tradicionales por su tamaño y lejanía, ya hubo un “Emperador Rojo”. Shen-Nung, quien experimentó venenos en su propio cuerpo y encontró antídotos para ellos, fue el legendario autor de la primera farmacopea china. En el occidente el problema era similar, particularmente para los reyes y aristócratas, quienes eran víctimas de familiares envidiosos o interesados en sustituirlos, además de contradictores de toda naturaleza; o bien eran juzgados y condenados a beber la cicuta, como acaeció con Sócrates. El jugo debió haber sido obtenido de una planta sembrada muy al norte, pues la cicuta pierde poder venenoso a medida que es sembrada más hacia el sur. El manejo de los venenos era otrora un arte de los poderosos y en tiempos más tardíos en Europa hubo familias (se habla de los Borgia o de Catalina de Médicis), que eran temidos entre otras cosas por sus conocimientos en este campo. Existían además los envenenamientos crónicos, pequeñas dosis de arsénico por ejemplo, de la manera como se ha sospechado que murió Napoleón en Santa Helena.

En las épocas del fortalecimiento del Imperio Romano (siglo I A.C.), hubo en el Ponto un rey que accedió al trono a la edad de trece años, por muerte violenta de su padre quien durante su reinado mantuvo regularmente alianzas con los romanos; al igual que ocurre en muchas regiones de los tiempos modernos, ese complot fue tramado por uno de los servidores que le inspiraban más confianza al rey. Así que el joven soberano Mitridatos VI fue un desconfiado por naturaleza, y como el ladrón que juzga por su condición, definitivamente no quería que le hicieran lo que él con el tiempo le hizo a los demás. Para comenzar, se deshizo para siempre de su madre y hermano, y luego de reyes vecinos como Arcadio VI y los hijos de este príncipe. Obligado desde un comienzo a defenderse de sus astutos tutores, acostumbó su cuerpo a soportar de todo, incluso los venenos pues toda su vida sufrió un permanente pánico de ser envenenado. El historiador Guthrie dice que “se divertía haciendo experimentos con los desdichados criminales... anunció haber descubierto un antídoto para todas las ponzoñas de reptiles, así como para todas las sustancias venenosas”. Como para permanecer en el poder había que combatir y expandirse, se dispuso a luchar contra los romanos, y así estuvo toda su vida guerreando; por varios años fue ganador pero al final terminó de perdedor, en una revolución encabezada por su hijo favorito. Dice la leyenda que cuando eso le ocurrió a la edad de 70 años, intentó envenenarse pero fracasó en su intento, por lo que se hizo matar de un esclavo.

¿Cómo logró Mitridatos El Grande “inmunizarse” contra los venenos? Bebiendo por ciertos periodos de tiempo pequeñas cantidades de venenos en combinación, y dicha polifarmacia que llegó a contener 54 ingredientes, se llamó Mitridaticum, luego Triaca o Terica (Fig.9-1). Este verdadero antídoto polivalente, que podríamos llamar “terapia de perdigones”, contenía entre otras cosas carne de víbora y toda clase de compuestos vegetales.

El poeta A.E. Housman nos cuenta la historia (original en inglés):

Lo que brota y nace, bien guardarás
Del planeta tierra todos los venenos
Primero un poco, luego algo más
Mortal dispensa, de todo veremos

En su carne pusièronle arsénico
Sin pestañear, miràronle comer
Estricnina echàronle en su vino
Asustàronse viéndole beber

Con miedo, atónitos, empalidecieron
Al no matarlo se ensoberbecieron
Cuento esta historia tal como la oí
Mitridatos rey murió de viejo así

(Traducción del autor)

Su fama trascendió la muerte, y Andròmaco, médico de Nerón, pretendió mejorar la fórmula que llegó a tener setenta compuestos.



Fig.9-1. Etiqueta de un preparado de Teriaca.

La primera descripción de la Teriaca (dedicada al emperador que incendió a Roma) está en verso, y su componente más importante es la carne de víbora. Galeno también la utilizó y su prescripción “tenía setenta y tres ingredientes recetados como píldoras del tamaño de granos de uva, para tomar diez antes y después de las comidas”. En épocas posteriores se llamaba Teriaca o Triaca (que quiere decir fiera, en griego), aunque al parecer era de diferente composición pero en todo caso tenía algo de opio; se extendió su uso por muchos siglos en Europa, habiendo sido particularmente famosa la triaca de Venecia.

Con el tiempo se hicieron también mezclas de plantas no venenosas, y se desarrollaron reglas y costumbres sobre cuándo y cómo debían cultivarse las hierbas, algunas de las cuales se convirtieron en supersticiones. Por años los farmacéutas griegos aconsejaban

revolver las drogas con el cuarto dedo o anular, pues se lograba el máximo de efectividad ya que supuestamente dicho dedo tenía una vena que se comunicaba directamente con el corazón, idea por la cual es posible que el anular se haya popularizado para llevar el anillo matrimonial.

William Heberden (1710-1801) en la Inglaterra del siglo XVIII con sólidos argumentos desaconsejó el uso de la triaca, y fue así como ésta comenzó a ser retirada de las principales farmacopeas. Pero antes de ello, por más de un milenio fue esta polifarmacia el remedio más popular entre pacientes, médicos y droguistas, por lo que el rey Mitrídatos llegó a ser con el tiempo recordado como un verdadero sanador, más que como el cruel guerrero y mandatario que en realidad fue, capaz de matar o morir para conservar su reino y su poder. Con todo, la Teriaca se resistió a morir; cuando en 1830 Claude Bernard era aprendiz de boticario, se le instaba a no desechar los remedios estropeados durante la preparación de la prescripción, pues estos siempre podrían utilizarse para hacer la mágica poción.

San Benito Abad es un santo contra las intoxicaciones. Vivió entre los años 480 y 543 d.C. Del fundador de la orden de los benedictinos se dice que era amable. Sin embargo, la razón por la cual se le invoca en las intoxicaciones puede significar que quizá no tenía mucho don de gentes: siendo prior de los monjes de Vicovaro trataron de envenenarlo para deshacerse de él. Cuando algunos de aquellos hombres se dieron cuenta de que Benito como superior era exigente y no permitía "vivir prendiéndole un vela a Dios y otra al diablo", que no permitía vivir en esa vida de retiro tan viciosamente como si se viviera en el mundo, dispusieron deshacerse de él y matarlo. Y echaron un fuerte veneno en la copa de vino que él se iba a tomar. Pero el santo dio una bendición a la copa, y esta saltó por los aires hecha mil pedazos. Entonces se dio cuenta de que su vida corría peligro entre aquellos hombres, y renunció a su cargo, se alejó de allí. Por supuesto este es apenas un pequeño aspecto de la vida del célebre fundador del convento de Montecassino y de la primera orden conventual de la Iglesia. Benedicto también fue célebre por su dieta baja en calorías: mucho ayuno y bastantes frutas y verduras. Los monjes benedictinos han sido expertos en la elaboración de licores de alta calidad, como algunos *pousse cafes*.

Entre los venenos más antiguos se encuentran la adormidera, el cáñamo indio, el beleño y las sales de plomo. La cicuta, el veneno de la cobra, el arsénico y el acónito. Dioscórides escribió un libro sobre los venenos, aunque en general en Grecia se evitaba hablar de esto. Un contraveneno muy popular –con numerosos ingredientes- se llamó Mitrídatos, por el Rey del Ponto.

ENVENENADORES FAMOSOS

- Locusta era la envenenadora oficial de la época romana. Tenía mucho poder y hacía venenos a la carta en función del método de administración, el tipo de muerte y la rapidez de esta. Precisamente en Roma apareció la primera ley antivieno, la *Lex Comelia Maestration*, elaborada cuando se dieron cuenta que había un exceso de viudas ricas.
- El procedimiento envenenatorio desaparece en la Edad Media, pues tenían probadores oficiales en los castillos medievales. Los dictadores y reyezuelos

actuales también han utilizado este sistema.

- El Renacimiento en Italia hace que se recupere de nuevo la utilización de venenos.
- En Sicilia fueron famosas las Toffanas. La primera fue Teofania d'Adamo, ejecutada en Palermo en 1633, la segunda murió tranquilamente en Roma en 1651 y la tercera se retiró a un convento en Roma, desde donde salió para el patíbulo el año 1780. Utilizaban un compuesto de jugos de hierbas /el agua de Toffana) que no dejaba huella en sus víctimas. Solicitadas por mujeres que querían deshacerse de sus maridos, o por personas que tenían prisa en recibir la herencia.
- La familia española Borgia tenía en su seno famosos envenenadores: el Papa Alejandro VI, sus hijos Cèsar y Lucrecia.
- Catalina de Medici: esta florentina fue esposa, madre y suegra de varios reyes de Francia y tenía muchos conocimientos sobre venenos.
- Glaser, Saint-Creix, marquesa de Brinvilliers
- Catherine Deshayes: pulso de la sucesión (seiscientas personas murieron con sus venenos).
- Maclam Lofargfe
- Concilio del Dios de Venecia: Mafia italiana
- Un famoso envenado fue Sócrates, a quien le dieron la cicuta, que seda y luego mata.

La farmacología se ha basado no sólo en la eficacia de las drogas sino en la toxicología. Hasta cierto punto podemos decir que los medicamentos, aún los modernos, son más o menos venenosos; un ejemplo clásico de esto son los quimioteràpicos que se usan para el tratamiento del cáncer. La gran mayoría de las drogas tienen una dosis letal media llamada LD50; los efectos colaterales indeseables, la teratogènesis y las interacciones con otros medicamentos son resultado de su toxicidad. Por supuesto que cuando hoy en día hablamos de venenos (cianuro, arsénico o fósforo blanco) nos referimos a tóxicos potentes con los que las personas se suicidan. Las intoxicaciones accidentales o como riesgos profesionales ocurren generalmente con personas que trabajan en fumigación con insecticidas y herbicidas, y no es infrecuente ver en los servicios de urgencia los envenenamientos causados por órgano fosforados.

UN GRIEGO FUE EL MEJOR MEDICO DE ROMA

Los romanos no se interesaron mucho en la práctica médica, la que era ejercida por el “Paterfamilias” o por los esclavos; sin embargo, siendo básicamente militares y conquistadores, si desarrollaron normas sanitarias para sus ejércitos, acueductos y enfermerías militares.

De los médicos romanos que recordamos, Celso y Plinio fueron enciclopedistas eruditos, pero en realidad no ejercían la medicina. Claudio Galeno (130-200) en cambio si fue muy famoso en Roma, pero era griego nacido en Pèrgamo. Una historia señala la decisión de Galeno de dedicarse al arte de curar en vez de a la arquitectura, la profesión de su padre: la del famoso sueño profético que tuvo, donde se veía como el mejor médico del mundo. Fue así como consiguió que lo enviaran a estudiar a Corinto, Esmirna y a la reconocida escuela de Alejandría (fig.10-1).

Fig.10-1. Claudio Galeno



www.wikipedia.org

De vuelta en su país natal, fue médico de gladiadores, lo que le permitía mucho la práctica de la cirugía. Cuando decidió marchar a Roma tuvo que abandonar este arte, pues en la urbe romana había muchos y muy buenos cirujanos. Así que se decidió a estudiar, investigar, practicar y escribir (dejó más de cuatrocientas obras). Para la medicina, tomó como base las enseñanzas de Hipócrates, tratando de rescatar la pureza de sus asertos; en la forma, siguió a Aristóteles, y proclamó que todo en la naturaleza tenía un fin, que toda lesión de un órgano alteraba una función y por tanto, toda alteración funcional implicaba el daño de un órgano. Era partidario de la disección en animales, de donde sacó importantes conocimientos anatómicos, que obviamente no eran totalmente extrapolables. Creó teorías fisiológicas, fue seguidor de la teoría del “Neuma”, aire espiritual que vivificaba el cuerpo, simple vehículo del alma; este planteamiento, al igual que sus creencias monoteístas, le dieron gran acogida entre cristianos y musulmanes de los siglos posteriores, lo que permitió que sus enseñanzas dogmáticas se siguieran por mas de un milenio. En sus “experimentos” consideraba que era necesario comprobar la hipótesis teórica del investigador, pues de lo

contrario el experimento estaba mal diseñado, o dicha hipótesis no podía comprobarse por medios experimentales. El médico de Pèrgamo concibió cuatro temperamentos, los que iban en concordancia con los humores, ya planteados desde Hipócrates: flemáticos, sanguíneos, biliosos y atrabiliarios. En fin, Galeno (considerado sinónimo de médico en los tiempos que corren) incursionó en todos los campos, incluyendo la terapéutica y las dietas.

Para Galeno, la dieta es parte de la higiene, como quien dice, de la medicina preventiva, y en esto es moderno. Sus minuciosas prescripciones de índole nutricional llevan a la perfección física y moral; recomendaba ejercicios y masajes. Usaba también muchas drogas; sus productos vegetales simples, preparados por medios mecánicos todavía se conocen como “galenicales” y aunque el término no tiene un significado preciso, se llama “galènica” a la reunión de gran cantidad de ingredientes en una sola preparación; por extensión, la galènica de un medicamento moderno se refiere a los principios activos y a los inertes o excipientes contenidos en la presentación. Se dedicó a estudiar, analizar y completar la obra de Dioscòrides, y su farmacoterapia fue entonces esencialmente vegetal, al considerar muy fuertes los productos minerales y muy débiles los de origen animal. Clasificó estos fármacos herbales según las cualidades de las plantas, como fríos, cálidos, secos o húmedos; también, según sus propiedades: vomitivos, hipnóticos, purgantes, lo que le permitió diseñar guías de tratamiento muy precisas.

Galeno fue médico de emperadores: Marco Aurelio, Cómodo y Septimio Severo. Rico y famoso, resolvió regresar a su provincia de origen para pasar sus últimos días. Aunque fundamentó sus enseñanzas en la observación y en la investigación, Galeno fue arrogante y logró imponerlas como dogma a sus seguidores por un lapso de quince siglos, teorías que fueron más fácilmente aceptadas por ser él monoteísta, pero que retrasaron por largo tiempo el desarrollo de la ciencia biológica. Algunos lo han llamado “el dictador médico”.

SEGUNDA SECCIÓN

LA EDAD MEDIA

La letra A es popular entre los árabes, quienes cuidadosamente recogieron las enseñanzas de los antiguos y de los occidentales, las divulgaron, perfeccionaron y pusieron en práctica. Palabras árabes son alquimia, alcanfor, alcohol, álcali, azúcar, azafrán, almizcle, álgebra, ajedrez, ábaco; también Avicena, Albucasis, Averroes, Al-Baitar y Avenzoar (con su libro “Asistencia” y su descubrimiento sobre el Ácaro de la sarna). “Al” era un dios solar.

La Edad Media se caracterizó por el desarrollo y contraposición de dos culturas, que aún hoy en día siguen enfrentadas: la occidental, europeo-cristiana y la del oriente medio, árabe y musulmán. El pueblo hebreo, precursor de la civilización judeo-árabe, tuvo que convivir en frecuente conflicto con ambos, como se vio en la expulsión (o en la conversión) de los judíos sefarditas de España por los cristianos, o como lo vemos en pleno siglo XXI con su perenne enfrentamiento con los palestinos. En cuanto a la medicina, el último gran impulsador de esta ciencia había sido Galeno; aún con sus errores y su dogmatismo, consiguió ser aceptado por esos dos actores del medioevo, cristianos y musulmanes, por sus ideas monoteístas y por reconocer la superioridad del alma sobre el cuerpo. Cómo continuó la medicina en Europa, ligada a la Iglesia y a los Monasterios, será tema de discusión posterior. Con relación a los árabes, su cultura cambió con la fundación del Islam por Mahoma en el siglo VII. El Profeta logró transmitirles sus ideas iluminadas a través del Corán y de su propia vida, y en sus enseñanzas proclamó que había que ayudar y sanar al pobre y al que sufre. Fue sin embargo abogado de la medicina preventiva: “una onza de prevención es mejor que una tonelada de tratamiento”. Así que recomendó mucho la higiene y las dietas. Quisiéramos aclarar que aún en nuestros tiempos se confunde la raza con el idioma y la religión. No todos los árabes son musulmanes (como por ejemplo los libaneses, de mayoría católica), ni todos los musulmanes son árabes (como los afganos, iraníes e indonesios), mientras que los árabes (originarios de Arabia), representan una relativa minoría en este conglomerado. La verdad es que todo surgió con los sucesores de Mahoma, que fueron llamados “califas”, y sus reinos, los califatos. La vida de los califatos comenzó en el siglo VII y llegó hasta el XX, con sus sucesivas capitales de Damasco, Bagdad, Córdoba, El Cairo y Constantinopla. La época de mayor expansión del Islam fue durante el califato Omeya (Damasco), quienes sucedieron a los ortodoxos que venían del grupo mahometano original, y su carácter era hereditario. Sin embargo los Abbasi, que siguieron con el califato de Bagdad, con su poder absoluto lograron el mayor esplendor cultural, al igual que los del califato de Córdoba, descendientes de los Omeyas y radicados en el sur de España (Al-andaluz); todavía podemos observar la magnificencia de sus construcciones en ciudades como Granada, en Andalucía, y el imponente palacio de La Alhambra. Las relaciones del Islam con la civilización judeo-cristiana sufrieron un impresionante deterioro con el lanzamiento de las Cruzadas, que con una excepción no fueron exitosas en sus ocho principales versiones. Sin embargo, los árabes tomaron una actitud abierta con los conocimientos generados por los antiguos, particularmente los griegos. Así que en un comienzo, se dedicaron a traducir al árabe los grandes libros griegos, a veces no directamente sino a través de traducciones previas al sirio, por ejemplo. Ellos querían construir la “ciencia árabe”, y en verdad conservaron y mejoraron lo que ya había. Así desarrollaron la alquimia, cuyo padre, Geber, escribió muchos libros. Fueron excelentes químicos e inventaron los métodos de destilación, sublimación y cristalización, además de que perfeccionaron muchos otros procedimientos químicos. Errónea fue su búsqueda de la

“Piedra filosofal”, del “Elíxir de la eterna juventud”, de la influencia de las estrellas sobre los metales, y el de tratar de conseguir que los cuatro elementos se convirtiesen finalmente en oro. El polvo de oro fue recomendado por muchos médicos árabes como una especie de panacea para múltiples enfermedades. Separaron el arte del boticario y el del médico, estableciendo las primeras farmacias privadas en Bagdad hacia finales del siglo VIII; escribieron las primeras farmacopeas; preservaron la sabiduría greco-romana pero le añadieron, gracias a sus recursos naturales, jarabes, confecciones, conservas, aguas destiladas y líquidos alcohólicos. Impulsaron la geología, idearon y crearon el alumbrado de las calles, los vidrios para las ventanas, los juegos artificiales y los instrumentos musicales de cuerda.

“Droga” es una palabra de origen árabe, y además de las que arriba mencionamos también están jarabe, espinaca, benzol, mirra, láudano y nafta, entre muchas otras. “Alcohol” es otra. Este término viene del color negro, que en árabe se escribe “àkhal” y de allí se derivó “alkohol” con el que se designaba el polvo de antimonio utilizado por las mujeres como cosmético para ensombrecer los párpados. Los moros llevaron este polvo negro a España en el siglo VIII DC. , pero luego los alquimistas empezaron a llamar alcohol a todo polvo utilizado en sus experimentos, o “cuerpo sutil”. Después el término se extrapoló a lo más puro de algún compuesto, es decir su “quintaesencia”. De polvo pasó entonces a líquido, pues esta forma física se consideraba la más pura, de manera que la quintaesencia del azufre o ácido sulfúrico se llamó “alcohol sulphuris”. Luego se pensó que la quintaesencia del vino era el líquido de olor fuerte obtenido de su destilación (“espíritu” del vino), por lo que Paracelso lo denominó “alcohol vini”. Así pues las bebidas alcohólicas son también llamadas “espirituosas”. En química orgánica se llaman alcoholes aquellos compuestos que contienen en su molécula un radical alquilo y otro, hidroxilo.

Cabe a estas gentes el desarrollo de los verdaderos hospitales, que estuvieron al lado de las mezquitas. La medicina galènica entró a través de Pablo de Egina (625-690) autor de una famosa enciclopedia médica que influyó mucho en el mundo árabe, y presenció la entrada de estos a Alejandría. Les ayudó también el acoger a grupos intelectuales cristianos como los nestorianos, que por sus ideas fueron considerados herejes. Nestorio, Patriarca de Jerusalén, huyó al Asia Menor y estableció una escuela de medicina, y sus partidarios trabajaron durante dos siglos en la traducción de textos griegos de medicina al árabe. Al igual que ocurrió con la antigua Grecia y en la Europa medieval, muchos de estos importantes médicos y científicos eran también filósofos, astrónomos, matemáticos y en general cultivaban las diferentes ramas del saber. Algunos aportaron al conocimiento de la cirugía, o de la oftalmología. Razès y *Avicena* (Fig. 11-1)), los más importantes, incluyeron en sus obras el estudio de la terapéutica y de las drogas y plantas medicinales. El quinto volumen del “Canon” (o código médico) de Avicena, es una materia médica que incluye los métodos para preparar las drogas, eficacia y sus efectos sobre las enfermedades; Describió 760 medicamentos y aconsejó probar primero las nuevas medicinas en animales y humanos, antes de autorizar su uso generalizado. Este persa Ibn Sina (980-1037), o Avicena, fue droguista, poeta, médico, filósofo y diplomático; muchos de sus escritos fueron hechos mientras se recluía en la casa de un amigo boticario y sus enseñanzas farmacéuticas, aún con dominante influencia en el oriente, fueron aceptadas en el occidente como autoridad, hasta el siglo XVII.



Fig.11-1. Avicena. www.wikipedia.org

Maimònides (1135-1204), judío que vivió en el siglo XII, nació en Córdoba y ejerció en El Cairo; escribió “el Libro sobre la explicación del nombre de las drogas“, con el estudio de unas 1800 de estas; aconsejó las drogas simples (con un solo principio activo), mejor que combinaciones o mezclas complicadas. Este concepto -con pocas excepciones- se acepta actualmente. Otro hebreo, Isaac Judaeus (832-932) quien vivió en Egipto, escribió interesantes aforismos; dentro de estos me permitiré citar los siguientes pues siguen teniendo validez:

“La mayor parte de las enfermedades curan sin ayuda del médico, gracias a la acción de la naturaleza”.

“Si puedes curar al paciente valiéndote de una dieta, no recurras a los medicamentos”.

“No confíes en las panaceas, porque casi siempre son fruto de la ignorancia y de la superstición”.

“Debes procurar que el paciente tenga fe en su curación, incluso aunque no estés seguro de ella, porque así favoreces la fuerza sanadora de la naturaleza”.

El malagueño Ibn Al-Baitar (Siglo XIII) fue uno de los más importantes científicos de la España musulmana, y el más importante botánico de la Edad Media. Pasó su vida coleccionando y estudiando las diversas plantas, y organizó expediciones con este fin, llegando a Damasco, Trípoli, Constantinopla, Túnez y muchos otros sitios. Su mayor contribución, basada en la observación, análisis y clasificación, fue el “Jami” o “Colección de drogas y alimentos simples”; este gozó de gran estima entre los botánicos hasta el siglo XVI y es un trabajo sistemático que incluye y critica los trabajos anteriores a él, y añade una buena parte de contribución original pues de los 1400 tópicos estudiados (más que todo plantas y vegetales), unas 200 no eran conocidas de antes. Sus referencias son a 150 autores, árabes en su mayoría, pero también se refiere a unos veinte griegos. Como cita los nombres de las plantas en árabe, bere-bere, latín y griego, facilita la transmisión de los conocimientos. Además del “Jami” escribió el “Mlughni”, enciclopedia de medicina con 20 capítulos que cataloga las drogas de acuerdo a su valor terapéutico, y habla de las plantas que son importantes para el tratamiento de las enfermedades de la cabeza, ojos y oídos, etc.

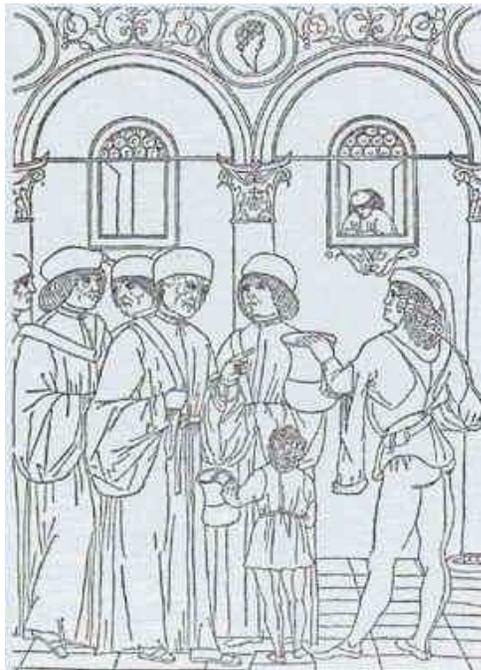
Historia de los Medicamentos

Es pues el Dioscórides árabe.

La devoción de este pueblo por los conocimientos griegos, su traducción y enriquecimiento, sólo viene a ser conocido tardíamente por occidente. Fueron ellos sin embargo la semilla de la fundación de la famosa escuela italiana de Salerno, pues allí llevó sus estudios y aportes el legendario Constantino El Africano.

La expansión del cristianismo continuó imparable y penetró todas las instancias del gran imperio romano, tanto que en el 313, en el último siglo de la Edad Antigua, Constantino lo adoptó como la religión oficial. Esto era así cuando Teodosio dividió sus territorios en dos grandes partes, el imperio bizantino que duraría algo más de 1000 años, y el de occidente que terminaría unos años después, al ser depuesto el joven emperador Rómulo Augusto en el 476.

Fig. 12-1. Sanadores del medioevo.



Este último episodio dio comienzo a la edad media, llamado por algunos la edad oscura, en cuanto a que fue inferior en avances a su etapa previa y a la posterior, el renacimiento. Fue una época en la que la Iglesia Católica jugó un papel preponderante, y en la que convivió Bizancio con el pujante imperio musulmán, fundado por Mahoma en el siglo VII. Si bien la ciencia árabe conservaría los conocimientos médicos y aportaría cosas propias y otras provenientes de la India, la Europa continental, ahora bajo el dominio de los pueblos germánicos, en los reinos ostrogodos, visigodos, francos y otros territorios, estuvo bajo la égida espiritual –y también política- del cristianismo. Religión que aportó la nueva civilización del amor, pero que en el campo médico por ejemplo, lo redujo a un oficio menor y colateral donde el cuerpo era simplemente el asiento del alma, y sus males muy secundarios a los males espirituales. Así que se trasladó a los monasterios, donde se conservó el conocimiento humano y se copiaron por siglos los grandes libros, al tiempo que se cultivaron plantas medicinales sencillas en sus jardines y se anexaron algunos hospitales algo rudimentarios. La disección se consideró innoble, y la cirugía decayó pues era algo

que debía evitarse si fuera posible, pues conllevaba derramamiento de sangre. Volvió el arte de curar a manos sacerdotales, algunos padecimientos se convirtieron en trastornos del espíritu, y aunque no se volvió asunto de magia, si tuvo un estancamiento notorio, si se compara con la actividad desarrollada por los musulmanes. Las enseñanzas de Galeno se conservaron en ambas culturas, aceptadas por considerarse monoteístas. Y se trató de cambiar aquella costumbre de asignar a los órganos del cuerpo los diversos signos del Zodíaco, dándole nombres de santos (Fig.12-1).

Monjes y santos fueron pues los que se relacionaron con la medicina medieval europea. Cultura y libros encontraron refugio entre los hombres de iglesia, y la práctica misma se volvió monástica. Algunos importantes jefes de gobierno estimularon esta labor de los monjes, entre ellos Carlomagno, quien a finales del siglo VIII regentaba un imperio que incluía la parte central de Europa, limitado por unas “marcas” fortificadas para defenderse de los bárbaros. Fue reconocido emperador por León III, pero sus descendientes no pudieron mantener la unidad territorial. Durante este imperio carolingio hubo un gran resurgimiento cultural, pues aparecieron escuelas monásticas, episcopales y la Escuela Palatina de Aquisgrán, centros culturales dedicados a elevar el nivel intelectual de los habitantes.

Las torturas contra los cristianos durante el Imperio Romano hizo desarrollar un santoral terapéutico variado debido a que los verdugos no descartaron ninguna parte de la anatomía humana para provocar sufrimiento; así nació la costumbre de invocar a mártires que se identificaran con dolencias específicas. Una lista más bien larga de santos patronos dominaba y protegía el organismo humano; dice Guthrie: “San Blas curaba los males de garganta; San Bernardino, los de pecho; Santa Apolonia, las muelas; San Lorenzo, la espalda, y San Erasmo, el abdomen; los ojos Santa Brígida, Santa Triduana o Santa Lucía”. Recordemos el dicho: “cuando está el ojo afuera, no vale Santa Lucía”.

Santa Digna se invocaba en la locura, San Avertino en el vértigo y la epilepsia. San Fiacre en las hemorroides y San Roque en la peste. Los que estudiaron con los salesianos recordarán la imagen del santo de origen noble, que por tanto cuidar enfermos de la Muerte Negra, terminó afectado por La Peste, y así yacía afuera de las murallas, mientras su fiel perro le lamía sus llagas. San Sebastián y San Cipriano fueron otros que se ligaron a La Peste. Los cristianos árabes Cosme (farmaceuta) y Damián (médico), fueron consagrados santos patronos de la cirugía, y también de la farmacia; San Patricio, quien fue a Irlanda, el país de los tréboles, tuvo como discípulos a San Columbano, que en su monasterio tuvo jardín botánico y hospital, San Cutberto, que hizo maravillosas curas, y San Gall de Suiza, en cuyo monasterio cultivó lirio, salvia, hinojo, poleo, menta, romero, comino, y otras plantas de uso medicinal; San Alberto Magno (1192-1280) escribió sobre plantas medicinales.

San Vito protegía de la danzomania, curiosa epidemia de corea, que se creyó también se debía a picadura de tarántula, que se curaba con la música de las tarantelas. San Antonio se asoció al “Fuego”, posiblemente casos de erisipela por un lado, o de ergotismo por otro, pues al comer el pan elaborado con centeno contaminado por un hongo, resultaban intoxicados. Teodorico, rey ostrogodo, animó a los monjes a cuidar de los más pobres, y se asoció con San Benito, fundador de la orden benedictina, y su monasterio de Montecassino

jugó un papel en el inicio de la futura escuela médica de Salerno. Otro Teodorico, hijo del cirujano Hugo de Lucca y cirujano él mismo, fue Obispo de Cervia y usó la esponja anestésica que llevaba mandrágora y opio. Juan XXI fue un papa médico portugués llamado Pedro Hispano, quien estudió en Montpellier.

La Iglesia hasta nuestros días ha intervenido activamente en la pastoral de la salud, habiéndose dedicado numerosas órdenes religiosas a menesteres de enfermería; también administran clínicas y hospitales, que a menudo llevan nombres de santos (San Juan de Dios, San Vicente, San Ignacio, San José) o de arcángeles (San Rafael). San Lucas Evangelista, que fue médico, no es tradicionalmente invocado para curar algún mal en especial. Muchos hospitales llevan sin embargo su nombre.

San Diego por medio de su momia logró el milagro de su propia canonización. Don Carlos, heredero de la Corona Española e hijo de Felipe II, había sufrido un grave accidente y agonizaba. Andrea Vesalio y otros ocho colegas se encargaban del tratamiento, mientras se realizaban decenas de juntas médicas. Ante la gravedad del paciente, se pidió ayuda a los monjes. Un grupo de ellos apareció con el cadáver incorrupto de Didacus, un fraile fallecido un siglo antes en Alcalá de Henares, que fue colocado en la cama al lado del príncipe moribundo. Los médicos por su lado siguieron un procedimiento recomendado por don Bartolomé Hidalgo de Agüero, que evitaba el pus llamado “loable” y buscaba la debridación y limpieza de la herida. Se inició también una trepanación que en buena hora fue suspendida y el herido comenzó su mejoría. Se retiró la momia que sin embargo había logrado el agradecimiento del poderoso monarca de El Escorial, quien logró la canonización de San Didacus; este santo es mejor conocido como San Diego, el de la ciudad norteamericana y el de las recoletas, como la que tenemos en Bogotá. La curación del controvertido don Carlos, quien finalmente moriría joven, a los 23 años de edad, es narrada por Adolfo De Francisco en su muy documentado libro “Sobre Ideas de Vida y Muerte”.

En nuestro medio en cambio, a un médico que era un santo, se le embolatò la canonización precisamente por la cantidad de curaciones “milagrosas” que ejecutan sus “Hermanos” en los años posteriores a su muerte. Sus cirugías sin cicatriz visible y populares tratamientos han hecho que mucha gente humilde llame a este venezolano “San Gregorio Hernández”.

En asuntos de terapia medicamentosa, poco o nada se progresó en el medioevo desde Dioscórides, lo que se empezó a lograr lentamente en la edad moderna con la quina, y luego ciertamente en el siglo XX. La Edad Media, precedida por las enseñanzas del santo obispo de Hippona, fue definitivamente el periodo de los santos sanadores, de los frailes copistas y botánicos, del desprecio de los malestares del cuerpo y de la valorización de las virtudes del alma. El medicamento estuvo hibernando en aquel interregno entre la cultura helenística y el posterior Renacimiento.

La conexión de la medicina árabe con la Europa continental se hizo a través de la Escuela Médica de Salerno, fundada hacia el siglo IX y que tuvo un gran impulso a raíz de la vinculación del cartaginés Constantino El Africano(1015-1087), tal vez comerciante pero ciertamente viajero y estudiante de la medicina; después de 30 años es perseguido en su patria, viaja a Salerno e ingresa al convento de Montecassino, y convertido al cristianismo solicita dedicar su vida y su fortuna a la traducción al latín de las más importantes obras árabes y griegas. Qué tanto influyó en la fundación de Salerno la orden benedictina, qué tanto Carlomagno o qué tanto los árabes, es algo que está por resolverse. Pero esta escuela médica fue sin duda la semilla de los adelantos que se lograrían en la época renacentista, y del desarrollo de otras grandes escuelas del viejo mundo, como Bolonia, Montpellier, París y Padua.

Salerno y Montpellier tuvieron una gran influencia de la medicina árabe, y París fue muy similar a la última en su programa educativo. Las dos primeras escuelas médicas fueron llamadas las gemelas de la educación médica y tomaron de los musulmanes la enseñanza en las bibliotecas y en los hospitales, realizada por grupos de médicos y grupos de estudiantes. Salerno es un puerto del sur de Italia, y por su localización no era infrecuente que al regreso de las cruzadas, sus comandantes hicieran escala allí para curarse sus males y sus heridas. Algunos famosos médicos egresados dejaron obras, como Nicolás de Salerno (siglo XI), quien escribió el “Antidotarium”, colección de algunas fórmulas galénicas y muchas de los árabes, y que se constituyó en el libro de los boticarios. Como sabemos, los árabes le dieron gran impulso a la farmacia y además la organizaron en su estructura. Todavía se conservan algunas colecciones de bellos frascos de porcelana de las “apothekas” (boticas) donde se guardaban las diferentes hierbas medicinales, con su correspondiente nombre en latín. Otro “Antidotarium” que tuvo algún renombre fue el escrito por Avicenna.

Uno de los poemas médicos y literarios más famosos de la Edad Media fue el libro de la salud de Salerno (“Regimen Sanitatis Salernitanum”), cuyo autor es anónimo pero que se cree se basó en un libro árabe, y fue traducido al latín por Juan de España, y puesto en poesía (364 versos) por Juan de Milán. También se dijo que un rey (Roberto, hijo de Guillermo el Conquistador) fue el escritor anónimo, quien se basó en las enseñanzas de la escuela salernitana. Los textos fueron traducidos al inglés por John Harington (1561-1612), inventor del inodoro, y traen información sobre la cotidianidad, los buenos y malos hábitos higiénicos del medioevo, con gran información sobre cuales son los alimentos y bebidas que se deben comer y cuales no, en qué momento y en qué cantidad.

Habla sobre las bondades del ajo y de la salvia, por ejemplo.

“¿Por qué ha de morir un hombre que en su huerto tiene salvia?

Contra la muerte que llega no hay medicina en el huerto.

La salvia mejora los nervios, los temblores de las manos,

Y además quita la fiebre.

Salvia salvadora, conciliadora de la naturaleza.”

(Traducción del autor; original en latín).

En verdad la higiene y la dieta son prescripciones que siguen el precepto hipocrático de “primero, no hacer daño” (*Primum non nocere*), y ante la relativa efectividad de los medicamentos de la época, recomendar un régimen alimenticio como eje de la manutención de la salud y la prevención de la enfermedad, parece algo muy lógico.

Montpellier fue un apéndice de Salerno, y en ella se educaron muchos de los médicos ingleses. Uno de sus famosos egresados fue Arnaldo de Vilanova (1235-1311), que dejó muchos escritos, quiso huir del dogma y del empirismo reinante y tuvo un espíritu de investigador. En su busca del elixir de la vida usó mucho el aguardiente que preparaba y que llamó “acqua vitae”. Extraía los elementos activos de las plantas medicinales por medio del alcohol, por lo que fue el verdadero inventor de las tinturas. Otro fue Gilberto el Inglés, que preparaba un famoso unguento para la gota, hecho con el relleno de un perro – estilo lechona-, con “pepino, enebro, ruda, grasa de ganso, zorro y oso en partes iguales, hervir y añadir cera, para lograr la untura”.

De París también hubo famosos profesores y egresados. Guido Lanfranchi (Siglo XIV) fue un famoso cirujano, que aprendió a hacer la hemostasia poniendo el dedo a presión sobre el vaso sangrante, y utilizaba un preparado hemostático basado en áloe, incienso, clara de huevo y piel de liebre. Enseñaron en París Roger Bacon (1214-1294), filósofo que preconizaba la investigación, dándole más peso al experimento que al argumento. Algo similar a lo que sucedería con el “pienso, luego existo” de Descartes, quien en el siglo XVII escribiría su “Discurso del método”, en el que comenzaba negando todo lo enseñado para partir de cero y hacer sus propios razonamientos. O el socrático “sólo sé que nada sé”.

Alberto Magno fue santo, filósofo, teólogo, astrólogo, fue autoridad en hierbas medicinales, realizó una compilación botánica en el libro “De vegetabilibus”, escrita en el siglo XIII y que se basó en una obra previa de Nicolás el de Damasco (Siglo I A.C.).

En Padua había un profesor de avanzada, Pedro de Abano (1250-1315), quien por virtud de sus conocimientos del griego, pudo leer muchas de las obras en su lenguaje original. Era un conciliador entre la filosofía y la medicina, y en su empeño de encontrarle explicaciones naturales a los milagros, afirmó que “Lázaro debió haber padecido de catalepsia”.

En Bolonia hubo famosos cirujanos como Hugo de Lucca y su hijo Teodorico, obispo de Cervia, quien utilizó la esponja anestésica. También estuvo Lanfranchi –que ya mencionamos- y Henri De Mondeville (1260-1320). De la esponja anestésica y de la mandrágora hablaremos más adelante.

Otra universidad que se gestó en aquellas épocas medievales fue Oxford, pero su escuela médica no iniciaría labores sino siglos más tarde. De estas semillas universitarias surgiría luego el renacer de la disección, con genios como Leonardo, anatomistas como Vesalio, o fisiólogos como Serveto y Harvey, ya en el período renacentista y luego en la Edad Moderna.

LAS PANDEMIAS Y SU TERAPEUTICA.

No son el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o las guerras las que diezman a la humanidad. Son las infecciones, muchas de las cuales fueron dominadas por vacunas y antibióticos. Pero las deficiencias inmunológicas, la desnutrición, las malas condiciones higiénicas y la resistencia de los gérmenes a los antibióticos, siguen acabando con grandes grupos humanos especialmente vulnerables. En el transcurso de la historia muchas epidemias o verdaderas pandemias implantaron el terror en el mundo conocido, de las cuales el principal jinete apocalíptico fue la peste o “Muerte Negra” (Fig.14-1).

Fig.14-1 La peste o muerte negra (www.ihm.nlm.nih.gov).



Según se menciona en el libro de los Números del Antiguo Testamento, Dios castigó en Baalpeor a los filisteos –los que ahora serían palestinos-, muriendo 24.000 personas. Las “bubas” (o ganglios) se llamaban emerodes, por lo que los sacerdotes presentaban como ofrenda expiatoria, cinco emerodes y cinco ratas, ambas en oro; esto era imagen de la enfermedad y de las ratas que corrompen la tierra, pues son estos roedores los que propagan la peste bubónica.

Mientras que el paludismo hizo estragos en el imperio romano de occidente, la peste que se llamó de Justiniano, acabó con la mitad de los habitantes de Bizancio, capital del imperio de oriente, en el año 542. Más de 200 millares de personas fallecieron allí en menos de un semestre, y no sólo se presentó en el occidente de Asia, sino que se diseminó por el norte de África y por Europa, donde acabó con algo menos de la mitad de la población, y continuó presentándose por otro par de siglos de una manera episódica.

Dice la leyenda que la peste fue el origen de la fundación del primer hospital de Roma. En el 293 a.c., se envió desde la Ciudad Eterna a una expedición que solicitó auxilio en Epidauro, merced a una epidemia de peste. Una serpiente sagrada que debía curar a los enfermos, se tiró de la nave que surcaba el río Tiber y llegó a la isla de San Bartolomé donde la peste se acabó. Así que en la “proa” de la isla, que tiene forma de barco, se fundó un hospital. El fundador del hospital San Bartolomé de Londres, el monje Rahere, salió de dicha isla en el siglo XII. Se dice que Galeno, cuando regresó a Pèrgamo, lo hizo huyendo

de la peste en Roma. Por supuesto que luego volvió a Roma, llamado por el emperador Marco Aurelio.

Susruta en el siglo V escribió sobre la peste que seguía a una mortandad de ratas en la India. La muerte negra del siglo XIV asoló nuevamente a este país, al igual que al de los tártaros, mongoles, sirios, armenios, mesopotámicos e italianos, chinos, egipcios, bizantinos, y luego a todas las naciones de Europa; al parecer tuvo su origen en el desierto de Gobi en el Asia.

En general las mejores medidas para la peste europea fueron las preventivas (que se aplicaron tardíamente), como el aislamiento del enfermo y cuarentena para los viajeros posiblemente infectados que venían en los barcos; se abrían las ventanas de las casas para airearlas y los médicos usaban guantes, capas y máscaras embebidas de vinagre, clavo y cinamomo, mientras las casas se fumigaban con carbón o sustancias aromáticas o enebro. Hubo otras medidas francamente erradas como matar los perros, o violatorias de los derechos humanos como ejecutar judíos y leprosos, a quienes se culpaba de envenenar las aguas.

No sólo los médicos describieron el cuadro clínico y social que se observó en los asentamientos humanos. Una de las mejores narraciones corresponde al italiano Giovanni Bocaccio, en su “Decamerón”. El cirujano Guy de Chauliac (1300-1367) fue físico y capellán de Clemente VI de Aviñón, arrasada por la peste en 1348, habiendo prestado destacados servicios durante dicha epidemia que él mismo contrajo con el fin de justificar sus discusiones sobre la enfermedad; tuvo la fortuna de haberse curado, pero no sucedió lo mismo con Laura, la del poeta Petrarca. A más de la enfermedad propiamente dicha, la catástrofe sanitaria causada por los miles de putrefactos cadáveres cuyo número aumentaba diariamente en progresión geométrica, hizo que no alcanzaran ni los ataúdes ni los cementerios para enterrarlos, por lo que el Papa de Aviñón bendijo el Ródano para que en sus aguas se tiraran los cuerpos hediondos de los muertos. Médicos y clérigos murieron también por centenares.

Chauliac puede servirnos de ejemplo para decir que los médicos de Montpellier fueron los más interesados en estudiar la peste, y escribieron varios tratados sobre la enfermedad. El creía, al contrario de otros, que los antiguos habían tenido experiencia con las epidemias, pero que sus brotes habían sido locales, en contraposición con la mayor universalidad de la epidemia del siglo XIV. En el capítulo sobre enfermedades purulentas (apostemas) de su Magna Chirurgia discute las epidemias de 1348 y 1361, no las considera pestilencias sino apostémicas y venenosas, siendo diseminados los humores venenosos por la conjunción de tres de cuatro planetas. Varios egresados de Montpellier escribieron tratados sobre la enfermedad, a la que inicialmente consideraron la pestilencia de los griegos, pero con la diferencia de que además era contagiosa, venenosa y con bubones. Posteriores autores insistieron en la taxonomía y en el diagnóstico diferencial de las pestes. De todas maneras, el concepto galénico del desequilibrio de los humores fue el que prevaleció.

Ambrosio Paré cuenta cómo después de la Batalla de San Quintín, del tumulto de cadáveres salieron moscas azules y verdes que contaminaron el aire y causaron una epidemia de peste.

El Santo Patrono y abogado contra la peste fue San Roque, quien el mismo padeció y cuyas llagas fueron curadas por un ángel, según la leyenda.

Además de la Muerte Negra, otras epidemias afectaron a la Europa medieval como el mal de San Vito o corea, como se ha llamado popularmente tanto la Corea post-estreptocócica de Sydenham y también a la de Huntington; el Fuego de San Antonio (ergotismo y/o erisipelas), el paludismo y el tifo exantemático. En épocas posteriores estas naciones fueron asoladas por el sarampión, la viruela y la difteria, hoy prácticamente desaparecidas en virtud de las campañas de vacunación. Sin mencionar las hambrunas, que llevaban en su desnutrición y locura a la gente a tratar de devorar cadáveres.

En el siglo XVI hubo epidemias en Inglaterra, entre ellas la peste, el sarampión y la difteria, además de una infección que se llamó “la enfermedad del sudor”.

La “peste de los pobres” ocurrió en Londres en 1665. Comenzó en junio y desapareció en noviembre. Durante este tiempo la gran ciudad, que tenía 500.000 habitantes, perdió la quinta parte de su población. Los pobres, que vivían en miserables casuchas y pésimas condiciones higiénicas (obviamente donde las ratas debían pulular), fueron las principales víctimas. Valientes médicos se le midieron a visitar y tratar los pacientes, pero muchos de ellos también murieron. Algunos destacados galenos presentes en esta peste de Londres fueron Thomas Sydenham (el Hipócrates inglés, por la veneración que sentía por el griego), y Nathaniel Hodges (1629-1688).

Del primero (1624-1689) debemos decir que fue el más importante clínico del siglo XVII, que hoy recordamos por la corea menor, asociada con la fiebre reumática, la que lleva su nombre, pero en que el medioevo se llamó Mal de San Vito. Sólo creyó en la observación en la cabecera del enfermo, y despreciaba las hipótesis teóricas y las ciencias básicas como la anatomía y la botánica. Hizo la mejor descripción sobre la gota, y muchas sobre enfermedades febriles como el sarampión. Usaba remedios simples y métodos como la refrigeración para las fiebres, ejercicios al aire libre para la tuberculosis, hierro para la anemia, quinina para la malaria, ungüentos mercuriales para la sífilis, tintura de opio con azafrán, clavo y cinamomo, lo que llevó el nombre de “láudano de Sydenham”.

Hodges visitó miles de enfermos a quienes aplicaba remedios tan bizarros como ineficaces; escribió un libro sobre la pestilencia, donde narraba la terapéutica que utilizaba, la que está generalmente descrita en los libros de historia de la medicina. Una de las cosas que había que combatir era la fetidez, pues se consideraba que la putrefacción de los humores conllevaba la producción de miasmas que causaban la enfermedad, y hasta bien entrado el siglo XIX, la peste se consideraba una enfermedad “miasmático-contagiosa”, con la misma etiología del “tifo abdominal”. Antes de iniciar sus cotidianas rondas, Hodges bebía el “electuario antipestoso”, masticaba pastillas basándose en mirra, cinamomo y raíz de angélica, y se aseguraba de tomar buenas cantidades de vino generoso (licoroso), antes y después de la comida y durante la noche, para dormir bien y sudar. Para los pacientes recomendaba dieta ligera, reposo absoluto y sudoración con raíz serpentaria de Virginia, teriacas del tipo “agua de la peste” con veintiún ingredientes o el cordial de Mayerne, con veintinueve, además de otras medidas que se usaban a pesar de considerarse inútiles: piedra

bezoárica, cuerno de unicornio y polvo de sapo desecado. También se usó la quina en años posteriores.

El Colegio de Medicina de París en aquella época, basándose en sus conocimientos de astrología y ciencias naturales, ofrecía un sombrío pronóstico sobre la enfermedad de aguas emponzoñadas y peces muertos. Sus recomendaciones eran tiros de perdigón que reflejaban su confusión, ignorancia y desesperación. Evitar el frío y la lluvia, exponerse al sol (particularmente los gordos), no embriagarse ni enfurecerse, no comer pescado ni aceite de oliva, considerar peligrosos los baños, los enemas laxantes y la cohabitación con las mujeres...

Un médico egresado de Montpellier, cuyo nombre era René Desgenettes (1762-1837), fue médico de Napoleón y perteneció a su ejército. Durante la campaña de Egipto, se presentó una epidemia de Peste, por lo que los soldados se aterrorizaron por la difusión de la mortal enfermedad. Para mostrar su valor y su sentido del deber, este médico se inoculó pus de un acceso bubónico en forma deliberada y delante de la tropa, con la fortuna de que el experimento no tuvo consecuencias mortales para él.

La Peste afecta los ganglios linfáticos formando adenopatías, principalmente inguinales y axilares, con fiebre y postración; por su forma de manzana, estas dolorosas adenopatías eran llamadas “bubas” (lo que daba la forma bubónica), asociada a equimosis, descritas como manchas negras en la piel (por lo que se llamaba peste o muerte negra), o con hemoptisis severa (en la forma neumónica). Se hablaba también de los carbuncos, que en realidad se relacionan con el ántrax. La peste no es propiamente una enfermedad de los humanos sino una epizootia, sufrida y transmitida por animales. Las epizootias siguen siendo una calamidad aún en el siglo XXI, pues se comparten sin número de enfermedades con vacas, gallinas, cerdos, perros, ratas, ovejas y caballos.

Hoy en día la Peste Bubónica es una enfermedad que se concentra en el suroeste de los Estados Unidos, es causada por la picadura de la pulga de los roedores y se trata con estreptomycin, mientras que los contactos se manejan preventivamente con tetraciclina. El agente etiológico es la bacteria Gram-negativa *Yersinia pestis*. Esta bacteria fue descubierta hacia 1894, casi al tiempo pero de manera independiente por un francés radicado en Hong-Kong, Alexandre Yersin (1863-1943) y por el japonés Shibasaburo Kitasato (1856-1931), discípulo y colaborador de Behring. En un comienzo llevó el nombre de *Pasteurella*, para luego recibir el de *Yersinia*. Koch, descubridor del bacilo de la tuberculosis y del vibriocoma del cólera, viajó por el sur de África y la India, para investigar las causas de la peste. Kitasato fue un colaborador de un discípulo suyo.

La sífilis, lues o Morbo Gálico afectó la Europa de la edad moderna, y muchos escritos – algunos importantes por el contenido poético e histórico como el de Fracastoro (1478-1553)-, fueron realizados. Don Jerónimo describe un paciente –*Syphilus*-, de quien dice que era un joven pastor que fue castigado por los dioses con una terrible enfermedad contagiosa y bubónica, que fue tratado con mercurio y con un remedio traído de América, el palo santo o guayaco, útil para tratar este mal francés.

Epidemias de influenza (o gripe asiática) y de cólera han sido también causantes de grandes mortandades. Nuestros países andinos no han podido liberarse de brotes de esta última enfermedad en sitios alejados donde la gente no dispone ni siquiera de letrinas, ni hay sitios cercanos donde puedan ser rehidratados de inmediato y tratados con antibióticos. Una bella descripción de lo que fue antaño esta epidemia en Cartagena se hace en el libro “El amor en los tiempos del cólera” de García Márquez.

La gran pandemia del tercer milenio, especialmente devastadora en el continente negro, es sin lugar a dudas el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Los datos sobre el Sida en África son realmente aterradores, y aunque los seropositivos pueden permanecer asintomáticos por largos periodos con los nuevos tratamientos, esto se logra a unos enormes costos que –particularmente los países pobres-, no pueden sufragar.

El 72% de los casos nuevos de la enfermedad, y el 80% de las muertes registradas, ocurren en el África subsahariana, que sólo tiene la décima parte de la población mundial. Doce millones de niños africanos han perdido uno o dos de sus padres por causa del SIDA. El país más afectado es Sudáfrica con 4.7 millones de enfermos, por lo que se fundó un pueblo Sida cerca de Johannesburgo. Luego siguen Etiopía con 3 millones, Nigeria con 2.7, Kenya con 2.1, Zimbabwe con 1.5, Tanzania con 1.3, Mozambique con 1.2 y República del Congo con 1.1. Botswana tiene el 38.5 de sus adultos infectado. De lejos, el Sida es un mal que está diezmando al África. De mano con el retrovirus va la tuberculosis, en regiones donde además es endémica la malaria y muchas otras enfermedades tropicales, causantes de gran mortandad y morbilidad. Las medidas preventivas no han podido ser altamente eficaces, y el desarrollo de una vacuna que disminuya la prevalencia de una manera significativa no se vislumbra todavía. Pero gracias a Dios la invasión de patologías causadas por los gérmenes que originaron aquellas grandes pandemias ha podido ser controlada merced a los programas de vacunación masiva implantados por los gobiernos con la colaboración de la Organización Mundial de la Salud y de la industria farmacéutica.

15 ***HIERBAS, HERBARIOS, HERBORISTAS Y JARDINES BOTÁNICOS***

Los herbarios eran relaciones descriptivas de las hierbas medicinales, y después de las realizadas por Dioscórides, Galeno y Plinio, surgieron con el tiempo muchas más. Antes del advenimiento de los medicamentos de síntesis (y de las farmacopeas y vademécum), estos herbarios eran de consulta obligada para los médicos que ejercían la profesión. La hija de un emperador bizantino, Juliana Anicia (Siglo VI), escribió una “Materia Médica” y en el siglo VI apareció el “Herbario” de Apuleyo Platónico, de cuyo trabajo se hizo una traducción al inglés que conectó a los británicos con el sur de Europa en asuntos botánicos.

Como sabemos, la nueva civilización cristiana que introdujo la religión del amor y de la caridad, fue sin embargo muy estricta al considerar a Jesús el Supremo Sanador, por lo que mostró una tendencia a suprimir los conocimientos antiguos sobre hierbas, ya que los médicos no debían suplantar al Salvador, pues por lo demás lo que importaba eran los males del espíritu. Los monjes copistas preservaron entonces por siglos los trabajos de los antiguos, ejercieron una medicina folclórica y sembraron plantas medicinales en sus jardines de los monasterios, depositando las hierbas en unas despensas llamadas “Oficinas”, por lo que se acuñó el término farmacéutico de “Oficinal”, como la caléndula o la verbena oficinales.

El “Libro Doctoral (o médico) Escuto” (traducción que le damos al tratado médico sajón “*Leech Book of the Bald*”), fue escrito en el siglo X en inglés vernáculo, y aunque sirvió de texto en Europa occidental, contiene muchas supersticiones – además de conocimientos-, como el de que un “flechazo de duende” (o veneno volador) era el causante de las infecciones.

Santa Hildegarda (1098-1179) escribió sobre mística y sanación, afirmando que sus conocimientos se originaron en visiones que tuvo. Su música ha generado reciente interés. Su arte de curar integraba el cuerpo, la mente y el espíritu, y se basaba en dietas, hierbas y gemas. Es una de las pocas mujeres que se asoma en un mundo médico dominado por hombres, y aunque utiliza las tradicionales sangrías, saunas y ayunos en sus métodos de sanación, todavía hay medicamentos empleados hoy en día, como el Psyllium para el estreñimiento, dentro de los que ella recomendó.

En los siglos XV y XVI aparecen muchos herbarios, que si bien no aportan conocimientos originales, si logran difusión, añadiéndosele luego bellas ilustraciones. *Ortus Sanitatus*, *Le Grand Herbier* y su traducción al inglés por Treveris (*Grete Herball*), están entre los más conocidos. Luego aparece el de William Turner en 1551, quien es considerado el padre de la botánica británica; el de Leonard Fuchs (1501-1566), y el de John Gerard (1545-1612), herborista de Jaime I, hijo de María Estuardo y sucesor de Isabel I (“La reina virgen”), quien reinó en Inglaterra por 40 años. El mismo Jaime I escribió un libro (“*A counter-blast to tobacco*”) contra el uso del tabaco proveniente de América, popularizado en Europa por Jean Nicot.

Los grandes herboristas ingleses fueron entonces Turner y Gerard (un cirujano que basó su herbario en el “*Pemptades*” del belga Dodoens), quien cambió la clasificación de las plantas y añadió varias contribuciones originales suyas. Ya en el siglo XVII aparece John

Parkinson (1567-1650), quien escribió el “*Paradisi*” (un jardín de agradables flores) y el “*Theatrum Botanicum*”, que describe más de 3800 plantas y que es muy completo y considerado estéticamente bello. Violando la costumbre de escribir este tipo de obras científicas sólo en latín (idioma al que el pueblo no tenía acceso pues lo desconocía), Nicholas Culpeper (1616-1654) tradujo la “Farmacopea” al inglés, llamándola “El directorio de los (agentes) físicos”, y luego el libro “El Herbario”. También escribió libros de este estilo en inglés común el británico William Coles, quien fue notorio crítico de la obra de Culpeper. Este último será más recordado por haber separado definitivamente la farmacia de la medicina, al enfrentarse al Colegio Médico. Otros hechos ocurridos en diversos países, contribuirían al nacimiento de la farmacia como profesión u oficio independiente (aunque íntimamente ligado) del ejercicio de la medicina, situación que describiremos luego en más detalle. Durante el renacimiento, Paracelso enriquecerá la terapéutica con el uso de medicamentos minerales.

Recordando que Teodorico (1210-1298), obispo y cirujano, usó para sus operaciones una esponja anestésica impregnada en mandrágora y opio, humedecida con agua caliente antes de ser inhalada por el paciente, vale la pena comentar sobre esta especial hierba medicinal usada desde los tiempos de Plinio para anestesiar al paciente, haciendo que este masticara una raíz de la mandrágora antes de la operación, mientras que dosis menores se usaba para tratar la manía. Con un nombre de origen griego que significa “dañina para el ganado”, fue llamada por los árabes “la manzana de Satán”, y fue objeto de muchas y extrañas supersticiones en el pasado. Es una solanácea muy parecida a la Belladona, su nombre es *Atropa mandrágora* y en inglés se llama *Mandrake* (como el Mago). Contiene el alcaloide mandragorina que está más que todo basado en atropina y en hioscinamina, su raíz es emética y purgante y sus hojas se han usado para ungüentos, y hervida en leche, para el tratamiento de úlceras indolentes. Descrita como parecida a una forma humana, llegaron a distinguir las que parecían hombres, con una larga barba, o a una figura de mujer con una frondosa cabellera. Los antiguos consideraban soporífica esta raíz, que en dosis tóxicas podía producir delirio y locura. La usaron para producir sueño y relajación en estados de dolor intenso, también en la melancolía, en las convulsiones, en el reumatismo y en la escrófula. La raíz la exprimían para formar jugo o hacían una infusión en vino o en agua. En el Herbario de Apuleyo se le adscriben poderes especiales contra la posesión demoníaca. Fue el jugo de Julieta, y en realidad fue citada por Shakespeare en varias de sus obras; también hay una referencia en el Génesis acerca de uso para curar la esterilidad. Había numerosas recomendaciones para los mandragoristas, pues se creía que la planta lanzaba un grito al ser arrancada, el que producía bien la muerte o la locura entre aquellos que lo oían. Para arrancarla se recomendaba aflojar su raíz con un azadón, amarrar la planta a un perro que al correr la retiraba y luego caía muerto. Estas propiedades mágicas que se le asignaron ya empezaron a ser cuestionados por el herborista Gerard y en el Grete Herball. Hoy los homeópatas usan una tintura con base en la planta fresca.

La aparición de los glucósidos de los componentes herbales de las plantas con efectos medicinales, y más aún, la moderna síntesis de los medicamentos, han relegado la Botánica Médica (o Materia Médica) a un lugar secundario. Sin embargo el estudio de las plantas ha sido, y seguirá siendo, la espina dorsal de la farmacología.

TERCERA SECCIÓN

LA EDAD MODERNA

El paulatino acomodamiento de los pueblos llamados “bárbaros” en el territorio antiguamente regido por los emperadores romanos de occidente, fue generando la aparición de diversos reinos – con épocas importantes como las de los imperios carolingio y el sacro imperio romano-germánico-, países en los que jugó importante papel la Iglesia: el papado y los Estados Pontificios. Fue el tiempo de los “Protectores” de la Iglesia (como Carlomagno), de Federico Barbarroja y de las Cruzadas. Europa se fue constituyendo en “feudos”, territorios manejados por nobles que le aportaban al rey, y a su vez protegían a los campesinos, con la adicional característica de ser autosuficientes en cierta manera. Existía la cultura del trueque, y los campesinos trabajaban de sol a sol, con escasas o nulas comodidades. En las ciudades feudales, la situación era algo mejor, pero la aparición de la “Muerte Negra” fue desocupando las ciudades –donde los burgueses comerciaban, tenían bancos, barcos y un mejor estar. La “Muerte Negra” (o Peste Bubónica, causada según ahora sabemos por la *Yersinia pestis*) acabó con la mitad de la población europea, y contra ella la medicina fracasó rotundamente. De todas maneras, el hacinamiento y las malas condiciones higiénicas, diseminaron esta enfermedad que transmitían las ratas. Una de las recomendaciones, huir lejos, hizo que al menos los más pudientes, regresaran al campo, así que los burgos empezaron a decaer. La peste europea tuvo su gran manifestación y diseminación en el siglo XVI, y estuvo precedida por otras pandemias, como el mal de San Vito y el fuego de San Antonio, ambas relacionadas al parecer con estreptococias, también por la lepra y la gripe, y tiempo más tarde, por la Sífilis. Al ceder la peste, regresó la gente a los burgos y se reactivó el comercio. El dinero abundaba, lo que permitió que aparecieran nuevos intereses. Los grandes señores tenían enormes mansiones que debían ser decoradas con pinturas y esculturas, así que empezó el resurgimiento artístico, filosófico, científico y social que se ha conocido como el Renacimiento, que aconteció entre los siglos XV y XVI, o sea al final de la Edad Media y comienzo de la Edad Moderna, después de la caída de Bizancio a manos de los turcos en 1453. Además de los señores burgueses, la Iglesia misma patrocinó a muchos de los grandes pintores, escultores y arquitectos de esta época, Leonardo, Miguel Ángel, Giotto, Boticelli, y tantos otros, muchos ubicados en la capital del Renacimiento, Florencia, donde surgió una famosa familia – la Médicis-, que aunque no era noble lucía como tal o aún más, a la que perteneció por ejemplo a una controvertida esposa, madre y suegra de reyes franceses, Catalina de Médicis.

El claroscuro, las figuras humanas dibujadas en detalle, los lienzos y los tintes, dieron lugar a grandes obras pictóricas que se basaron muchas en pasajes bíblicos. El renacer de la cultura griega logró que enseñanzas como las de Pitágoras sobre las proporciones, facilitara la construcción de grandes y bellos edificios que hoy todavía admiramos, con los domos, las basílicas, las nuevas casas con su jardín central o patio interior, etc. Gutemberg inventó la imprenta, y los libros, partituras musicales, almanaques, y tanto material relegado a los monasterios, único lugar donde la cultura se mantuvo pues no se dedicaban al arte de la guerra, empezaron a ser adquiridos por los nuevos señores, y aun más, empezaron a ser traducidos a las lenguas locales. Los humanistas de la época empezaron a cuestionar el estado de cosas prevaleciente en la Edad Media, y surgieron nuevos filósofos, escritores, poetas, geógrafos, astrónomos (Copèrnico y Galileo), viajeros que sucedieron al gran Marco Polo, durante los gloriosos días de Venecia, punto de unión de la Europa continental con el oriente, de donde se traían las sedas (para los suntuosos vestidos que los ricos empezaban a usar), gemas, las especias, maderas y perfumes, parte del intenso comercio

que se desarrolló en aquellos tiempos. Se hacía necesario tener educación (leer y escribir, sumar y restar) y dedicar tiempo al entretenimiento culto y a los juegos, pues ahora los visigodos, ostrogodos, germánicos y vándalos estaban desde hacía mucho tiempo integrados y habían incluso dado un buen número de reyes. El desarrollo de nuevos instrumentos de navegación, el astrolabio y la brújula, la aparición de los grandes veleros y luego de los galeones, el hostigamiento de los otomanos a los marinos que traían la carga del oriente, y la teoría del genovés Colón de que la tierra era redonda, hizo que Isabel de Castilla le patrocinara su primer viaje, que lo llevara a la isla de la Española (hoy Dominicana), y se descubriera América, con sus extensas tierras y sus tesoros de oro y plata. La nueva raza indígena recibió las enseñanzas cristianas mientras que en Europa surgían nuevas religiones que se apartaron de las enseñanzas del papado y de la Iglesia con la reforma luterana y las enseñanzas de Calvino, cuyos seguidores se llamaron Hugonotes en Francia y Puritanos en Gran Bretaña. El Islam entre tanto se vio reducido “a sus justas proporciones”, como se diría en la época actual. La Inquisición, lamentable instrumento católico de contrarreforma, floreció sólo en Italia, y ante todo en España, donde los reformistas no tuvieron mayor éxito. El renacimiento cristiano se manifestó en grandes santos verdaderamente revolucionarios como San Francisco, pero brujas, monjes (el progresista florentino Savonarola) y santos (como Juana de Arco), fueron llevados a la hoguera por igual. De allí saldría el término “cacería de brujas”.

¿Y de la ciencia, qué? Esta se desarrolló lentamente a la par de los otros ramos del saber: La cirugía, con Ambroise Paré (1510-1590), la anatomía –fruto de la disección rigurosa-, con Vesalio, Falopio, Fabricio, Malpighi, y tantos otros que hicieron aportes ¡al fin! originales. Había que cuestionar los dogmáticos y algunas veces equivocados conocimientos que **heredamos de Galeno, y ¡qué mejor que la anatomía, para empezar a entender cómo era y cómo funcionaba el cuerpo humano, por qué se enfermaba y cómo se podían curar los males que le afectaban!** Paré, básicamente un revolucionario cirujano, dijo en sus “Cánones” cosas muy lógicas como que “Un remedio antiguo de efectos probados es mejor que uno de reciente invención”, lo que en este milenio sigue teniendo validez no obstante las rigurosas exigencias de entidades reguladoras como la FDA. O como cuando trató al maltrecho soldado, haciendo para él “el oficio de médico, boticario, cirujano y cocinero”, vendándolo y cuidándolo hasta el final, y “Dios lo curó”, lo que pone de presente que lo mejor es un tratamiento integral del paciente. Como diría un cirujano de estos tiempos: “yo opero, pero El de arriba decide”.

El médico e historiador Adolfo De Francisco Zea narra algunas anécdotas interesantes sobre la medicina en el Renacimiento. Una se refiere a un estudio agudo comparativo, con algo de serendipia, tal vez uno de los primeros estudios de esta clase de que se tenga noticia; realizado por Paré (Fig.16-1), consistió en lo siguiente: tradicionalmente las heridas causadas por armas de fuego se debían rociar con aceite hirviendo, ya que estaban envenenadas. Al cirujano militar de Francisco I de Francia le tocó aplicar esta terapéutica después de una batalla, con tan mala (o buena) fortuna que no le alcanzó el aceite caliente sino para algunos heridos, por lo que a los demás los trató con un digestivo hecho con yema de huevos, aceite de rosas y terebinto. Dice Paré (citado por De Francisco) que “aquella noche no pude dormir a placer temiendo que por falta de buena cauterización encontraría muertos o envenenados a los heridos, a quienes no había podido poner el mencionado aceite, lo que me hizo levantarme muy temprano para visitarlos; más allá de mi esperanza

encontré que aquellos a quienes había puesto el medicamento digestivo sentían poco dolor y sus heridas estaban sin inflamación ni tumefacción, habiendo descansado bastante bien durante la noche; los otros, a quienes había aplicado el aceite hirviendo, los encontré con fiebre, grandes dolores y tumefacción en torno a sus heridas. Entonces resolví para mí mismo no quemar otra vez tan cruelmente a los pobres heridos por arcabucazo”.

Fig. 16-1. Ambrosio Paré, padre de la cirugía en la Edad Moderna (www.memo.fr)



Discurre además De Francisco en tratamientos para la Peste, basados en el palo de Guayaco –proveniente de América- y que se usó también para la sífilis; cita a los médicos renacentistas españoles Hidalgo de Agüero y a Cristóbal de Cantillego, autor este último de unos simpáticos versos que transcribo y que dicen: “Guayaco si tu me sanas/ y sacas de estas pendencias/ contaré tus excelencias/ y virtudes soberanas”. Y “ Oh! guayaco, enemigo del dios Baco/ y de Venus y Cupido/ tu esperanza me ha traído/ a estar contento de flaco./ Mira que estoy encerrado,/ en una estufa metido/ de amores arrepentido/ de los tuyos confiado./ Pan y pasas,/ seis o siete onzas escasas/ es la tasa la más larga/ agua caliente y amarga,/ y una cama en que me asas.” Esto lo decían por que “el tratamiento se asociaba a fumigaciones con los vapores que desprende el cinabrio, colocado en braseros y dentro de estufas de las que sólo emergía la cabeza del paciente”.

En cuanto a los medicamentos, que continuaban restringidos al uso de plantas medicinales, tuvieron un resurgimiento con Paracelso. La farmacia empezó a formar toldo aparte, con la aparición de las farmacopeas y las nuevas legislaciones, convirtiéndola, con la enfermería, y siglos más tarde con la bacteriología y la química, en ayudas invaluable para el ejercicio y desarrollo de la ciencia médica.

Nuevas drogas como la quina, o adictivas como el tabaco, llegaron a Europa procedentes de América.

Las boticas habían sido una costumbre árabe y a Europa llegaron por esta vía. Las “Apothekes” eran trastiendas donde se almacenaban yerbas, morteros y otros elementos para interpretar las fórmulas magistrales de los médicos, muchos de los cuales se encargaban de preparar ellos mismos los medicamentos. Este nombre quedó vigente para designar las farmacias o boticas en Europa Central (Fig.17-1)

Avicena tuvo modernas ideas en relación con la farmacología, pues por ejemplo recomendaba dejar la polifarmacia para enfermedades complicadas, y por el contrario usar drogas únicas para patologías más sencillas. Hay que recordar el famoso aforismo hipocrático del “Primum non nocere”. Ibn Sina enfatizó lo importante de dar la dosis adecuada y la ruta de administración del medicamento, así como el esquema para dar la droga. Se refirió a la Cannabis como carminativa y secante, y en cuanto a los analgésicos, consideraba al opio como el más poderoso de los estupefacientes, a la mandrágora y a la amapola -menos fuertes- y luego seguía la belladona. Interesado en que la experimentación fuese confiable, dio siete reglas para la investigación, además de haber descrito en su Canon las propiedades y aplicaciones clínicas de más de 800 medicamentos, lo que lo hizo un verdadero gigante en la farmacología.

El médico era a la vez boticario, hasta que en el año 1.240 el Emperador de Alemania y Rey de Sicilia Federico II de Hohenstaufen, decidió integrar los mundos oriental y occidental, la cultura árabe y la europea; reunió a los farmacéutas en su palacio de Palermo y les enseñó su edicto en el que completamente separaba sus funciones de las de los médicos. Claro que generalizar este dictamen tomó años; la primera farmacopea oficial, el “Nuovo Receptario” de Florencia, se escribió en italiano en 1492 para constituirse en su régimen legal en estas materias; esto ocurrió precisamente en el año en que otro italiano – pero al servicio de España-, descubriera el Nuevo Mundo.

Bajo el consejo oficial y la guía del monje dominico Savonarola, quien a la sazón era un poderoso líder político en la ciudad-estado florentina, la Sociedad Médica y el Gremio de Droguistas, llegaron a un acuerdo de colaboración en este campo y de manifestación constructiva de las relaciones profesionales. Este Recetario, que diferenciaba médicos de farmacéutas, había tenido sus antecedentes entre los árabes, cuando Mesuè el Anciano publicó un gran manual que recopiló la farmacia de la época en el año 830, veinte años antes de aparecer la primera farmacopea oficial árabe.

En el siglo XVI empezaron a formarse las primeras academias médicas, la francesa de Ciencias, y la inglesa Sociedad Real. También en Londres, por acción conjunta de Enrique VIII y del médico Thomas Linacre, persona de su absoluta confianza, se inició el Colegio Médico, siendo este galeno su primer presidente; se trataba de evitar que monjes iletrados, empíricos y charlatanes de toda clase, practicaran la medicina. Este Colegio Médico ejercía funciones más como ministerio de salud, ya que controlaba el ejercicio de la profesión y prohibía el curanderismo, supervisaba honorarios y reglamentaba profesiones afines a medicina como la de los farmacéutas, estableciendo los límites del ejercicio de cada uno de estos cuerpos profesionales. Podía este Colegio examinar medicamentos y prescripciones en las diversas farmacias, tenía autoridad para sancionar severamente a los transgresores, incluyendo el encarcelamiento de estas personas.

Jaime I de Inglaterra jugó un papel importante en esta época. Su médico fue Theodore Turquet de Mayerne (1573-1655), un gran clínico, que describió los hábitos y los males del Rey, que “se reía de la medicina”. Publicó la primera farmacopea del Colegio Médico, libro que contenía tanto medicamentos absurdos como otros más reconocidos como los calomelanos y una loción mercurial. Fue este rey quien, al ser persuadido por el filósofo y político Francis Bacon (1561-1626), autorizó a los droguistas para separarse de los tenderos o comerciantes, quienes tenían a los primeros bajo su jurisdicción, y manejaban el lucrativo negocio del comercio de medicamentos y condimentos. Con la alianza de médicos de la corte, lograron en 1617 la creación de una entidad independiente denominada de “Maestros, Guardianes y Sociedad del Arte y Misterio de las Droguerías de la Ciudad de Londres”, no sin una muy vigorosa protesta del Gremio de los Abarroteros.

Aunque al principio contaron con la simpatía de algunos médicos de importancia y se limitaron a expender los medicamentos ordenados por los galenos en sus recetas (pudiendo además realizar sangrías), pronto empezaron las fricciones por la dura batalla entre los dos grupos, la de los médicos que querían conservar sus prerrogativas y la de los farmacéuticos, que querían disminuir las restricciones e impedimentos para hacer su propia práctica. El problema es que el número de profesionales de la medicina que estuvieran titulados era bajo, y esa deficiencia la llenaban los droguistas que en creciente número se relacionaban con pacientes a quienes recomendaban los médicos de su predilección. El tira y afloje se manifestó porque el médico personalmente le daba al paciente una fórmula e instrucciones concretas para eliminar la dependencia del farmacéutico, y este por otro lado sólo recomendaba al médico de gran formulación.

Hacia principios del siglo XVIII, los droguistas se encontraban en Inglaterra al mismo nivel de los médicos generales, particularmente después de un sonado pleito que un farmacéutico ganó pues no se le pagaron sus servicios. La terapéutica sin embargo continuaba siendo muy primitiva, con la aplicación de ventosas, sangrías, purgantes, mercurio para la sífilis y una teriaca basada en quina. La era de los alcaloides vendría más tarde. Entre los siglos XVI y XIX comenzaron actividades farmacéuticas en el Nuevo Mundo. Un boticario francés de nombre Louis Hèbert se estableció en Nueva Escocia, Canadá (1605), donde se encargaba de cuidar la salud de aquellos colonizadores, supervisar los jardines (de plantas medicinales) y estudiar las hierbas de los indios de la región. El pueblo donde vivía fue luego destruido por los ingleses, debiendo regresar a París para reabrir su botica. Pero habría de volver a Canadá con el colonizador Champlain para establecerse definitivamente en Québec, donde se convirtió en un exitoso granjero. Por los lados de Nueva Inglaterra llegaron los ingleses, entre ellos John Winthrop, fundador de Boston y primer gobernador de la colonia de la Bahía de Massachussets, donde logro la ayuda de médicos y boticarios ingleses para el manejo de la salud, y quien abrió además una pequeña botica donde vendía medicamentos importados y también hierbas medicinales de la región (1640). En Filadelfia, la farmacia del irlandés Christopher Marshall y de sus herederos fue famosa (1729), y no sólo sirvió de núcleo de una fábrica de productos químicos a gran escala sino que también fue una escuela práctica de farmacéuticos. En esta importante ciudad también se fundaron los primeros hospitales norteamericanos, el de Pensilvania y el General de Filadelfia. Allí se inauguró la primera botica hospitalaria e importantes médicos-droguistas

como John Morgan, lograron influir en el desarrollo de las prácticas individuales de médicos y farmacéutas.



Fig. 17-1. Dibujo de una *Apotheke* en Bernstad, Dinamarca, que ilustra la página web de dicha botica. (www.apotheke-bernstadt.de)

Grandes droguistas de aquellos años (Siglo XVIII) fueron el sueco Carl Scheele, experimentador y descubridor del cloro, oxígeno, ácidos prúsico y tartárico, tungsteno, molibdeno, glicerina, nitroglicerina y muchos otros compuestos orgánicos; Andrew Craigie de Boston, primer comisionado farmacéutico y boticario general, en relación con todos los requerimientos de droga para el ejército americano; el alemán Friederich Sertürner (1783-1841), quien probó la importancia de los alcaloides orgánicos y descubrió la morfina, experimentando además con diversos compuestos químicos orgánicos; los franceses Pelletier y Caventou, que descubrieron varios alcaloides y estudiaron la quina peruana. Alemanes, ingleses e italianos lograron también consagrar a la farmacia como una ciencia experimental.

En Filadelfia se creó el Colegio de Farmacia, pues la práctica de esta profesión se había deteriorado y había discriminación por parte de la facultad de medicina de la Universidad de Pensilvania. También se fundó la primera industria de hierbas medicinales en los Estados Unidos, por parte de una secta protestante (la Sociedad Unitaria de Creyentes en la Segunda Venida de Jesucristo), mejor conocidos como Los Batidores.

En 1852 se reunieron en el auditorio del Colegio de Farmacia de Filadelfia veinte delegados que bajo la presidencia de Daniel Smith y la secretaría del famoso William Procter Jr. (del actual gigante de productos de consumo, Procter & Gamble) fundaron la Asociación

Farmacéutica Americana, suscribieron su Constitución y Código de Ética, diseñaron sus objetivos, abriendo la membresía a todos los farmacéuticos y boticarios. Había necesidad de una mejor comunicación entre los farmacéuticos, vigilar los estándares de educación y entrenamiento, y controlar la calidad de los medicamentos importados. En 1867 se realizó en París el Segundo Congreso Internacional de Farmacia, que reunió droguistas europeos y americanos, liderados estos últimos por Procter. Las opiniones estuvieron divididas en cuanto a la proliferación de droguerías, pues la forma de ver los americanos esta cuestión era la de que un fuerte agente de reforma en los Estados Unidos era la opinión pública, por lo que no había el más mínimo obstáculo para la multiplicación de farmacias, siempre y cuando fueran exitosas. En España por el contrario, el número de boticas es limitado por la legislación.

Procter fue el padre de la farmacia en los Estados Unidos. Después de que se graduó en el Colegio de Filadelfia, manejó una droguería minorista y fue profesor de farmacia en su “alma mater” por veinte años. Fue secretario y presidente de la Asociación Americana de Farmacia, por veintidós años editor de la revista y por treinta, miembro del Comité de Revisión de la Farmacopea Americana, regresando luego a enseñar farmacia en el Colegio hasta el día de su muerte.

Otro famoso profesor en Michigan fue Albert B. Prescott, quien introdujo la farmacia de laboratorio, un currículo académico que incluyó las ciencias básicas, y la dedicación tiempo completo de los estudiantes, aspectos que poco a poco fueron siendo considerados por las diferentes escuelas de farmacia del país; sin embargo fue criticado porque abandonó el tradicional requisito del aprendizaje práctico pre-grado.

Por los lados europeos existió en el siglo XIX un droguista minorista francés llamado Stanislaus Limousin (1831-1887), quien combinó su genio inventivo con conocimientos científicos y habilidades técnicas. Contribuyó entre otras cosas al desarrollo y perfeccionamiento técnico de los aparatos para inhalación y administración de oxígeno terapéutico, la invención de las ampollitas de vidrio que podían ser selladas y esterilizadas para preservarse como soluciones que serían luego administradas por medio de jeringas hipodérmicas, inventó el gotero y un sistema (a base por ejemplo del sublimado corrosivo) que permitía colorear los venenos; también los medicamentos en la forma de oblea, lo que fue posteriormente reemplazado por las cápsulas de gelatina blanda. En la historia vemos casos de otros droguistas que lograron importantes aportes a esta ciencia de los medicamentos, como el francés Ernest Forneau (1872-1949), quien trabajó en el Instituto Pasteur de París. Forneau hizo trabajos fundamentales con arsenicales y compuestos de bismuto para el tratamiento de la sífilis, pavimentó la vía para el desarrollo de las sulfas y reconoció los primeros compuestos con propiedades antihistamínicas, llevando a otros a tomar la bandera de la investigación farmacéutica de quimioterápicos.

El núcleo de la farmacia es la mezcla de sustancias que constituyen un preparado, en sus diversas formas farmacéuticas. Son tradicionales las formas líquidas como los jarabes (soluciones acuosas con azúcar), los elixires (que contienen alcohol y azúcar), colirios, lociones, gargarismos, emulsiones, suspensiones y tinturas (también con alcohol); las formas semisólidas como los colodiones, los emplastos, ungüentos o pomadas; y las formas sólidas como los polvos y sales efervescentes.

LAS VIEJAS FARMACIAS

Las droguerías o boticas de las primeras décadas del siglo xx elaboraban fórmulas magistrales de manera artesanal. Disponían de algunos elementos tradicionales como los que se describen en una clásica botica mejicana en Chiapas, llamada La Fraternidad: ...se destaca la alacena de madera abarrotada de pomos de cristal, porcelana y aluminio, en donde se guardaban los ingredientes medicinales que ahí mismo se preparaban en morteros y matraces. También están expuestos los tubos de ensayo, las balanzas y las pesas de diferentes tamaños, un destilador de cobre y otros implementos. Hay así mismo vitrinas con la correspondencia que mantenía la farmacia con sus proveedores nacionales y extranjeros, hojas publicitarias de medicinas preparadas como las pastillas del doctor Richards, que se anunciaban como panacea para la tisis, el estreñimiento, la indigestión y los sudores nocturnos, el Aceite Eléctrico para dolores reumáticos, las píldoras de droga pura del doctor Ross, la leche malteada Horlick para alimento de los niños y mucha más publicidad de otros productos que allí se vendían junto a las yerbas medicinales de los antiguos mayas... (www.inafed.gob.mx/)

Fig. 17-2 Frascos azules para jarabes



Otra farmacia tradicional latinoamericana es la de la familia “Del Puerto” de origen español, en la Argentina, que funciona desde 1933. ... En sus comienzos, los medicamentos eran elaborados, casi en su totalidad por el farmacéutico. Se preparaban distintas formas farmacéuticas como pomadas, pastas, jarabes, lociones, extractos, tinturas, píldoras, sellos, etc. Todas estas preparaciones se llaman “fórmulas magistrales” que eran registradas, según receta médicas, en un gran libro llamado “RECETARIO”. Actualmente, estos libros se siguen usando, por exigencia del Ministerio de Salud, pero como ya no se realizan casi preparaciones magistrales, se utilizan fundamentalmente para asentar el movimiento de psicofármacos y estupefacientes, que son medicamentos de venta controlada, con recetas de archivo...

Fig. 17-3 Potes de porcelana



Fig. 17-4 Frascos para esencias



Fig. 17-5 Morteros



Los morteros eran para diversos usos: los había de porcelana, vidrio, bronce y mármol. En ellos se preparaban recetas de polvos y para obleas. Se empleaban además para elaborar cremas, ungüentos y pomadas. Los de bronce servían para machacar productos duros. Para poder preparar estas fórmulas, se contaba con una gran reserva de drogas o principios activos y excipientes o bases, conservados en frascos color caramelo, rotulados, con tapas de bordes esmerilados. También con gran variedad de morteros, medidas de vidrio, espátulas, balancitas, pildoreros, etc., que eran las herramientas usadas por el farmacéutico en dicha elaboración. Hoy en día, la farmacia funciona en un local que no es el primitivo, pero aún conserva el mobiliario antiguo y gran parte de los elementos antes mencionados, con fines decorativos (Figuras 17-2 a 17-5). www.portaldelospueblos.com.ar

Un local de farmacia debía tener varios cuartos o ambientes: uno para la dispensación, otro para depósito, uno adicional para el laboratorio, además de un cuarto de baño y un gabinete sanitario. Una regulación típica dice que... las preparaciones magistrales deberán ser rotuladas con las indicaciones mínimas, como el nombre de la farmacia, su dirección y teléfono; y el del director técnico y número de matrícula profesional; la composición cualicuantitativa completa de los principios activos; la forma farmacéutica y cantidad dispensada, el número de registro en el Libro Recetario, la fecha de preparación y el nombre del médico que escribió la prescripción. Algunas de estas boticas tienen un gabinete sanitario para la aplicación de inyectables, vacunas, nebulizaciones y otras prácticas farmacéuticas, las que solamente podrán realizarse en este ambiente. La regulación de dicho gabinete es similar a la que se exige para un consultorio médico actual típico. Debían estos establecimientos llevar por ley una serie de libros como el Recetario, el de Psicotrópicos, el de Alcaloides y Estupefacientes y el de tóxicos. Los aparatos y útiles que clásicamente debían tener dichas farmacias eran... los recipientes para la conservación de las drogas, preparaciones oficinales y oficiales, que debían ser de tamaño, forma y color adecuados, poseer una rotulación clara e indeleble. Entre los aparatos que se requerían estaban una nevera (para la conservación de medicamentos que requerían refrigeración), y los necesarios para el laboratorio alopáticos, ya que para drogas homeopáticas era necesario un ambiente aparte con sus correspondientes equipos. Así debían tener... una agarradera para bureta, una balanza electrónica sensible al miligramo y otra sensible al gramo, con

juego de pesas cuando corresponda. Una bureta por 25 ml, tres cápsulas enlozadas e igual número de embudos de vidrio, ambas de tamaño variado; un equipo para encapsular, dos Erlenmeyer por 125 ml, otros dos por 250 ml y otro más por 500 ml. Tres espátulas de acero inoxidable tamaño variado, una fuente de calor para preparaciones, una gradilla para tubos, un juego de tamices, tres morteros de porcelana o vidrio tamaño variado, un papel indicador de pH universal, papeles de filtro tipo variado cortados o en hojas, un pie universal, cuatro pipetas graduadas al 0,1,1.0,5.0 y 10.0 ml, una placa de toque, una plancha para pomadas, tres probetas de vidrio graduadas, un termómetro hasta 250° C; un tanque de 5 a 10 litros para agua destilada, un tubo capilar por 500 unidades, diez tubos de ensayo de borosilicato, seis varillas de vidrio y dos vasos de precipitados tamaño variado...

En cuanto a la droga –que acostumbraba llamarse blanca, para la composición de las fórmulas magistrales, se debía tener ... Ácido bórico, Ácido cítrico, Ácido fólico, Ácido salicílico, Agua de cal, Agua destilada, Agua destilada en ampollas, Agua oxigenada, Agua D'Alibour, Alcanfor, Alcohol, Almidón, Azufre precipitado, Bicarbonato de sodio, Borato de sodio, Carbón activado, Carbonato de calcio, Carbonato de magnesio, Clorhidrato de morfina, Cloroformo, Cloruro de potasio, Codeína pura o fosfato, Cloruro de sodio, Eucaliptol, Feniletil barbiturato sódico, Formalina, Glicerina, Glucosa, Hipoclorito de sodio, Yodo, Ioduro de potasio, Lactato de calcio, Lactosa, Lanolina, Linimento óleo calcáreo, Manteca de cacao, Mentol, Nitrato de plata cristalizado, Oxido de zinc, Permanganato de potasio comprimidos, Podofilina, Pomada de nitrofurazona, Povidona yodada al 10 % solución, Resorcinol, Solución de acetato básico de plomo, Subnitrato de bismuto, Subgalato de bismuto, Sulfato de magnesio, Talco, Tintura de timerosal, Vaselina, Y Vitelinato de plata. Además podrían tener en existencia drogas como especialidad industrial farmacéutica: analgésicos y antipiréticos, anestésicos, antialérgicos, antiépilépticos, antiifecciosos, drogas para los aparatos cardiovascular, digestivo, diuréticos, oxióticos, psicoterapéuticos, aparato respiratorio, soluciones hidroelectrolíticas, Antocoagulantes, antidiabéticos, medicamentos oftalmológicos y óticos, hemostáticos, hipnoanalgésicos, vcunas, gamaglobulina, eméticos, materiales de curación, y materiales y accesorios como jeringas, agujas, algodón, gasa, vendas, guantes, cánulas, tensiómetro y fonendoscopio, equipos para nebulaciones, fajas, sondas, esparadrapo, curitas, etc. Las drogas y sustancias tóxicas o peligrosas (como el formol), sólo podían expendirse dejando constancia en el Libro de Tóxicos... Regulaciones aparte existían para las herboristerías que envasaban hierbas medicinales...

La producción industrial ha favorecido las cápsulas (duras y blandas), grageas y tabletas, para la vía oral, y en los niños, suspensiones, gotas, jarabes y supositorios. Algunas tabletas para su administración por la vía sublingual, entre las que son clásicas las de nitroglicerina. Y para administración parenteral las ampollas, generalmente en medio acuoso, aunque años ha existieron también las inyecciones de compuestos disueltos en medios aceitosos, generalmente consideradas dolorosas. La potencia de los diferentes medicamentos ha mejorado, por lo que se pueden obtener tabletas y cápsulas muy pequeñas, que favorecen su ingestión. Y los tradicionales remedios de sabor desagradable (como el aceite de ricino), han ido desapareciendo del mercado, siendo reemplazados (particularmente en el caso de

las drogas para niños), con sabores a frutas, que como dulces que son agradan a los pequeños pacientes.

La farmacia fue evolucionando, descartando viejas prácticas que se tornaron obsoletas e ineficaces, e interviniendo activamente en la investigación, en la cual fueron pioneros los alemanes después de la síntesis química de la antipirina en 1883. Posteriormente la investigación se trasladó a Norteamérica, donde recibió el apoyo de universidades, gobierno e industriales. La mayoría de los descubrimientos en el campo de los medicamentos han sido realizados por médicos y químicos, y actualmente por equipos multidisciplinarios de científicos, médicos y empresarios con visión (presidentes de compañías, reconocidos por las siglas CEO); en la densa selva en que se han convertido las bibliotecas donde se guardan los nuevos compuestos – que no es posible desarrollar en su totalidad-, hay que encontrar aquellos que resultarán siendo medicamentos muy eficaces y rentables.

Aunque la producción industrial de fármacos se había empezado a desarrollar en Europa desde mediados del siglo XVIII, fueron las diferentes guerras las que estimularon esta producción, ante la necesidad de obtener grandes cantidades de fármacos que fuesen efectivos para el tratamiento de los soldados heridos. Así que la farmacia salió de la trastienda del boticario para llegar a las más modernas plantas de alta tecnología del tercer milenio.

En cuanto a la farmacología, esta ciencia se ha encargado de la descripción de las plantas medicinales o farmacognosia, de la distribución y movimiento de los medicamentos en el organismo o farmacocinética, de la toxicidad y seguridad de los compuestos cuando en diferentes concentraciones se administran a unos animales de especies pre-establecidas y luego en los humanos. Entre los primeros maestros farmacólogos estuvieron los alemanes, como Rudolph Buchheim (1820-1879), y particularmente su discípulo Johann Ernest Oswald Schmiedeberg (1830-1920), quien publicó un famoso libro de texto y regentó la cátedra en Estrasburgo por medio siglo. Dos de sus alumnos, John Abel (1857-1938) y Arthur Cushny (1866-1926) establecieron cátedras y laboratorios de esta disciplina en importantes universidades norteamericanas, de donde se reglamentó el estudio de los fármacos y de su metabolismo, de sus interacciones y efectos colaterales; también se perfeccionó la forma como se administran los medicamentos, de la manera más cómoda, efectiva y estable. Alexander Wood (1817-1884) de Edimburgo, fue el primero en utilizar la jeringa hipodérmica para la administración de fármacos, los que ahora se pueden dar en infusión continua en los pacientes hospitalizados, como una forma de mantener niveles constantes y predecibles en enfermos de gravedad.

Medicina y farmacia en Colombia durante el siglo XIX pasaron por el Tribunal Protomédico –que se abolió-, por una reforma educativa de mediados de siglo y una serie de reformas del liberalismo radical, con la reversa de la Regeneración de Núñez. Dice Leonidas Arango que a finales de este siglo “la preparación seriada de medicamentos... tenía mucho de transformación casera de materia prima vegetal (secado de hojas, corte de cáscaras, depuración de resinas) para la producción de infusiones, extractos y tinturas de plantas nativas, o para la elaboración de pomadas”. La clasificación terapéutica de Plata Azuero estaba vigente.

Los postulados de Galeno sobre los cuatro humores y sus conceptos sobre anatomía y fisiología, reinaron por siglos hasta que fueron cuestionadas por importantes figuras renacentistas como Vesalio, Harvey y en el siglo XVI, el filósofo y alquimista suizo Paracelso. Este postuló revolucionarias teorías, entre otras cosas al decir que semillas infecciosas podían causar la enfermedad.

Teophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), el nombre suizo de Aurelio Felipe Paracelso (Fig. 18-1) fue un original personaje, iconoclasta y conflictivo, alcohólico y petulante, místico que consideraba que no era posible ejercer el arte de curar sin tener una fe profunda en el Ser Supremo. No hizo sino granjearse enemistades por sus actitudes y enseñanzas, y en una época en que universidades como la de Basilea (ahora ciudad sede de los gigantes farmacéuticos Novartis y Roche), era tradicional dar las clases en latín, él las dictaba en alemán. Y por cosas similares había salido antes de Salzburgo, ciudad austriaca donde originalmente se estableció. Aunque su pensamiento es medieval, de allí fue naciendo el estudio de los fármacos (¿“Padre de la Farmacología”?), pues introdujo el uso de compuestos químicos en el tratamiento de la enfermedad. Muchos en su época lo consideraron un charlatán, pero con el tiempo se empezaron a rescatar muchas cosas importantes, entre ellas varios de sus libros que fueron publicados después de su muerte; dicen sus biógrafos que utilizaba un lenguaje confuso para escribir, por lo que se hacía difícil entender sus obras.

Fig.18-1. Paracelso

www.nlm.nih.gov



Fue un médico famoso en su tiempo, que merced a vivir cerca de una mina, desde joven se interesó en la mineralogía; viajó intensamente y fue un filósofo que creyó en la influencia de las estrellas sobre la salud del “cuerpo astral” humano, mas no propiamente en los horóscopos. Este es uno de los cinco entes que, según lo escrito en su obra “Paramirum”, regulan la salud y la enfermedad; otro es el “ente venenoso”, una visión que podríamos llamar moderna pues postula que aunque el ser humano nace libre de venenos, con el tiempo, merced al aire que respira, a los alimentos que ingiere y a los remedios que toma, se va envenenando; hoy diríamos que el efecto nocivo del ambiente (incluido el tabaco), la dieta a base elementos chatarra y la toxicidad de los medicamentos, induce el deterioro progresivo del organismo, en medio de la producción de radicales libres oxidantes. Los otros tres entes son el natural, el espiritual y Dios.

Aunque más cerca de la verdad que Galeno, Paracelso sostenía que la medicina se apoyaba sobre cuatro columnas: la filosofía, la astronomía, la alquimia y la virtud. El hombre es un microcosmos integrador de todos los procesos, ritmos y fuerzas de la naturaleza; Dios es el “Supremo Boticario”, y el alquimista tiene que conocer y aislar los remedios específicos colocados por Él en la naturaleza. Aboga también por teorías demasiado simples como la de que el cuerpo estaba compuesto por los tres principios de los alquimistas árabes, el mercurio (volátil), el azufre (inflamable) y la sal (incombustible); el mercurio es lo que humea, el azufre lo que quema y las cenizas son sal; como vemos, esas no son las sustancias que hoy llevan esos nombres. Pensaba que las curas debían tener relación con las enfermedades que se trataban, o tener algún parecido con ellas, por lo que los tratamientos debían basarse en los tres principios o sus derivados. Rechazó las sangrías y concluyó que la alquimia no tenía por objeto producir oro o plata sino producir compuestos que sirvieran para tratar las diversas patologías. Se consideró yatroquímico y reformador de la alquimia; la yatroquímica (de la cual habla en su libro *Paragranum*) tenía por objeto preparar sustancias de la manera más simple, desarrollar métodos que aseguraran resultados consistentes, descubrir las propiedades medicinales de los compuestos y encontrar nuevas sustancias de valor medicamentoso. En contraposición a este tipo de médicos que en el siglo XVII siguieron a Paracelso, estuvieron los yatrofísicos, que con Descartes a la cabeza tuvieron más en cuenta el funcionamiento puramente mecánico de los órganos. Paracelso intentó aplicar principios científicos a la medicina, pero tuvo actitudes incomprensibles como su membresía en el culto hermético, o su adherencia mística a la investigación en alquimia.

La experimentación (intuición directa del mundo sensible) marcó sin embargo su filosofía; desde esa época trataron los médicos de conocer mejor el funcionamiento del cuerpo humano y la forma de combatir sus enfermedades; el ensayo y el error se volvieron importantes, pero no se siguieron métodos verdaderamente científicos para determinar cuál terapia es más efectiva que otra, o cuál tiene simplemente un efecto placebo. Como se diría en términos modernos, para verificar si una terapéutica determinada ha sido “ventajosamente sustituida”.

Puso de moda un metal como medicamento en “El carro triunfal del antimonio”, y usó el hierro, el cobre, albúmina, arsénico, zinc, potasa, soda y en general las sales minerales, que hasta esa época habían estado prohibidas. A estas drogas había que buscarles su “quintaesencia”, es decir, su principio activo. Muchos de sus seguidores pertenecieron a la secta de “Los Rosacruces”. Su remezón tuvo la importancia de revolver las aguas mansas de unas enseñanzas obsoletas, y de preparar el camino para unos renacentistas con aportes científicos que aún perduran, Vesalio el anatomista y Harvey, el fisiólogo de la circulación.

Los indígenas americanos habían hecho descubrimientos prehistóricos de las propiedades de algunas drogas, que en algunos casos eran adictivas como el tabaco y la cocaína, y en otras eran además alucinógenas como la mezcalina, que provenía de un cactus. De estas drogas adictivas no nos ocuparemos aquí, para concentrarnos en la quina.

El árbol de la quina (cinchona) crece agreste en las selvas sub-andinas: los indígenas la llamaban quinquina (la corteza de las cortezas). Conscientes del futuro de sus plantaciones, el gobierno peruano por ejemplo prohibió su exportación, particularmente porque cuando la quina realmente ganó aceptación en Europa, la deforestación resultante acabó con veinticinco mil árboles anuales (Fig. 19-1). En 1839, William Hooker propuso cortar totalmente los árboles de quina, en vez de quitarle simplemente la corteza, pues de la última manera el árbol era víctima de los insectos, mientras que al cortar y cultivar nuevamente, otro árbol estaba listo en seis años. Luego se comprobó que estos nuevos árboles tenían una mayor concentración de los alcaloides de la quina. Todas estas deforestaciones han aumentado el calentamiento global, lo que ha favorecido la diseminación del paludismo, mientras los hemoparásitos se hicieron resistentes.



Fig. 19-1. Hojas y flores del árbol de la quina.

www.linnaeus.uu.se

Pero tal como ahora vemos con el tráfico de narcóticos, negocio es negocio, y el gobierno holandés se consiguió una libra de semillas de cinchona sacadas de Bolivia de contrabando: pagó por ello 20 dólares en 1865. Estas fueron sembradas en la isla de Java, donde obtuvieron 12.000 árboles de alta potencia y se desarrollaron grandes plantaciones, por lo que dominaron el 97% del mercado hasta antes de la segunda guerra mundial. Gracias a la quinina, los europeos pudieron colonizar los trópicos, e incluso importar mano de obra barata procedente de India y China, para el manejo de plantaciones y minas; y también gracias a este antimalárico fue posible construir el Canal de Panamá. Lo cual muestra el enorme impacto macroeconómico que esto logró, y lo bueno y rentable que para la humanidad sería encontrar una vacuna que redujera la incidencia de esta mortal enfermedad.

Muchos han sostenido que los remedios para las patologías de los seres vivos se encuentran en la misma naturaleza. Y la historia de la milagrosa corteza del “árbol de la fiebre”, como lo llamaban en la tierra de Loxa y la describe el monje agustino Calancha en Lima, pareciera confirmarlo. Lo interesante es que aunque hoy conocemos a la malaria como una enfermedad tropical y en realidad se originó en el África, en aquellas épocas de la Edad Moderna era una patología que diezmaba sin remedio a los europeos, mas no existía en los Andes. Es algo parecido a la historia de la sífilis, que la habían dejado los franceses en Nápoles, y allí contagió a los españoles y quizá de esta forma vino a América, aunque sobre este tema hay varias hipótesis. El polvo color canela de la corteza de la quina, tomada como bebida, cambió la historia del tratamiento de las fiebres palúdicas.

La corteza de la quina fue llevada a Europa donde se utilizaba para el tratamiento de las fiebres en general y para el manejo de la malaria en particular. Doscientos años más tarde dos químicos franceses –Joseph Caventou (1795-1877) y Pierre Pelletier (1788-1842)-, aislaron la quinina de esta corteza. Una leyenda al respecto dice que la esposa del Virrey del Perú, el Conde de Chinchon, fue curada en 1638 de una malaria con fiebre terciana gracias a que un indio le administró corteza de quina. Agradecida, la condesa (cuyo nombre era Francisca Henríquez de Ribera), distribuyó la corteza a otros pacientes en Lima y alertó a los españoles sobre la posible utilidad de la planta en el tratamiento de la malaria. Definitivamente hay un error histórico en cuanto a la esposa de este Conde, ya que la primera (¿Ana de Osorio?) se dice que murió en España antes de su viaje al Perú, y la segunda esposa, que sí lo acompañó a América, gozó de muy buena salud; no tuvo pues que acudir al uso de la corteza de quina, y además, jamás regresó a España pues cuando viajaba de regreso a la península, falleció en Cartagena en 1641. Pero de allí resultó que por un tiempo esta medicina fue denominada “los polvos de la condesa”.

El famoso naturalista Carl von Linnè o Linneo (1707-1778) fue el que bautizó Cinchona al árbol, aunque por accidente, pues ha debido en realidad llamarse Chinchona. Otros dicen que el término se originó del inca “kinia”.

Los jesuitas y el Vaticano mismo resultaron muy importantes para la promoción de la quina; los jesuitas a menudo la regalaron, los comerciantes la vendieron y los reyes de España lo obsequiaron a los poderosos de la tierra, pues el paludismo no respetaba la posición social. Un jesuita, el Cardenal y filósofo Juan de Lugo la dio a conocer al médico del Papa Inocencio X, gustó mucho allá y más tarde consiguió no sólo el respaldo de la Iglesia, sino que apareció una Cédula Romana con instrucciones para su uso. Por esto la droga se llamó “Corteza de los jesuitas” o “del Cardenal”. Pero en muchas regiones esto fue contraproducente, porque las prevalentes teorías de Galeno sostenían que la “fiebre de los pantanos” era una enfermedad de los humores que se debía limpiar con sangrías o con eméticos que junto con las purgas, los diaforéticos y los vesicatorios se denominaban “terapias de agotamiento”. Además la quina se usó en toda clase de fiebres incluso las no palúdicas, por lo que a menudo resultaba ineficaz; y otra, porque en regiones no partidarias de Roma como en Inglaterra, pensaban que se trataba de un complot papal. Cromwell por ejemplo prefirió morir de malaria, antes de ingerir el “ polvo del demonio”. Sin embargo fue en la Farmacopea londinense donde se hizo reconocimiento por primera vez a la quina, poniéndola en la lista como “Cortex peruana”. Y fue allí donde ganó renombre, de la forma más curiosa posible. El boticario y charlatán Robert Talbor – autodenominado “fiebrólogo”-

la usó como remedio secreto (finales del XVII) y con ella curó al rey Carlos II. En público sin embargo, Talbor condenaba el uso de estos polvos de quina, pero luego vendió los derechos de su remedio secreto a Luis XIV de Francia para el tratamiento de su hijo enfermo; cuando después de la muerte de Talbor se analizaron los polvos, resultaron ser de Cinchona.

La verdad es que a Europa la quina llegó procedente del Perú, pero el trasplante del árbol a Java convirtió al Asia en el origen de las importaciones, mientras aparecieron los productos sintéticos que reemplazaron a la quinina.

El uso de los alcaloides de la quina mejoró la actividad terapéutica. Y se observó también que los pacientes maláricos con fibrilación auricular mejoraban con la quinina, y mucho más aún toda clase de pacientes con la fibrilación mejoraban por la quinidina, que fue preparada por el propio Pasteur. Carl Friedrich Wenckebach (el del bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado) fue uno de los que usó la quinina para esta indicación (1914), que luego fue reemplazada por la quinidina. Como residente de medicina interna en los sesenta, muchas veces hube de “quinidinizar” pacientes con esta arritmia cardiaca. Algo parecido a “digitalizar” insuficientes cardiacos o “colchicinizar” enfermos con ataque agudo de Gota; es decir, que la máxima eficacia comenzaba con los primeros signos de intoxicación.

El polvo de la corteza alcanzaba valores de su peso en oro en la época en que este escaseaba, y esto se convirtió en verdadero problema durante las guerras europeas, pues esta Isla de Java y Sri Lanka eran más bien inaccesibles, lo cual se volvió peor cuando los japoneses ocuparon Java y Malasia. En Colombia hubo a comienzos del siglo XX, plantaciones de quina en el Magdalena Medio que producían buenos réditos de exportación, mientras que la quinina era ampliamente usada en esas mismas zonas que eran palúdicas.

La historia de la quinina no terminó allí. El interés por sintetizar quinina llevó al joven químico William Perkins a descubrir por arte de casualidad o “serendipity”, la malva púrpura, que se convirtió en el primer colorante anilínico. No sólo de allí nacieron las importantes industrias europeas de colorantes (particularmente las suizas, como Geigy) sino también su uso en histopatología y microbiología, que llevó a Paul Ehrlich, descubridor del “Salvarsán” o arsénico salvador para la lues, a encontrar que el azul de metileno por ejemplo, tenía una débil actividad plasmodicida; más tarde se encontró que al sustituir un grupo N-metilo por otro aminodialquílico, aparecieron las 8-aminoquinolinas con efecto antipalúdico, dentro de ellas, la primaquina como la más usada. Y también hizo que la industria alemana de colorantes investigara la posibilidad de generar antibióticos de allí, lo que llevó al descubrimiento de las sulfas en 1935 por Gerhard Domagk.

El descubrimiento de nuevas drogas en las Indias occidentales (y en las orientales), hizo que el clásico texto botánico de Dioscórides debiese ser actualizado, lo que logró exitosamente en el siglo XVI Pietro Andrea Mattioli (1501-1577), de Siena, tratado sobre fármacos en italiano que alcanzó numerosas ediciones sucesivamente actualizadas con la incorporación de nuevas plantas medicinales. La Flora de las nuevas tierras es divulgada por el portugués García Da Orta (1501-1568) en su “Coloquio de las simples”, quien da pie para que Acosta escriba el “Tratado de las drogas y medicinas de las Indias Orientales” y el

sevillano Monardes, que destaca las cosas útiles para la medicina que se traen de aquellas Indias.

El material farmacológico más abundante es traído de México por Francisco Hernández (1514-1578) quien herborizó durante siete años y luego llevó numerosos manuscritos y centenares de dibujos al Escorial, donde fue depositado, sufriendo numerosas vicisitudes, ya que el Escorial sufrió un incendio, los manuscritos originales o publicados parcialmente hasta que en 1961 se hizo honor a este gran trabajo, con la publicación en tres volúmenes de la “Historia Natural de la Nueva España”, con material sobre plantas, minerales y animales. Hernández fue médico de cámara del rey Felipe II, y tradujo al castellano los veinticinco tomos de la “Historia Natural” de Plinio, al que le añadió numerosas notas que firmó como “El intérprete”.

Otros que escribieron sobre estas nuevas plantas americanas fueron el agustino Farfán y el Badiano, con su “Manuscrito”, que incluyó 183 nuevas plantas. En un pequeño listado, el médico e historiador Juan Mendoza-Vega incluye “el palo de guayaco (para la sífilis), el bálsamo del Perú y el de Tolú, la zarzaparrilla, el sasafrás, la jalapa, la ratania, la angostura, la ipecacuana... ”. Que por muchos años mantuvieron un arsenal terapéutico a la mano de los practicantes generales.

La medicina y la botánica han estado ligadas incluso hasta en el siglo XX, como también lo estuvieron la medicina y la farmacia hasta la edad moderna. En realidad muchos de los personajes que a través de la historia se destacaron en estas disciplinas fueron eruditos en el conocimiento humano y en general grandes observadores, pensadores y escritores.

Imposible nombrar a todos los grandes botánicos, particularmente del siglo XVIII. Con las plantas se curaban de sus enfermedades los animales, y de las plantas salieron los primeros grandes remedios. En realidad el estudio de la naturaleza, basado en la observación y apoyado con nuevas tecnologías como el microscopio, en la cada vez más detallada anatomía, y más adelante en la fisiología, la anatomía patológica y la química, fue deshaciéndose paulatinamente del caos reinante en las ciencias, y del excesivo apego a teorías teológicas que por mucho tiempo se consideraron inmutables.

Holanda fue un país que dio grandes estudiosos, y que tiene la paternidad del microscopio. Parece que Zacharias Jansen en 1609, al colocar dos lentes juntas en un tubo descubrió por casualidad el principio, tanto del telescopio como del microscopio. Estos aparatos se usaron mucho tiempo como juguetes, y fue el comerciante (en ropa) Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) quien durante su larga vida y su buena fortuna se pudo financiar extensos ratos de ocio que le permitieron fabricar cerca de 400 diferentes microscopios (de lente única, no compuestos como los de hoy, pero que magnificaban el campo entre 300 y 500 veces). No era pues médico ni biólogo, pero estudió la cola del renacuajo encontrándole capilares, también la sangre, observando eritrocitos; estudió insectos, vio las estriaciones de los músculos, los infusorios de las aguas estancadas; fue el primero en ver las bacterias y los protozoos. Hanon, uno de sus discípulos, describió los espermatozoides. Otro holandés, Jan Swammerdam (1637-1680), fue también gran microscopista de los insectos.

Poco antes de estos personajes, Guillermo de Orange había fundado en Leyden una universidad, que con el tiempo se constituyó en un gran centro médico. Allí enseñó un gran clínico y botánico, Hermann Boerhaave (1668-1758), quien llegó a gozar de tal fama y fortuna que alguna vez le llegó una carta de la China dirigida a su nombre, cuya única dirección era “Europa”. Fue profesor de botánica y medicina, habiendo heredado de Hotton su cátedra y la dirección del Jardín Botánico, cuyo catálogo era el “Index Plantarum”, que él clasificó y amplió. También se responsabilizó del Botanicon Parisiense de Vaillant, y aunque era un convencido de la iatromecánica y de los postulados de Descartes, fue también profesor del “arte” de la química, experimentador que utilizaba el método cuantitativo, aislando, por ejemplo la urea de la orina; algunos lo consideran el “Padre de la Bioquímica”, pero fue mucho más destacado como clínico, y él elaboró el canon estructural de la historia clínica que aún permanece vigente. La rotura del esófago con la salida del contenido gástrico es un síndrome que lleva su nombre. Tuvo brillantes discípulos que se destacaron en varios campos, por ejemplo la botánica. Para nombrar algunos de los más importantes mencionaremos a Haller, Swieten, Cullen, Alston, y Home; de Leyden salieron otros famosos egresados y alumnos de Boerhaave que fueron entre otras cosas los iniciadores de la gran escuela médica de Edimburgo (Escocia). Gerhard van Swieten (1700-1772) tuvo el mérito de reconstruir la escuela médica de Viena con el apoyo de la emperatriz María Teresa, aunque había hacia él resistencia por ser católico. La belladona,

que en la edad antigua era conocida como cosmético, fue introducida por él como medicamento, al igual que un licor mercurial que llevaba su nombre.

En aquella época nació en Suecia el gran naturalista y médico Carl Linneo, cuyo jardín se mantiene en la ciudad de Upsala. Estudió los tres grandes reinos, los clasificó y nombró, incluyendo al Homo sapiens. El método binario de clasificar las plantas le dio a cada una su género y su especie. Escribió muchos libros, que le permitieron vivir sin aulagas económicas, y uno de los más conocidos fue “Sistema Naturae”, que alcanzó a contar con once ediciones, cada una de ellas corregida y aumentada. Este libro lo inició precisamente en Leyden, en donde su amistad con Boerhaave le hizo detenerse tres años. Dividió las plantas en 24 clases, de acuerdo a su sistema sexual, y en donde describió los famosos estambres y pistilos, nombres que dicen que utilizan muchos padres ruborizados para explicarle a sus hijos precoces y curiosos, el origen de los niños. Explicación que se refiere, entre los más aficionados a la zoología, a la manida historia de la cigüeña. Claro que esto del sexo en los vegetales se debe al médico londinense Nehemias Grew (1641-1712), quien utilizando el microscopio en la botánica, describió la anatomía de las plantas, sus estructuras vasculares, y su parecido en muchos aspectos a los animales.

De su época, aunque algo anterior a Linneo, fue el científico Isaac Newton (1642-1727), quien no fue médico y cuya única relación con la botánica fue la famosa manzana que le cayó en la cabeza, y que le permitió describir la Ley de la Gravedad. De allí surgieron muchas otras leyes de la naturaleza que rigen al universo entero, y por supuesto, al cuerpo humano. Grandes pioneros estos del siglo XVIII, que dieron las bases de una era verdaderamente científica que se inició en el siglo XIX.

En nuestro medio se destacó José Celestino Mutis, el de la Expedición Botánica, y quien dictara clases de medicina en la Universidad del Rosario, pues era médico y fraile. Mutis hizo grandes aportes a la botánica de “Las Indias” y del “Nuevo Reino”, de donde se originaron tantas y tan activas plantas medicinales, pero su nombre es por lo general excluido de los textos anglosajones de la historia de la medicina.

Dice el historiador colombiano Roberto Velandia que “ a la generación de naturistas de la Expedición Botánica de Mutis siguen más de cuatro generaciones de botánicos y naturistas especializados en medicina vegetal, autores de numerosos libros y revistas que al compendiarlos formarían la Enciclopedia Colombiana... pero esas publicaciones han llegado primero a los institutos botánicos de Europa... donde nuestras plantas perdieron su nombre recibieron otro en latín, idioma universal de la taxonomía vegetal”. Mutis “vino a sacar la botánica del estado primitivo de la hechicería y de la magia, dándole el valor científico que le corresponde...”

La relación de las plantas con la medicina no es sólo la Materia Medica, o la utilidad de las plantas medicinales, sino de manera muy importante son objeto de estudio en la nutrición, pues buena parte de los nutrientes y vitaminas los obtenemos por la vía de la agricultura. Los jardines botánicos modernos no son sólo sitios para visitar en regodearse observando las variedades de plantas sino que sirven también para seleccionar los árboles que embellecen las ciudades, y que contribuyen a mejorar el medio ambiente y la ecología.

SIMILIA, SIMILIBUS CURANTUR

La medicina del siglo XIX –que llamaremos “ortodoxa”- utilizaba métodos sangrientos, dolorosos y tóxicos. A finales del siglo anterior había por ejemplo ejercido un famoso médico inglés llamado John Brown (1735-1788) que afirmaba que la vida dependía de un continuo estímulo, y por consiguiente trataba las enfermedades con enormes dosis de medicamentos estimulantes. Se decía que los métodos brownianos mataron más gente que la Revolución Francesa y las guerras napoleónicas juntas.

No era pues de extrañar que un médico alemán, Samuel Hahnemann (1755-1843) fuese exitoso con su filosofía médica y sus manejos prácticos de la patología. Si algo le reconocen tirios y troyanos a este colega, es que sus microdosis moderaron la peligrosa costumbre de tratar hasta la intoxicación, olvidando aquel “primum non nocere” de Hipócrates. La aparición en sociedad la hizo Hahnemann (Fig. 21-1) al polemizar en relación con los conceptos emitidos por un famoso médico y químico de Glasgow, William Cullen (1710-1790) en un libro que escribió sobre la corteza peruana, o sea la quina. Decía Cullen que el efecto curativo de la quina era debido a sus propiedades astringentes y a su sabor amargo. Políglota, pues dominaba siete idiomas, Hahnemann tradujo el libro pero añadió que la quina funcionaba porque sus dosis tóxicas producían los mismos síntomas de la enfermedad que pretendía tratar, el paludismo, y no porque fuese astringente y amarga. En efecto, Hahnemann consumió dosis progresivamente altas de quina hasta que desarrolló fiebre, escalofríos y otros síntomas similares a los vistos en malaria.

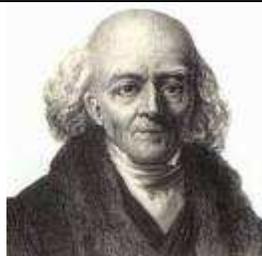


Fig. 21-1, Samuel Hahnemann. www.general-anaesthesia.com

Sus biógrafos dicen que el alemán era un respetado químico, ávido experimentador y experto traductor, ya que hizo este trabajo con unos 20 grandes textos médicos y científicos. Incluso escribió un libro muy utilizado por los boticarios de la época, el “Lexicon farmacéutico”. Sólo para enfrentarse a ellos cuando empezó a promulgar sus teorías terapéuticas, ciertamente muy conservadoras, que sostenían lo siguiente: 1) la droga elegida para el tratamiento debe ser capaz de producir los mismos síntomas que la enfermedad que busca mejorar (“Similia, similibus curantur”, que se oponía a teorías prevalentes de “Contraria, contrariis curantur”). 2) Siempre debe usarse una sola droga (le querían dar un adiós a la polifarmacia), y la segunda dosis no puede darse hasta que el efecto (y lo que podríamos llamar hoy “niveles”) haya pasado totalmente. 3) La droga debe darse en la dosis mínima efectiva (lo que suena lógico), por lo que habría que hacer progresivas diluciones del medicamento (“potenciación”) antes de administrarlo. Los droguistas se enfurecieron, pues las micro-dosis llevaban también a micro-precios, y

además con el tiempo, Hahnemann dejó de confiar en su capacidad (o interés) en hacer las diluciones, por lo que él mismo se dedicó a preparar sus propias drogas; las llamó “homeopáticas” (homoios –similar- y pathos –sufrimiento) aplicando en pleno la teoría de los “similares” de la que ya habían hablado Hipócrates y Paracelso, y que fue utilizada por culturas indígenas, griegas y chinas, entre otras. El promotor de las dosis infinitesimales fue expulsado de Leipzig, acusado de usurpar las funciones de los boticarios, y pasó a Coten donde tuvo el apoyo del Gran Duque Fernando. Escribió sus teorías en un libro titulado “Organon”. Curiosamente algunos hechos en medicina han confirmado teorías de los “similares”, casualmente el descubrimiento por su contemporáneo Jenner de la vacuna antivariólica, que protegía contra la viruela al usar pequeñas dosis del mismo virus, pero atenuado. Otras veces, las microdosis han resultado superiores a las macrodosis, como ocurrió hace varios lustros con el manejo del coma diabético, que pasó de usar megadosis de insulina (además de inferior calidad a las actuales insulinas) a las microdosis administradas con bombas de infusión continua; lo que tiene que ver con la sensibilidad al medicamento, con los receptores y con su regulación hacia abajo. Como sucede a menudo con los seguidores de algún destacado maestro, los homeópatas se dividieron entre los que usaban los medicamentos homeopáticos más potenciados (o de mayor dilución, con diluciones de doscientos y hasta más de cien mil veces) o los de baja o mediana potencia, tal como lo respaldaba Hahnemann (que los usaba en diluciones de 2, 6, 9, 12 o 30 veces), y aunque tardíamente en su vida este alemán consideró que diluciones más altas podrían ser efectivas, nunca utilizó alguna droga homeopática diluida más allá de la potencia 1500.

La homeopatía fue muy popular en Europa y América en el siglo XIX. Se crearon muchas escuelas de enseñanza homeopática, y a ellas ingresaron médicos que habían estudiado en escuelas clásicas de medicina. En Filadelfia se fundó una que llegó a ser centro médico afamado y que se llamó “Colegio Médico de Hahnemann”. En el siglo XX, los ataques dirigidos por los “alópatas” contra los homeópatas dieron fruto, y en esto influyó la campaña realizada por la misma Asociación Médica Americana, y por el informe Flexner de 1910 que logró el cierre de numerosas facultades homeopáticas. En respuesta, estas empezaron a incluir en su currículo mayor cantidad de temas científicos, lo que hizo que muchos egresados se pasaran a ejercer la medicina ortodoxa, mejor aceptada y más rentable. Hoy en día la homeopatía tiene cierta clientela, particularmente en el manejo de enfermedades neurovegetativas o alérgicas (como el síndrome del intestino irritable o la rinitis estacional); en el caso de esta última enfermedad se ha demostrado la inocuidad del tratamiento mas no su eficacia; pero al tratarse de una enfermedad benigna, no habrá mayor problema si el paciente selecciona este tipo de terapia. El cuerpo médico ha limado ya asperezas con colegas o grupos que trabajan en homeopatía (y en varias otras terapias de medicina alternativa o medicina milenaria); algunos quizás la catalogan (con Lain Entralgo), como una “medicina creencial”.

A principios de este siglo falleció en Londres Isabel, la llamada “Reina Madre” de Inglaterra, y viuda del Rey Jorge VI. Durante sus 101 años de vida tuvo buena salud, diríamos que se mantuvo muy animosa y rozagante. No hay duda que su longevidad se debió a “buenos genes”, aunque ella la atribuía al consumo de té (a las cinco de la tarde, como todos los ingleses), una copita diaria de ginebra y a los medicamentos homeopáticos. Una buena rutina y mucho amor, es sin duda una relajante medicina.

Las medidas higiénicas que más muertes han prevenido son el suministro de agua potable para consumo humano y la vacunación masiva. Esto último pertenece a la segunda mitad del siglo XX, pero las primeras vacunas se originaron en las dos centurias inmediatamente anteriores.

Los nombres de Edward Jenner (1749-1823), Louis Pasteur (1822-1895), Jonas Salk y Albert Sabin son tal vez los más destacados en la historia de las vacunas anti-infecciosas. La ciencia –basada en la observación–, revolucionó la medicina y la misma economía, cuando pudo comprobar que la calidad y duración de la existencia de los seres vivos estaba amenazada o en algunos casos protegida, por otros organismos vivientes que no podíamos observar a simple vista: los microbios.

No hay duda que Pasteur fue genial, más académico, mejor científico; pero Jenner pegó primero. Este último fue discípulo del famoso anatomista y fisiólogo inglés John Hunter (1728-1793), con quien realizó numerosos estudios como naturalista. Fue Hunter el autor de aquella famosa frase en carta a Jenner: "¿Por qué teorizar?" Vamos al experimento". Y no se refería a lo que luego sería la “vaccinia” sino a la temperatura de los erizos durante la hibernación.

Edward Jenner (Fig.22-1) fue un personaje sencillo, ante todo un médico rural. Con contadas excepciones, ejerció toda la vida en su natal Berkeley en el condado de Gloucester. Una de las pestes que le tocó afrontar fue la viruela o “pequeña pústula”, que asolaba a los humanos (en Europa particularmente después del siglo XVI), diezmándolos por doquier. Llegó al viejo continente procedente de oriente con los cruzados, y a España con la invasión de los moros. Era una enfermedad que causaba ceguera o en numerosos casos, la muerte; sumamente maligna en comparación con otra que daba en las reses, que se llamaba “pústula de las vacas” o “vacuna”. Las lecheras de aquella campiña inglesa decían que no les daba la viruela porque durante el ordeño habían contraído de las ubres la “pústula vacuna”, lo que les confería protección. Y pensando en que la voz del pueblo es la voz de Dios, Jenner se dedicó a observar y a propalar la idea de que era factible “vacunarse” contra la viruela. En 20 años de necia insistencia ante sus colegas, finalmente en 1796 se lanzó a practicar exitosamente la primera vacunación.

Para ser sinceros, ya los chinos inoculaban a las lecheras para prevenir la vacuna; y en Inglaterra usaban la técnica china, pasando sobre una zona de la piel previamente escarificada un hilo contaminado del pus; generalmente con ausencia total de asepsia, lo que generaba infecciones que eran más dañinas que la patología que se trataba prevenir.

Observando cuidadosamente, vio Jenner que a la vaca le daban dos tipos de infecciones, y que sólo una de ellas confería inmunidad exclusivamente durante cierta etapa de la enfermedad. Sarah Nelmes padecía el mal benigno de la vacuna, causado por un virus diferente al de la viruela pero que confiere inmunidad cruzada; esta es una erupción pustular que se acompaña de leve malestar general que sana rápidamente. Esta lechera fue quien donó el pus que fuera inoculado a James Phipps, un niño de 8 años que resistió sin enfermar otra inoculación dos meses después, esta vez de viruela virulenta. Y así 23 casos

más, que fueron informados en un pequeño libro con un extenso título, que sería muy corto en relación con el inmenso bien que generaría.

Fig.22-1. Primeras vacunaciones en Europa. www.educa.aragob.es



De charlatán pasó a médico galardonado y muy conocido, pero nunca quiso dejar su pueblito natal. Se logró disminuir la incidencia de la mortal viruela, aunque muchos otros que aplicaron mal la técnica y utilizaron sueros contaminados, sólo lograron diseminar la enfermedad. En cambio el suero por él aplicado era eficaz e inocuo. Un verdadero médico, Jenner solía vacunar a los niños pobres de Berkeley en la glorieta de su jardín. En carta que Thomas Jefferson, entusiasmado por su descubrimiento, alguna vez le dirigiera, decía: “ las generaciones futuras sabrán únicamente por la historia que existió la asquerosa viruela, y que gracias a usted ha sido extirpada”. Esta profecía sólo fue realidad hacia finales del siglo XX, por lo que se suspendió esta vacunación; que sólo la amenaza de una guerra bacteriológica puede resucitar, seguramente con una vacuna con mejor perfil de seguridad y tolerancia.

El caso de Pasteur (1822-1895) es diferente; aunque no fue médico, pero sí doctor en física y química, fue un verdadero genio de la medicina. Inicialmente trabajó con la actividad óptica de ciertas sustancias cristalinas, y recibió la Legión de Honor por esos estudios sobre la luz polarizada. Hasta ahí parecía un científico corriente, aunque exitoso. En Lille fue llamado por los industriales de la destilación del azúcar de la remolacha, que estaban

preocupados porque su líquido con frecuencia se estropeaba. Pasteur descubrió que la fermentación la causaban organismos vivos y más adelante encontró microbios en la espuma flotante en las cubas de vinagre, pero también en los barriles y las botellas de vino. El método de calentar los líquidos y destruir los gérmenes después de la fermentación sin alterar el gusto, se conoce como “pasteurización” en honor de su autor, y de esta manera los productores de vino, de vinagre, los lecheros, y más adelante los criadores de gusanos de seda (que padecían una enfermedad que el francés estudió para evitarla), debieron a Pasteur su prosperidad.

En medicina, el gran aporte de Pasteur fue el de las vacunas, término que acuñó tomándolo de las experiencias de Jenner. Sabía que ciertas enfermedades generaban inmunidad definitiva contra un segundo ataque de la misma enfermedad; le intrigaba que el descubrimiento de Jenner permaneciera como un hecho aislado en medicina. Solía decir que había que inmunizar contra las enfermedades infecciosas cuyos microorganismos se podían cultivar. Su entrada triunfal al mundo de las vacunas fue sin embargo el resultado de un hecho fortuito: las vacaciones de verano interrumpieron su trabajo de laboratorio en el que investigaba el cólera que afectaba las gallinas. El cultivo de bacilo del cólera guardado durante el verano fue incapaz de generar enfermedad en los pollos inoculados. Un nuevo cultivo virulento se inyectó a este grupo de pollos, y a otro grupo de animales nuevos. Estos últimos sucumbieron de manera usual a la infección, mas no los primeros. Pasteur comprendió que el efecto protector de la inoculación con un germen no virulento era una ley general de la biología, y no un hecho ocasional. Y que era posible fabricar vacunas en un laboratorio. Así que en cuatro años ya tenía vacunas merced a un trabajo intenso pero lleno de dificultades y de chispazos de ingenio; fruto de la observación, logró vacunas no sólo contra el cólera de las gallinas, sino contra el ántrax (o carbunco), contra la erisipela del cerdo y –muy importante, aunque complicado-, contra la rabia. Para cada una de estas cuatro vacunas utilizó diferentes métodos: envejecimiento del cultivo para el cólera de las gallinas, cultivo a temperatura elevada para el carbunco, paso a través de conejos para la erisipela del cerdo y suspensión de medula espinal de conejos que han muerto de la inyección de virus fijo de rabia, en aire seco estéril.

El paso de los estudios exclusivos de laboratorio, y de inoculación en animales, llevó a Pasteur a realizar un segundo estudio clínico histórico en vacunas (el primero fue el de Jenner con Phipps). Esta vez correspondió el turno al niño de nueve años, Joseph Meister, infectado por el virus de la rabia a través de la mordedura de un perro hidrofóbico; se atrevió Pasteur a inocular su vacuna en el niño, salvándolo de la fatal enfermedad. Un segundo caso que salvó fue el del joven de 15 años, Jean Baptiste Jupille, también vacunado por el científico. Dice René Dubos, uno de sus biógrafos lo siguiente: “El éxito completo de los experimentos de vacunación del propio Pasteur dependía de un respeto absoluto acerca de los pequeños detalles técnicos. Las vacunas utilizadas debían tener el grado correcto de atenuación; si eran demasiado virulentas, podían causar la enfermedad, y hasta la muerte en cierto número de animales; si demasiado atenuadas, no producían el grado adecuado de resistencia... la mayoría de los experimentadores no apreciaron bien la importancia de algunos de estos detalles y atribuyeron el completo éxito de Pasteur a la suerte”. Si algunas veces la tuvo, fue la suerte del campeón. Padre de la microbiología, fue un luchador que se enfrentó al tremendo jinete apocalíptico de la infección, contra la que batallarían Koch, Hansen, Fleming, y tantos otros que conforman la lista de eminentes

investigadores de los gérmenes patógenos, y de la prevención y el tratamiento de las enfermedades, a menudo mortales, que ellos causan.

Es importante anotar que la historia de las vacunas incluye numerosos preparados para uso veterinario, ya que vacas, caballos, aves de corral, perros, ovejas y otros animales domésticos, tienen obvia importancia económica y en general en la vida del hombre, y es necesario preservar su salud e impedir que transmitan zoonosis inmuno-prevenibles.

Las siguientes vacunas para uso humano fueron descubiertas antes de la Segunda Guerra Mundial: Viruela (1798), Rabia (1885), Peste (1897), toxoide diftérico (1923), vacuna celular entera contra tos ferina (1926), BCG para tuberculosis (1927), toxoide tetánico (1927) y la vacuna contra la Fiebre Amarilla (1935). La preparación de esta última se logró gracias al desarrollo de la membrana corioalantoica para el cultivo de los virus.

Por supuesto que el descubrimiento de las vacunas no generó necesariamente una fabricación masiva de ellas, ni una aplicación sistemática en grandes grupos de población, sino que más bien fue errática, casuística y en muchas oportunidades riesgosa. Sin embargo es curioso que en Méjico y Guatemala, la vacunación antivariólica fuera rutinaria alrededor de 1805. Sólo hasta 1956, la Organización Mundial de la Salud se dedicó a erradicar globalmente la viruela, con programas de vacunación a gran escala.

La explosión de tecnología que siguió después de la segunda gran conflagración generó numerosas vacunas, que o bien se siguen usando, o tienen versiones muy mejoradas. Entre las más importantes de una lista necesariamente incompleta, están la vacuna inyectable para el polio (1955), la oral (1962), sarampión (1964), paperas (1967), varicela (1970), hepatitis B (1981). Como es lógico, los países industrializados fueron los primeros beneficiarios de la prevención de estas enfermedades. Sin embargo, una vacunación masiva en Gambia logró erradicar el sarampión durante tres años, a partir de 1967. Como infortunadamente se acabó el dinero, el sarampión regresó con su séquito de postración y muerte. En Colombia hemos visto cómo bajar la guardia significa un nuevo ataque del enemigo.

La historia de la erradicación del polio, a punta de producirse, es cuento aparte. El nombre de Salk se destaca como el primer productor de una vacuna exitosa (1955), siendo él un científico que dedicó todos sus esfuerzos a la prevención de la poliomiélitis desde que fue nombrado jefe de investigaciones en la Universidad de Pittsburg. Se basó él en las nuevas tecnologías para hacer crecer virus en cultivos celulares, como la de las células renales de micos o la línea celular humana HeLa, investigaciones que le dieron el Nóbel en 1954 a Enders, Weller y Robbins. La investigación de Salk se basó en fondos recolectados de la población americana, a través de la “Marcha de las Monedas” de la Fundación Nacional (para la parálisis infantil), la misma que fuera dirigida por la inolvidable anesthesióloga obstétrica Virginia Apgar. Usando un virus muerto, se desarrolló una vacuna inyectable que se lanzó después de los buenos resultados que dio un gigantesco estudio de campo realizado en los Estados Unidos en 1954. Salk, quien se había vacunado previamente junto con su familia y un millón ochocientos mil estudiantes voluntarios, anunció el lanzamiento de la vacuna en el décimo aniversario de la muerte del presidente Franklin Roosevelt, famoso parálítico infantil. La gente estaba feliz, la victoria se había logrado con sus aportes. Como no hay dicha completa, dos semanas después de introducida al mercado la vacuna se

produjo la tragedia de que un lote contaminado con virus vivos causó 260 casos de polio. Las investigaciones comprobaron que si no se cometían errores en su fabricación, la vacuna era segura y efectiva.

Este hecho estimuló nuevos estudios que dieron lugar a la vacuna oral de polio, hecha con virus vivos atenuados. El crédito se le otorgó al polaco-americano Albert Sabin, quien consiguió en 1957 una vacuna que genera una inmunidad mucho más durable, y que protege contra la reinfección gastrointestinal, eliminando el factor reservorio en la población; es peligrosa sin embargo para aquellos pacientes que están inmunocomprometidos. Se generó el debate Salk vs Sabin, y algunos países usan alguna de las dos, o ambas, dependiendo del individuo. La vacuna de Sabin es más popular en los esquemas tradicionales de vacunación. A partir de 1974 la OMS inició un programa expandido de vacunación (EPI), con la colaboración de los gobiernos locales. El programa fue más exitoso en los países con mejores recursos, infraestructura y voluntad política. El EPI incluyó la tradicional vacuna contra viruela (ya discontinuada), DPT, BCG, sarampión y polio, enfermedad esta última en vía de extinción. En los países endémicos se incluye la fiebre amarilla (para los viajeros), o en casos de epidemia. La vacuna contra la hepatitis B ha logrado popularizarse en los estratos altos y en los grupos de riesgo, al igual que vacunas triples como el MMR (sarampión, paperas y varicela), la vacuna contra el neumococo y la influenza en los adultos y grupos de riesgo; las conjugadas del neumococo y la del Hemophilus en la población pediátrica para prevenir meningitis, neumonías y otitis en un porcentaje significativo. Muchas de estas vacunas están distantes de un uso masivo por razones logísticas y de costos, pero no hay duda que estos programas son en gran parte responsables de la mayor longevidad mundial.

La historia de estos maravillosos descubrimientos no siempre es color rosa. Recordemos el caso de la primera vacuna contra el rotavirus (causante de la mortal gastroenteritis viral) que generó tantas expectativas por su efectividad, pero que debió ser retirada prematuramente del mercado porque causó varios casos de intususcepción intestinal. Lógico que nuevas investigaciones llevarán a nuevas vacunas contra el rotavirus que no produzcan esta complicación.

Grandes esfuerzos se hacen para encontrar vacunas mejores contra la tuberculosis, o contra parásitos del tipo Plasmodium y Leishmania; entre nosotros es importante resaltar el esfuerzo del científico Manuel Elkin Patarroyo, con sus vacunas sintéticas. Sin embargo, cualquiera de estas programas de vacunación que lograra llevarse a cabo, deberá complementarse con otras medidas higiénicas como la farmacoterapia preventiva (y curativa), el uso de mosquiteros, la fumigación y las medidas de control biológico. En las epidemias transmitidas por el agua o por los alimentos, se hace necesaria la implementación de acueductos que suministren agua potable, o el manejo cuidadoso de las comidas en los restaurantes y “comederos” en general. A pesar de que hay nuevos y mejores antibióticos, el futuro del control de las epidemias y de las enfermedades infecciosas está en un sistema inmune adecuadamente estimulado para la defensa con todo tipo de vacunas efectivas y seguras. Las mutaciones y las resistencias bacterianas hacen que en muchos casos, particularmente en las infecciones nosocomiales, aún los mejores antibióticos, solos o usados en combinación, fracasen estruendosamente.

Los aborígenes africanos y otros indígenas han usado por años venenos para sus flechas que contienen glucósidos cardíacos, y precisamente al investigar estos tóxicos, el francés H. Pelikan descubrió la Ouabaina en Gabón (África Occidental), publicando sus hallazgos en el *Comptè Rendu* de la Academia de Ciencias de París en 1865, describiéndola como un nuevo veneno para el corazón. Cuatro años más tarde, el inglés Sir Thomas Fraser (1841-1920) encontró otro veneno con acción digitalica, el estrofantó.

Claro que estas plantas también tenían usos medicinales, pues los egipcios usaban la escila y los romanos la usaban como diurético, tónico cardíaco, emético y veneno para ratas. En el país de Gales se menciona la digital en escritos médicos de 1250.

El médico inglés nacido en Birmingham, William Withering (1741-1799), hizo en 1785 un “Informe sobre la digital y su aplicación médica, con aplicaciones prácticas sobre la hidropesía y otras enfermedades”, libro que se convirtió en clásico y que en su idioma original se llamaba “An account of the foxglove and its medical uses”.

Como era un médico de provincia a quien le gustaba estudiar las medicinas folclóricas, y siendo destacado botánico que publicara la “Flora Británica”, no tardó en comprobar que en ciertos casos de hidropesía (tumefacción de los miembros) servía la popular decocción de las hojas de digital para su tratamiento; pero si se utilizaba con prudencia, suspendiendo su administración al presentarse las náuseas (clásico signo de intoxicación digitalica), en estos enfermos. Este acucioso observador de las medicinas que usaba el pueblo probablemente no asoció claramente esos casos de hidropesía tratados exitosamente con las acciones cardíacas de la droga, pues los conocimientos de cardiología de la época eran muy rudimentarios. Pero sí encontró que la digital (Fig.23-1) afectaba el corazón: “Tiene poder sobre el movimiento del corazón, en grado nunca observado antes en ningún otro medicamento”. La familia Withering era amiga de Erasmo, abuelo de Darwin, quien le aconsejó al joven William que se estableciera en el pueblo de Shropshire y quién le llamó para que atendiese un paciente moribundo, cuyo caso se describe en el libro sobre la digital, algunos de cuyos apartes reproduzco de las páginas de Fernando Serpa sobre este tema:

“A (la enferma) la encontré casi en estado de asfíxia; su pulso extremadamente débil e irregular, su respiración entrecortada y penosa, su rostro demacrado, sus brazos lívidos y cubiertos de sudor frío. No podía recostarse en la cama, ni apenas tenía fuerzas ni apetito, pero en cambio estaba continuamente sedienta. Su vientre, las piernas y los muslos estaban extremadamente hinchados. Orinaba muy poco y cuando lo hacía, muy de tarde en tarde, la cantidad de líquido apenas rebasaba una cucharada. Dada la situación, no conocía otro remedio que pudiese ayudarnos más que la digital. Propuse pues el tratamiento, mientras les explicaba que al fracasar otros métodos que anteriormente habían dado buenos resultados, la digital se había revelado como un eficaz remedio. El doctor Darwin aceptó mi propuesta y dado que nunca había presenciado el modo de administrar la digital, dejó en mis manos su preparación y dosificación. Ordenamos entonces preparar cuatro onzas de hojas frescas de digital en una libra y media de agua, poniendo todo a cocer hasta quedar el



Fig.23-1. Flor de la planta *Digitalis purpurea*. www.arnica.csustan.edu

líquido reducido a una libra. De esta cocción había que beber cada dos horas una y media onzas con dos dracmas de agua moscada”.

“La paciente tomó cinco dosis de este tipo, que le ocasionaron bastantes náuseas, pero actuaron intensamente sobre los riñones, ya que en las primeras veinticuatro horas pudo expulsar alrededor de nueve litros de orina. La sensación de dilatación y de constreñimiento de la región abdominal disminuyó considerablemente, su respiración comenzó a normalizarse, el pulso –que volvió a sentirse-, latía con más regularidad y al mismo tiempo desapareció la hinchazón de sus piernas”.

El pueblo empleaba una mezcla de hierbas, pero la planta activa que utilizó Withering fue la *Digitalis purpurea*, cuyo nombre en inglés “foxglove” significa “guante de zorro”, en alemán “Fingerhut” que quiere decir dedal, en latín “digital” o dedo, pues sus flores tienen forma de dedo de guante. El trabajo de este inglés no fue seguido por muchos años, ya que esta droga se usó sin éxito en diversos trastornos y con frecuencia en dosis tóxicas. Posteriormente las indicaciones se fueron sedimentando para el tratamiento de la fibrilación auricular y luego en la insuficiencia cardíaca congestiva. Los glucósidos cardíacos (genina y monosacáridos) de allí provienen, aunque otras escrofulariáceas similares también los contienen, como es el caso de la *Digitalis lanata*, fuente del lanatósido C o digoxina; el *Strophantus kombè* contiene estrofantidina, la escila viene de la *Urginea* (*Scilla*) marítima y

la Ouabaina (usada más que todo en Europa) viene del *Strophantus gratus*. Otras plantas como el Lirio del Valle y la Adelfa Amarilla generan glucósidos cardiacos que no se usan en la clínica.

La Societé de Pharmacie de París creó un premio para quien encontrara el principio activo de la hoja de digital, la que hasta no hace muchos años se utilizó como medicamento en algunos sitios de fama en cardiología, como en la Universidad de Tulane donde los residentes la formulábamos por exigencia de George Burch, Jefe de Medicina Interna. Era una tableta verde que contenía 100 mg (o uno y medio granos) de la hoja. Este premio en sus inicios fue dado al doctor Homolle, con la colaboración del farmacéutico Quevenne (miembro este último del jurado), quienes identificaron la Digitalina. Cuatro lustros después la Digitaline cristallisée fue aislada en forma de finas y resplandecientes agujas blancas en 1867 por Claude Adolphus Nativelle, más pura y eficaz que la digitalina.

Oswald Schmiedberg (Director del Instituto Farmacológico de la Universidad de Estrasburgo) le dio el nombre de digitoxina (que muchos consideran infortunado pues recuerda su toxicidad) al mejor y más activo de los glucósidos de la digitalina.

Ludwig Traube en Berlín utilizó sistemáticamente la *Digitalis purpurea* en su servicio de Medicina Interna, y Gold en Norte América encontró que la digitoxina era superior a otros glucósidos para el uso crónico por su larga acción. La ouabaina (o estrofantina), aunque muy buena para casos de edema pulmonar, rápidamente se eliminaba por vía renal después de su administración intravenosa.

Sin embargo el margen entre efectividad y toxicidad que tiene la digitoxina limitaba su uso, ya que en casos de intoxicación digitalica era necesario esperar 21 días antes de que el riñón depurara el glucósido en su totalidad. Así que empezó a ponerse de moda la digoxina, disponible por vías parenteral y oral, y de duración intermedia. Y finalmente la beta-metil-digoxina, de acción y eliminación relativamente rápida y que se presenta en ampollitas, gotas (muy usadas en ancianos) y tabletas, aunque la utilización en cardiología de este inhibidor de la bomba de sodio que fortalece la contracción del miocardio, ya no tiene la relevancia de otros tiempos, cuando le dio un giro de 180 grados a la terrible morbi-mortalidad asociada con la insuficiencia cardiaca.

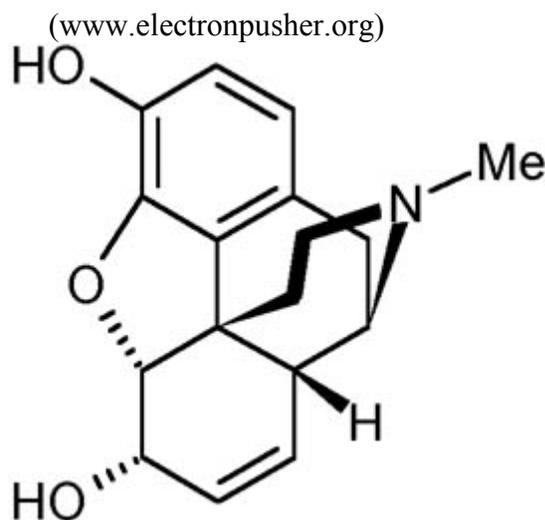
CUARTA SECCIÓN

LA MEDICINA CIENTÍFICA DEL SIGLO XIX

En el siglo XIX se lograron verdaderos adelantos en la farmacología, con el sucesivo aporte de alcaloides procedentes de varias plantas, sustancias de mayor eficacia por ser básicamente los principios activos; por alcaloide se entiende una sustancia nitrogenada, de origen vegetal por lo general, que forma sales con los ácidos. Este avance había sido precedido por los trabajos del sueco Carl Scheele, quien logró aislar los ácidos orgánicos de las plantas, y del joven boticario Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) que con sus audaces y llamativos experimentos descubrió en 1816 el principio activo más importante del opio de la amapola, la morfina. En su botica de Einbeck realizó en tres jóvenes amigos y en él mismo, una serie de pruebas fisiológicas. Posteriormente se trasladó a Hameln, donde continuó su investigación en química orgánica.

La amapola (*Papaver somniferum*), se originó en España, el sur de Francia y el norte de África, pero luego pasó a otras culturas, entre ellas Turquía. Así como ahora hace parte de las noticias cotidianas por su explotación en las montañas de Colombia o en países orientales, se le recuerda también por la guerra del opio, cuando habiendo sido su uso prohibido en la China, una compañía inglesa lo contrabandeaba hacia allí. De la conflagración resultante, el Reino Unido manejó por años Hong-Kong como una concesión china, y los oriundos de país a su vez lo introdujeron a los Estados Unidos cuando fueron contratados como mano de obra para la construcción del ferrocarril.

Fig.24-1. Fórmula de la morfina, aislada por Sertürner.



El opio, jugo lechoso de la amapola, contiene cerca de cincuenta alcaloides, como la codeína, papaverina y el más famoso que es la morfina. Jean Francis Derosne, un boticario que estaba de moda, aisló morfina cristalina en 1803. La participación de Sertürner fue más allá, pues al aislar un ácido orgánico del opio, encontró que este no tenía efecto en los

perros, excepto cuando a la leche de perra que estos consumían se le agregaba el álcali volátil, amonio (Fig.24-1). Los cristales formados dieron lugar al “*principium somniferum*” (que Gay-Lussac llamaría luego “*morfina*”, por el dios griego Morfeo) pues estos eran narcóticos para los animales. La morfina es entonces una base nitrogenada cristalizada que Osler llamó “*La medicina de Dios*”, porque revolucionó la lucha contra el dolor; al igual que otros compuestos orgánicos obtenidos de las plantas y que recuerdan la ración alcalina de los minerales, fue llamada “*alcaloide*”, término acuñado en 1818 por Wilhelm Meissner.

Dos farmacéuticos franceses aislaron un año más tarde otro alcaloide de la ipecacuana, la emetina. Fueron ellos Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) y Joseph Caventou (1795-1877), quienes siguiendo el ejemplo de Sertürner que hizo experimentos con alcaloides, posteriormente lograron aislar la estricnina y la brucina de la Nuez Vòmica, la colchicina, la cafeína y finalmente el alcaloide más importante, la quinina –además de la cinconina-, de las que prepararon sales puras, hicieron los estudios clínicos y construyeron plantas de fabricación. Las primeras plantas gozaron de popularidad en las terapias de agotamiento que seguían los postulados de Galeno, ipecuana y emetina evidentemente vomitivas, aunque la última –y su derivado dehidroemetina-, resultaron muy útiles en el tratamiento de la amibiasis; la emetina se descartó por cardiotòxica, la colchicina se continúa utilizando en los ataques agudos de gota aunque ha sido desplazada por los antiinflamatorios y la cafeína y la estricnina resultaron de importancia en el desarrollo de la farmacología como ciencia y en el reconocimiento de los neurotransmisores más que en la terapéutica misma. Los nuevos fármacos generalmente actúan bloqueando receptores o facilitando la concentración sináptica de los mismos, entre otros mecanismos.

Otros alcaloides de importancia fueron encontrados después. El anestésico local cocaína –ahora famoso por su utilización masiva como narcoactivo-, fue descubierta por Albert Niemann (1834-1861), popularizada por Freud como anestésico de piel y mucosas, e instaurada por Carl Koller (1857-1944) y Edmund Jellinek, para anestesias de córnea y de laringe. En cuanto al veneno del curare, este había sido llevado a Francia por Charles La Condamine (quien estuvo en América en la primera mitad del siglo XVIII) y su sitio de acción había sido descubierto por Claude Bernard; posteriormente de él se aisló la curarina, tan útil en la miorelajación anestésica. Luego de Oswald Schmiedeberg, vendrían la muscarina (extraída del hongo *Amanita muscaria*) y la nicotina (adictiva, al igual que la cocaína); en 1875 se aisló en París el colino-mimético pilocarpina, que entonces se destacó por su actividad como sialogogo y diaforético; algunos años antes se había logrado el aislamiento de la fisostigmina (inhibidor de la colinesterasa) a partir de la semilla seca de una planta del África occidental, el haba de Calabar y que después se ha utilizado en el manejo del glaucoma; la neostigmina vino después, para el manejo de la Miastenia Gravis.

La teoría neurohumoral se constituyó gracias a ulteriores estudios del sistema parasimpático y del nervio vago, de la acetil-colina y otros ésteres de la colina, de la acetilcolinesterasa, de la epinefrina y de muchos otros autacoides que revolucionaron definitivamente la farmacología.

Por aquellos tiempos se aisló también la aspidino-filicina, antihelmíntico del helecho macho, la digitalina, la heroína, la benzocaina y la ergotina (cristalizada y amorfa) del cornezuelo de centeno. Para 1888, cuando Manuel Plata Azuero publicó en Bogotá su

“Tratado de Terapéutica Aplicada”, ya dice él que los alcaloides pasaban de 200, e incluso incluyó una lista de los principales agentes activos de origen vegetal. Muchos quisieron volver a los preparados crudos de plantas pues los consideraban mejores, como en la medicina folclórica actual.

Plata Azuero fue un destacado médico del siglo XIX, que con Antonio Vargas Reyes y Ezequiel Uricoechea forman una tríada de excelencia. Don Manuel Plata se graduó en la Universidad Central de Bogotá en 1845, fue gestor de la Universidad Nacional, fundador y primer presidente de la Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales de Bogotá, y primer profesor de terapéutica. Comenta en su libro que se opone “al empleo exclusivo de los alcaloides, y la proscripción de los vegetales que los suministran... la quinina no siempre puede reemplazar a la quina, ni la morfina al opio, ni la digitalina al digital, ni la atropina al extracto de belladona, etc.”

Producido el cornezuelo por el hongo *Claviceps purpurea* que crece sobre el centeno y otros cereales, el cornezuelo ha sido llamado “cofre del tesoro”, por las diversas sustancias que contiene, como sus alcaloides y otra serie de aminos como la histamina, tiramina, colina y acetilcolina.

Durante siglos este hongo venenoso mató a muchos seres humanos. Ya lo mencionan los asirios y también los indios, pues le afecta particularmente a las mujeres embarazadas, ya que “se cae su matriz y mueren de parto”. Los griegos lo vetaron y los romanos poco lo conocieron, así que sólo en la Edad Media hizo su aparición en Europa donde causó epidemias de gangrenas secas de los miembros que se caían sin derramar sangre; convertidas las extremidades como en carbón después de un fuego santo, lo llamaron de “San Antonio”, porque además los enfermos se quejaban de sensaciones de quemadura. Se le rogaba a este santo y se hacían peregrinaciones a su santuario, donde los peregrinos eran tratados con una dieta libre de centeno, por lo que mejoraban. El ergotismo también se asociaba a abortos y en algunos casos, a convulsiones.

Al cornezuelo se le conocía como hierba obstétrica (“pulvis parturiens”) y se usó desde el siglo XIX para acelerar el parto; pero como aumentaba el riesgo de muerte perinatal, su uso se restringió al post-parto inmediato, donde se utiliza por su capacidad de reducir notoriamente la hemorragia. También es tradicional el uso de un derivado del cornezuelo de centeno, la ergotamina, en el tratamiento de los ataques migrañosos. El estudio de la jaqueca o cefalea vascular mostró que la circulación por las arterias carótidas suministra sangre a los tejidos intra y extra craneales, como por ejemplo las meninges; se cree que el mecanismo de la migraña es por la dilatación de estos vasos o por la formación de edema. Entre los siete o más receptores serotoninérgicos o de 5-hidroxi-triptamina (conocidos como receptores 5 HT), el que regula la vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales es el 5 HT-1, el que es antagonizado selectivamente por el sumatriptán, que ha sido el primero de una clase de agentes terapéuticos muy efectivos que abortan el ataque migrañoso porque producen una constricción selectiva de la carótida sin alterar el flujo sanguíneo cerebral. La historia de los alcaloides se continúa pues con la más reciente de los neurotransmisores, pilares indiscutibles de la moderna farmacología. Más tarde en 1947, el inglés Robert Robinson ganaría un Nóbel de Química por estudiar productos herbales de importancia biológica, especialmente sus alcaloides

Un alcaloide que hizo historia por dos o tres décadas fue la reserpina, proveniente de un arbusto trepador de la India llamado *Rauwolfia serpentina*, nombre dado en recuerdo de un botánico austriaco del siglo XVI quien en realidad nunca conoció esta planta. La raíz de la planta se parece a una víbora, por lo que los extractos de esta y otras plantas semejantes se utilizaron popularmente para tratar la mordedura de serpientes, pero especialmente para la tensión alta, el insomnio y las enfermedades mentales, remontándose las primeras descripciones de la planta a antiguos escritos ayurvédicos. Una publicación médica de la India trajo en 1931 un artículo que hablaba de la utilidad terapéutica de la raíz de *Rauwolfia* en las indicaciones que hemos señalado, pero no fue sino hasta que se publicó en occidente en 1955 el primer estudio científico sobre su efecto antihipertensivo, que la reserpina se convirtió en un medicamento ampliamente prescrito; la droga libera aminas biogénicas de sus lugares de almacenamiento, pero tiene efectos colaterales desagradables como obstrucción nasal y depresión, cuando se utiliza en dosis más altas. Fue uno de los primeros tranquilizantes prescritos como antipsicóticos.

Aunque medicamento y droga son dos palabras intercambiables, la primera se refiere exclusivamente a sustancias utilizadas en terapéutica para intervenir en las enfermedades y controlarlas, mientras que el segundo término que querría decir lo mismo, ha venido últimamente usándose para aquellos compuestos de naturaleza medicamentosa que tienen propiedades estimulantes, depresoras, narcóticas o alucinógenas y que pueden causar hábito. De ahí que la persona que consume drogas adictivas se llame drogadicto.

Desde tiempos inmemoriales el ser humano viene consumiéndolas. Por supuesto no todas ellas ejercen igual efecto sobre el sistema nervioso central, siendo las menos fuertes toleradas y aún promovidas en sociedad, y las podríamos llamar “lícitas”. Son el café y el té, el tabaco y el alcohol; las dos últimas son deletéreas para la salud cuando no se consumen con moderación y entre más frecuentemente se consumen, más daño hacen; pero son aceptadas en los medios sociales.

Si así podemos llamarla, la droga psicoactiva más comúnmente usada desde la antigüedad es el alcohol. El obispo de Constantinopla San Juan Crisóstomo dice en el siglo IV que aunque el hombre gritara que si no hubiera vino no habría parrandas ni locuras, sería como decir que no hubiese mujeres para que no existiera el adulterio. El Talmud babilónico dice que cuando no hay vino, entonces son necesarios los medicamentos.

La mención más antigua de una borrachera la tiene el Génesis: “Noé, agricultor, comenzó a labrar la tierra y plantó una viña. Bebió de su vino y se embriagó y quedó desnudo en medio de su tienda”. Fue Baco, hijo de Zeus, un consuetudinario tomador de vino; viciosos también fueron Tiberio y Alejandro Magno, incluso algunos pontífices que por lo demás realizaron una santa y gran labor. Y a cuántos el consumo abusivo del licor no les ha llevado a la destrucción de sus familias, a problemas legales, a daños orgánicos irreparables. El alcohol hace parte de la vida social normal, pero hay que consumirlo con moderación y con cuidado, para que nos produzca ratos de relajación y celebración, sin que nos traiga la destrucción de nuestras vidas.

El tabaco es originario de América. El mismo día de su desembarco en Cuba, en ese año especial de 1492, Colón y sus compañeros Rodrigo de Jerez y Luis de la Torre, observaron a los indios fumando tabaco. El primero de estos fue quien se encargó de llevar esta hierba a Europa, con tan mala fortuna que fue juzgado por la Inquisición y condenado a muerte. Pero fue durante el reinado de Felipe II que el tabaco hizo carrera en las cortes y su vicio se extendió por muchos países. De Portugal lo llevó a París el Señor Jean Nicot de Villemann, por lo que el tabaco se dio en llamar “la hierba de Nicot”. De allí se extrajo la nicotina, poderosa droga adictiva con acciones farmacológicas definidas (acción nicotínica), que es una acción colinérgica, al estimular los receptores ganglionares específicos para la acetilcolina. La nicotina se ha venido a usar en terapéutica en forma de parches, como tratamiento coadyuvante en la terapia para dejar el vicio de fumar.

Aunque no pareciera cierto, en sus comienzos el tabaco se empezó a usar como sustancia con propiedades medicinales. El mismo Nicot se encargó de divulgar las aparentes virtudes curativas de esta hierba americana a través de personas tan importantes como Catalina de

Médicis, el Cardenal de Lorena y su hermano el Gran Prior, por lo que además se denominó la “hierba del Gran Prior”. Hubo otra serie de personas influyentes que fueron muy partidarios del tabaco como planta medicinal, más notoriamente el médico y agrónomo Jean Lièbault quien en un famoso libro describe ya, entre otras cosas las virtudes curativas de esta planta, útil para toda clase de enfermedades, especialmente heridas, cánceres ulcerados y sarnas; en las primeras por ejemplo se usaban las hojas machacadas en un mortero, junto con su jugo, sobre la herida. Por esta razón el tabaco durante un tiempo fue expandido en boticas de la época, aunque pronto aparecieron los contradictores de esta clase de terapia, el más famoso de los cuales fue el Rey Jacobo I de Inglaterra, el soberano hijo de María Estuardo y sucesor de la gran Isabel, quien en sus cuarenta años de reinado escribió varios libros y uno de ellos fue “Counterblast to tobacco”, una verdadera diatriba donde se afirma entre otras cosas que el tabaco no tiene acción curativa alguna. Alcanzó sin embargo a llamarse la “Herba panacea”, que lo curaba todo.

Por supuesto que cuando hablamos de drogas ilícitas estamos generalmente refiriéndonos a las fuertes, a los narcóticos. Ya 5000 años A.C. los sumerios (que habitaban donde hoy es Irak) usaban el opio para enfermedades tropicales como la disentería; y es lógico que así fuera pues los modernos antidiarreicos provienen del láudano; curiosamente el ideograma que los sumerios tienen para esta sustancia significa “gozo” o “placentero”. En cuanto al alcohol, en uno de los papiros egipcios de 3500 A.C. se describe una cervecería. Quinientos años mas tarde se supone que se origina el uso del té en la China. La evidencia histórica más antigua sobre la ingestión de semillas de adormidera (de donde se obtiene el opio) se registra en el 2500 A.C. entre los habitantes de Lago, en Suiza. La primera prohibición ocurre en Egipto en el 2000 A.C., cuando un sacerdote le prohíbe a su alumno asistir a las tabernas, donde la gente se degrada como si fueran bestias. En el libro de los Proverbios (350 años A.C.) se dice: “Dadle una bebida fuerte al que está muriendo, y vino a los que sufren amargamente; déjenlos tomar para que olviden su pobreza y no se acuerden más de su miseria”. Y en las últimas tres centurias antes del advenimiento de Cristo siguen habiendo menciones de esta naturaleza. Teofrasto, el naturalista y filósofo griego por ejemplo, hace claramente referencia al uso de las semillas de la adormidera; en los Salmos se lee: “Él (Dios) hace que crezca el pasto para el ganado y las plantas para que el hombre las cultive, para que la tierra le dé alimento y vino para alegrarle el corazón”. Por último, ya se encuentra en un diccionario chino la mención del té.

El opio pasó de los sumerios a los egipcios, luego a Persia y a la India, y para el siglo X estaba en la China como medicamento, pero luego empezó a fumarse y así se convirtió en vicio. Sus usos médicos han continuado por años, desde Paracelso en 1525, quién introdujo el láudano o tintura de opio, que tiene efectos antidiarreicos principalmente, pero también antitusivos, analgésicos y antiespasmódicos; del opio se derivan alcaloides como por ejemplo la codeína, la morfina y la papaverina. El opio (Fig.25-1) es el jugo de la corteza de las cáscaras verdes de la adormidera, de la variedad “*Papaver somniferum*”, que como ocurre con muchas de las drogas que afectan el sistema nervioso central, primero estimula, luego da sueño y finalmente intoxica.



Fig.25-1. Flor de la Amapola (*Papaver somniferum*), de donde se extrae el jugo de opio, de la que se extrae un gran número de alcaloides, incluida la Heroína.

Pero el opio pasaba por calificativos de excelente droga para uso en medicina a destructor de sociedades. En el siglo XVII, Thomas Sydenham declara al opio como droga eficaz y universal, que Dios le ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos. Y en el siglo XVIII otro médico inglés, Thomas Dover, lanza el “polvo diaforético” basándose en opio, usado luego por más de 150 años para el tratamiento de la gota.

En la China mientras tanto el opio se había vuelto un problema de salud pública por lo que promulgan leyes prohibicionistas que entre otras decretan el estrangulamiento de aquellos que posean opio. Pero la ciencia sigue pensando en sus efectos benéficos, y en la búsqueda de un alcaloide selectivo, en 1805 el químico alemán Sertürner aísla y describe la morfina.

Algo que debe sorprender y avergonzar a la humanidad son las dos guerras del opio, a mediados del siglo XIX, cuando inicialmente los ingleses y luego con la ayuda de los franceses, estimulan el tráfico del opio en China, donde había sido declarado ilegal. Al final de este mismo siglo se describe por parte de George Wood, profesor de medicina en la Universidad de Pensilvania, el efecto farmacológico del opio, algo que podría aplicarse a otras de las drogas fuertes y que son en parte la razón de la drogadicción: “Se siente en la cabeza una plenitud, seguida pronto de sentimiento universal de bienestar, con elevación y expansión de la autoestima y de la inteligencia, sintiéndose el individuo un hombre mejor y más importante; las alucinaciones e imaginaciones delirantes son muy deseadas; además de esta elevación de tipo emocional e intelectual, se aumenta la energía muscular y la capacidad de soportar la fatiga”. Por supuesto que estas agradables sensaciones pronto habrán de desaparecer y aparecen los guayabos, la tolerancia y la adicción.

A finales de este mismo siglo, la Comisión Real sobre Opio concluye que este es como un licor occidental, no una sustancia para ser temida y atacada. Para esa misma época se funda

en Baltimore el famoso Hospital Johns Hopkins (1899), y uno de sus fundadores, William Halsted (1852-1922) es cocainómano (¿y morfinómano?); esto no le impide sin embargo seguir con su extraordinaria carrera como cirujano. Mientras tanto los alemanes continúan con sus investigaciones sobre el tema y logran sintetizar la diacetylmorfina o heroína, la que no dudan en calificar como preparación segura que no causa adicción, calificada un par de años después por la Revista Médico-Quirúrgica de Boston, mas tarde denominada el “New England Journal of Medicine” como una droga con grandes ventajas sobre la morfina; la heroína por ejemplo no es hipnótica, dice, y no hay peligro de habituarse a ella.

Al despuntar el siglo XX, ya los americanos empiezan a preocuparse con estas sustancias. El Senado prohíbe la venta de alcohol y opio a las tribus indígenas y luego en Alaska. Su mentalidad prohibicionista continúa cuando la Oficina de Reforma Internacional solicita al Presidente de los Estados Unidos que obligue a la Gran Bretaña a liberar a la China del tráfico obligado de opio... que esta última nación había (internamente) prohibido, excepto para usos medicinales. En 1906 se saca una ley que prohíbe la compra libre de heroína, morfina y cocaína, en boticas o por correo. Sin embargo ese mismo año la “Materia Medica Squibb” considera a la heroína como un remedio de mucho valor, que además sirve para el tratamiento del hábito a la morfina.

Pero la preocupación por el tema de la drogadicción continúa: pocos años mas tarde se denuncia que en América, los empleadores les dan cocaína a los negros para que trabajen con más energía. En La Haya se reúne una convención que recomienda una serie de medidas para controlar el tráfico de opio. De allí en adelante empieza la lucha contra las drogas, con ocasionales debates sobre su legalización al considerarlo un problema de salud pública, con estadísticas tales como que en la China hay 40 millones de fumadores de opio (cifra no tan dramática si se considera que allí viven 1.200 millones de personas), que uno de cada 100 médicos alemanes es morfinómano, etc. Y así, hasta nuestros días.

Historias parecidas, aunque diferentes tienen la marihuana y la cocaína. Su consumo ha sido admitido por algunas culturas, aunque la cocaína por ejemplo se usa de manera artesanal (mascar su hoja) entre los indios bolivianos o el mate de coca en el Perú. La planta *Erythroxylon coca* es considerada en sus inicios un arbusto sagrado. Entonces, como ahora, proviene fundamentalmente de los países andinos, pues los indios la mascaban para combatir el hambre y el cansancio. A mediados del siglo XIX, Albert Niemann lleva hojas de coca peruana a Alemania y allí el químico Friedrich Wholer de la Universidad de Gottingen aísla la cocaína en forma pura; al finalizar ese mismo siglo, Freud se había tratado su depresión con cocaína, con éxito aparente; la usó en algunos pacientes, entre ellos su colega Ernst Von Fleischl, morfinómano, quién recibió dosis tan altas de parte de Freud que desarrolló el primer caso conocido de psicosis cocaínica. Dice el psiquiatra Reales Orozco que “el curso irreversible de tan cruel enfermedad (la drogadicción), arruinó física y mentalmente a un hombre todavía útil, pero que se convirtió en inútil para la sociedad por abusar de la cocaína con la deliberada finalidad de mantenerse tranquilo e indiferente a los acontecimientos de su medio circundante y murió años mas tarde como consecuencia de esta patología siquiátrica”.

Esta droga ha tenido también sus usos médicos. En 1884 Karl Koller comunicó a la Sociedad Oftalmológica de Alemania sobre los éxitos de la cocaína como anestésico local

en pequeña cirugía ocular, donde además observó que su efecto vasoconstrictor ayudaba en el control de la hemorragia. Sus colegas pronto confirmaron la utilidad de la droga, por lo que su uso se expandió rápidamente, siendo usado por otros cirujanos no oftalmólogos, quienes ignoraban la farmacología y las dosis adecuadas. Un cirujano ruso de apellido Kolamine la usó de manera entusiasta pero inexperta en una cirugía digestiva, y el paciente falleció durante la operación. El infortunado cirujano terminó suicidándose un tiempo más tarde. Como en 1899 se sintetizó la novocaína, esta rápidamente reemplazó a la cocaína en esta indicación médica.

En cuanto a la marihuana, esta se ha usado por siglos con el fin de obtener efectos placenteros. Pero tiene algunos usos médicos: por ejemplo, el compuesto activo tetrahidrocannabinol ha sido autorizado por la FDA como antiemético en ciertos casos de vómito por quimioterapia del cáncer, y se habla de que la marihuana untada puede aliviar los dolores de la artritis.

El siglo XX se caracterizó por una permanente lucha contra las drogas adictivas; contra el alcohol (recordemos la famosa y frustrante prohibición), contra el tabaco por sus secuelas médicas, contra la marihuana, aunque legalizada en algunos estados norteamericanos. Contra la cocaína, la heroína, las anfetaminas, las drogas sintéticas, que llevan a los adictos a cometer innumerables actos ilegales – robos, asesinatos, accidentes, destrucción personal y familiar-, actos antisociales que hicieron que el Presidente Nixon declarara a la droga “el enemigo público número uno”.

El abuso de las drogas es sin duda uno de los problemas de salud pública más graves que afronta la humanidad; ellas promueven los delitos, las enfermedades venéreas, los costos de salud, el comercio delictivo y multimillonario, la corrupción y tantos otros males que no afectan. Con el gravísimo resultado de la adicción, difícilmente tratable y en ocasiones incurable. En vista de los pobres resultados que han tenido las políticas represivas en los países productores, se ha venido tomando conciencia de que hay que reducir el consumo con programas educativos y quizás hacer un replanteamiento de políticas que sin mayor éxito en cuanto a la disminución de la drogadicción, si han hecho de este comercio inhumano y degradante, el mejor negocio conocido que tiene la humanidad, el narcotráfico.

DESCUBRIMIENTO DEL ÁCIDO LISÉRGICO

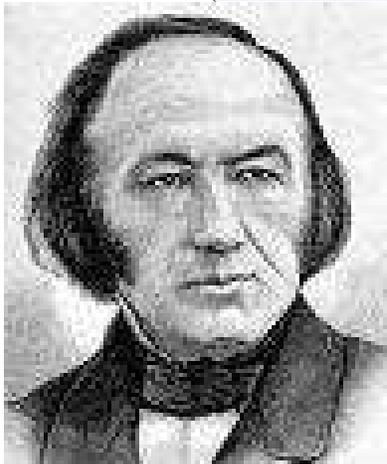
Albert Hofmann ha sido –a los cien años- un prominente científico suizo, muy conocido por ser el padre de la LSD. Nació en Baden y estudió química en la Universidad de Zurich, interesándose principalmente en la química de las plantas y de los animales, estudiando luego la chitina, tesis con la que obtuvo su doctorado. Hofmann ingresó a Sandoz Laboratories (ahora Novartis) de Basilea, y estudió el hongo ergot, como parte de un programa para purificar y sintetizar los constituyentes activos, para usarlos en la terapéutica. Al investigar sobre el ácido lisérgico –el constituyente central de los alcaloides del ergot- lo llevó a la síntesis del LSD-25 en 1938. Cinco años después descubrió sus efectos psicodélicos al absorber accidentalmente la sustancia a través de sus dedos. Tres días después él consumió voluntariamente 250 µg de LSD, experimentando sus intensos efectos mientras montó en bicicleta hasta su casa. Como director de productos naturales de su laboratorio, experimentó con diversas sustancias alucinógenas encontradas en hongos

mejicanos y en otras plantas usadas por los aborígenes. Sintetizó la psilocibina, el agente activo de los hongos mágicos. Hofmann también se interesó en las semillas de las especies de las mañanas mejicanas gloriosas -*Rivea corymbosa*- semillas llamadas Ololiuhqui por los nativos. Investigó también en 1962 la planta de Maria Pastora, posteriormente llamada *Salvia divinorum*. Aunque obtuvo muestras de estas hojas, nunca pudo identificar sus compuestos activos. Al cumplir su centenario, el 11 de enero de 2006, se realizó un simposio internacional sobre sus investigaciones en el tema de los alucinógenos.

Por siglos el arte de curar estuvo signado por la magia, lo sobrenatural y lo empírico, y por la anatomía y la patología en épocas más recientes. La medicina experimental, la que ha basado los conocimientos médicos en aquellos obtenidos por la utilización del método científico, tuvo su verdadero comienzo durante el siglo XIX. Lo que en este siglo XXI llamaríamos “Medicina Basada en la Evidencia”, tuvo que unir las raíces de los conocimientos biológicos en otras ciencias como la química y la física, para reconocer que muchas de aquellas reacciones que se consideraban propias sólo de las sustancias inorgánicas, podrían ocurrir de manera similar en los seres vivos. Francia fue un polo de desarrollo en investigación y temas médicos durante el siglo XIX; varias figuras galas descollaron en estos campos. Uno fue Francois Magendie (1783-1855), considerado padre de la farmacología experimental; trabajò en la búsqueda de principios activos, con venenos y con eméticos. Fue de la época de Pelletier y Caventou y profesor de Bernard. Publicó un formulario sobre los nuevos alcaloides y fue el primero en utilizar esta clase de medicamentos.

Claude Bernard (1813-1878) fue uno de esos médicos pensadores, que modernizaron la enseñanza de la medicina e introdujeron las ciencias básicas en la educación. Este francés se inició en una farmacia, pero se desilusionó del oficio al notar que todos los desechos medicamentosos se amontonaban para preparar la lucrativa teriaca. Estudió entonces medicina. Egresado de la Sorbona, fue catedrático de Fisiología General y sucesor de Magendie. Compañero de banca de Pasteur en la Academia de Medicina de Francia, fue superado por este en posterior fama, como se deduce del hecho que por cada treinta calles Pasteur hay una que lleva el nombre de Bernard (Fig. 26-1).

Fig.26-1. Claude Bernard (www.ihm.nlm.nih.gov).



Se considera a éste último como uno de los fundadores de la nueva ciencia de la endocrinología. “En 1855”, dice Amaro Méndez, “aportó un descubrimiento de gran trascendencia, al distinguir en el hígado una secreción externa – la bilis -, y una secreción interna – la cesión de glucosa a la sangre”. De hecho estas investigaciones hicieron parte de las que en 1856 extendieron la fama del fisiólogo, quien estudió mucho la fisiología

digestiva, sus jugos y los de las glándulas anexas entre las cuáles está obviamente el hígado. Sus opiniones, como las que expresa en la *Función glucogénica del Hígado*, fueron muy discutidas en Francia y en otras naciones, pero triunfaron de la oposición enconada con que hubieron de luchar. Autor de numerosos libros como varias de las “Memorias” académicas (*Comptes-rendus*), también dejó otros que llevaban el título de “Lecciones” entre las que encontramos unas sobre la “Nutrición y el Desarrollo”. En su oposición a las teorías vitalistas prevalentes, escribe: “El fisiólogo y el médico deben procurar referir las propiedades vitales a propiedades físico-químicas, y no estas a aquellas”.

“Este párrafo, que podríamos considerar como un manifiesto de la escuela experimental de la medicina,” según anota en su libro el científico e historiador santandereano Alberto Gómez Gutiérrez, “introduce definitivamente en la medicina la actividad del laboratorio para la explicación de todo hecho orgánico. El vitalismo asociado al propio origen de los seres vivos, y no a la justificación de funciones celulares o moleculares, quedaba relegado a los filósofos, y los científicos de la medicina podrían finalmente dedicarse a la descripción de los procesos biológicos en la salud y la enfermedad”.

“Partiendo de la observación detenida de los fenómenos orgánicos, y pasando por el ensayo de algunas manipulaciones de las funciones que les están asociadas” – continúa Gómez Gutiérrez -, “ el grupo de Bernard se internó en la vía de la experimentación en modelos animales, con lo cual lograron descubrir y describir fenómenos tan importantes como la función glucogénica del hígado, las bases enzimáticas de la digestión, el control nervioso de la secreción gástrica y los aportes de los jugos biliares y pancreáticos en el metabolismo de las grasas”.

Varias de sus obras son el resultado de la concepción positivista de la medicina. El mismo Bernard escribe: “... considero al hospital sólo como el vestíbulo de la medicina científica, como el primer campo de observación en que debe entrar el médico; pero el verdadero santuario de la medicina científica es el laboratorio. Solamente de esta manera se podrán buscar explicaciones sobre los estados normales y patológicos a través del análisis experimental”. Bernard formuló entre otros, los conceptos de secreción interna y de medio interno (ambiente fisiológico fijo de cada ser vivo) y la fisiología general, común a animales y vegetales.

Hans Selye escribe sobre él: “Debemos otorgar a Claude Bernard el mérito, no sólo de haber formulado claramente el concepto *Secreción interna*, sino también en haber sido uno de los primeros en expresar una de las leyde es fisiológicas más fundamentales: la de la importancia de mantener la composición normal del *medio interno*, los humores del organismo”. Aunque “no distinguió sin embargo la verdadera producción de hormonas, tal como las concebimos hoy, de la descarga de metabolitos, sustancias nutricias o incluso las propias células sanguíneas. Entre las glándulas puramente endocrinas citaba las suprarrenales, el tiroides, el bazo, el timo y los ganglios linfáticos; entre los órganos parcialmente endocrinos, el hígado que vierte glucosa en la sangre, y los pulmones que la proveen de oxígeno”.

Bernard no sólo describió la glicogénesis hepática en perros alimentados con proteínas y azúcares sino que aisló el glicógeno del mismo órgano, observando además hiperglicemia después de la punción del cuarto ventrículo.

La glucogénesis hepática (glicogenolisis y neoglucogénesis), tan influenciada por la insulina y por sus hormonas contra-reguladoras, constituyen hoy un proceso metabólico fundamental en la corrección tanto de la hipoglicemia como de la hiperglicemia. Los mecanismos farmacológicos de las biguanidas y de los nuevos secretagogos insulínicos enfocados hacia el control de la hiperglicemia post-prandial y el evitar las crisis hipoglicémicas, recuerdan los conceptos pioneros de este francés, que aunque no fue diabetólogo o endocrinólogo, si dio las bases para la interpretación y corrección de los fenómenos fisiopatológicos de la patología diabética, pues fue el padre de la regulación del medio interno. Por eso lo recordamos hoy como un precursor o como un verdadero fundador de la diabetología moderna.

En el cementerio de Mount Auburn, cercano a Boston, hay un monumento que lleva una inscripción que así reza: *“William T.G. Morton, inventor y revelador de la inhalación anestésica. Antes de él, en todos los tiempos, la cirugía era la agonía. Gracias a él, el dolor quirúrgico se impidió y se anuló. Desde él, la ciencia controla el dolor”*.

El dolor ha sido signo cardinal de la enfermedad y manifestación antiquísima del sufrimiento humano. Que fuese un dentista el merecedor de tan emocionante epitafio (y que su autor fuese el famoso cirujano Jacob Bigelow) no parece un hecho fortuito. El odontólogo ha trabajado siempre en cercanía con el dolor, y el miedo a la dentistería siempre ha estado relacionado con el temor a sufrir.

Desde tiempos inmemoriales se usaron toda clase de sustancias para lograr la analgesia; el vino, el opio, la mandrágora, la Cannabis, la coca... Y en términos de anestesia quirúrgica, la Spongia Somnifera del Obispo Teodorico. Pero incluso antes de los odontólogos William Morton (1819-1868) y Horace Wells (1815-1848) ya se habían encontrado agentes anestésicos que pudiesen haberse utilizado para facilitar procedimientos quirúrgicos, mucho antes de 1846, año en que en la “bóveda del éter” (un quirófano del Hospital General de Massachussets en Boston) cirujanos como Warren y Bigelow, y un puñado de estudiantes de medicina, presenciaron el histórico episodio que más adelante describiremos. En 1831 existían ya tres agentes anestésicos que no se aplicaban en medicina para el alivio del dolor: el óxido nitroso gaseoso, el éter y el cloroformo.

El primero fue descubierto en 1772 por Joseph Priestley – y aunque unos lustros después Humphrey Davy (1778-1829) constatará que producía una disminución en la sensibilidad al dolor entre quienes lo inhalaban, por lo que podría ser útil en cirugía-, realmente esta iniciativa no cuajó y el “gas hilarante” continuó usándose en reuniones sociales por su capacidad de producir euforia. Priestley, descubridor también del oxígeno, logra dormir ratones con el óxido nitroso, pero es víctima de persecución política y lo exilian de Inglaterra con destino a Norte América.

En animales se usó la “animación suspendida”, generando asfixia por la inhalación de gas carbónico (Henry Hill Hickman, 1824) mientras que el mesmerismo o “magnetismo animal” –precursor de la hipnosis-, fue un fenómeno psicofisiológico utilizado a la vez por médicos y por charlatanes. Y ya desde antes los alquimistas habían encontrado el “vitriolo dulce” o éter sulfúrico, de gran volatilidad e irritante de la mucosa respiratoria al inhalarse. Específicamente fue Valerius Cordus en 1540 quien mezcla alcohol con ácido sulfúrico concentrado y más adelante Paracelso, quien anestesia pollos con éter, pero considerado por muchos un charlatán y un iconoclasta, sus experimentos no son tenidos en cuenta.

El siglo XIX es el de los cirujanos y el de la anestesia quirúrgica. En este gran avance hay que mencionar, además de Morton y de Wells, a Crawford W. Long (1815-1878) y a Charles Jackson. Long, un médico americano de Georgia, utilizó éter sulfúrico con éxito en tres intervenciones de cirugía menor, pero no dio a conocer sus experiencias. Long se embriagaba con éter de estudiante, y un amigo de él se dejó operar un quiste cervical bajo el efecto del éter, todo esto en el pueblito georgiano de Jefferson, donde Long practicaba.

Historia de los Medicamentos

Para esa misma época, Clarke extrajo una muela en Nueva York con ese mismo éter. Pero fue Horace Wells, dentista de Connecticut, quien se arrancó el mismo un diente bajo la influencia del óxido nitroso. Lo ensayó entonces en otros pacientes, y convencido de su hallazgo se fue donde el famoso cirujano de Harvard John C. Warren, para usarlo en uno de los pacientes de este, pero el experimento fue un fracaso pues el enfermo se puso a gritar.

Morton, amigo y discípulo de Warren, no echó estas experiencias en saco roto. Su (también) profesor –de química-, Charles Jackson, le sugirió que para la anestesia usara el éter sulfúrico pero puro. Así que dos años más tarde se fue donde Warren para proponer la administración del gas anestésico en un paciente suyo, Gilbert Abbott, quien presentaba un tumor submandibular izquierdo. Se llenó la galería de numerosos espectadores que habían oído que participaría un estudiante que tenía un método que eliminaba el dolor quirúrgico. Llegó el momento esperado, con tan mala fortuna que el frasco se le rompió a Morton y este se demoró quince minutos preparando de nuevo el aparato que utilizaría para las inhalaciones anestésicas, por lo que Warren – vestido de calle, sin guantes, asepsia ni antisepsia, como se hacía la cirugía en aquellos tiempos-, llamó a los enfermeros forzados que habrían de agarrar al pobre paciente, y se dispuso a hacer la incisión (Fig.27-1).

Fig. 27-1. William Morton da anestesia por primera vez, en el legendario nosocomio bostoniano Massachussets General Hospital. (www.ihm.nlm.nih.gov).



En eso llegó Morton, quien se dirigió al enfermo que estaba atado. “Señor, su paciente está listo” le dijo Warren ante una audiencia que sonreía escéptica. Se le dio a inhalar el éter al señor Abbott, quien perdió el conocimiento. “Doctor, su paciente está listo”, le dijo Morton a Warren, quien procedió a operar el caso con éxito. Ese viernes 16 de octubre de 1846 nació la anestesia quirúrgica, y al igual que ocurrió con el Profesor McLeod y el desconocido Banting, fueron Warren y Bigelow los que presentaron en sociedad el descubrimiento al publicarlo en el New England Journal of Medicine (en ese entonces llamado el “Boston Medical and Surgical Journal”), pero dándole el crédito a Morton. Como ocurre con muchos de los grandes descubrimientos, estos pioneros de la anestesia tuvieron agrias disputas sobre la paternidad del invento, que si bien no fue propiamente el resultado de un trabajo en equipo, si se logró por un conjunto de experiencias y de consejos previos que consiguieron aquella feliz intervención.

El final de estos personajes, excepción hecha de Long, quien tuvo una exitosa carrera y murió tranquilamente, fue trágico. Morton murió en la miseria, Jackson en un manicomio y Wells se suicidó. Todo esto en medio de “metidas de pata” de la Academia de Ciencias de París, que otorgó premios y créditos sin mucha investigación, y terminó dándole el crédito a los tres de Nueva Inglaterra, una hora después del entierro de Wells, quien se había vuelto adicto al cloroformo.

El éter sulfúrico se convirtió en el anestésico ideal para una época en que no había asistencia para la respiración y la circulación, por su potencia y capacidad de producir anestesia sin producir hipoxia, y por no ser tóxico para los órganos vitales. Mi recuerdo de una experiencia personal de anestesia con éter para una amigdalectomía es el de una monjita irrigando con el líquido volátil una máscara con gasas, que me hizo caer en un profundo hueco (de la inconciencia) en medio de un espiral de chispas. Y al despertar, mucho vómito, y lógicamente, intenso dolor en la garganta.

Por un siglo y a partir de 1847, los británicos estuvieron muy entusiasmados con otro anestésico, el cloroformo o “anestésico de la reina”; a pesar de las críticas calvinistas que determinaban el “parirás con dolor”, el obstetra escocés James Simpson (y el anesthesiólogo John Snow) durmieron a la reina Victoria durante su octavo parto. El cloroformo es notoriamente hepato y cardiotóxico, por lo que causó muchas muertes durante y después de las intervenciones quirúrgicas. Pero es de olor más agradable que el éter y no es inflamable, aunque la mortalidad que causa es cinco veces mayor que la del éter.

El óxido nitroso volvió a utilizarse un tiempo después del fracaso de Boston, gracias a los esfuerzos de Gardner Colton, y particularmente cuando el cirujano de Chicago Edmond Andrews lo usó junto con el oxígeno. El ciclopropano se descubrió en 1929, durante el estudio químico de las impurezas del isómero propileno, siendo el gas anestésico más usado durante los siguientes treinta años. Pero las explosiones en los quirófanos se volvieron un problema, hasta que se introdujo en 1956 el anestésico halotano, no inflamable y por tanto más seguro. Esto se debió a los esfuerzos conjuntos de la ICI (Imperial Chemical Industries) y el Consejo Británico de Investigación, y de allí siguieron los nuevos anestésicos halogenados de baja toxicidad y rápida eliminación. En una tabla comparativa entre el isoflurane, enflurane y halothane, Stimpfel y Gershey encontraron en los dos primeros menor toxicidad, inducción y recuperación más rápida, mucho menor porcentaje de metabolitos, menor arritmogenicidad con ausente sensibilidad a las catecolaminas y mayor margen cardiaco de seguridad.

Los adelantos en el campo de la anestesia incluyeron el uso de la cocaína, local, troncular o raquídea (Koller, Freud, Halsted), pero produce habituación. **En cuando a los anestésicos locales –de enorme uso en la odontología- después de la cocaína le siguen la novocaína, la benzocaína (1900), la procaína (1905), la lidocaína (1947), la mepivacaína (1957) y la bupivacaína (1967).**

El famoso cirujano William Steward Halsted, **fue** fundador en 1889 del Hospital Johns Hopkins (banquero, cuáquero, altruista y solterón multimillonario, Hopkins ayudó con su dinero a fundar la universidad y la escuela de medicina que llevan su nombre); otros fundadores del Hospital fueron el patólogo William H. Welch, el internista William Osler y

el ginecólogo Howard A. Kelly. Halsted fue cocainómano (la adicción es un problema más notorio en ciertas especialidades médicas como la anestesia y la psiquiatría), e instauró el uso de los guantes de goma en la cirugía, quizá como un efecto protector de las manos del cirujano; su instrumentadora y futura esposa Caroline Hampton, observó la irritación que las soluciones antisépticas producían en las manos de este. Al parecer los guantes no se utilizaron inicialmente para tener un campo completamente estéril durante la cirugía, como correspondería a un conocedor de Lister.

También se introdujo el Veronal, y luego otros barbitúricos para uso intravenoso en la inducción anestésica; los relajantes musculares, los aparatos de circuito cerrado, la anestesia endotraqueal, el conocimiento de la fisiopatología respiratoria, el estudio de los gases (en sangre y por espirometría), los niveles terapéuticos en plasma, las unidades de cuidado intensivo y las salas de recuperación, y la aparición de la nueva especialidad médica de la anestesiología, que reemplazó a las enfermeras anestesistas y a las prácticas monjitas. Aunque muchos pioneros desarrollaron esta rama –que surgió de la necesidad de mejorar la cirugía- quiero mencionar aquí a la doctora Virginia Apgar de la Universidad de Columbia, anesthesióloga obstétrica cuyo famoso puntaje marcó un hito en la resucitación del recién nacido y la creación de la nueva especialidad de la perinatología. La valoración pre-quirúrgica y la determinación de los niveles anestésicos de riesgo, ha sido otro gran aporte para la seguridad y el bienestar de los enfermos operados y del gran avance logrado en la cirugía.

Los adelantos en este campo fueron lentamente ingresando a Colombia. En 1886, Nicolás Osorio introdujo las jeringuillas; por esa misma época, Liborio Zerda hace estudios sobre la coca y el opio. Jaime Herrera Pontón describe en “Una Historia de la Anestesia en Colombia” que en un ejemplar de la Revista Científica e Industrial de 1870 encontró varios artículos que van desde el uso de la morfina subcutánea como anestésico local, la aplicación del cloroformo en Nueva York, una muerte por cloroformo, aplicación de hidrato de cloral y asociación de cloroformo y morfina. En 1885 Lázaro Restrepo en Medellín introduce el óxido nitroso, por esa misma época José W. Uribe y Juan David Herrera practican las primeras transfusiones, se hace varias tesis sobre el cloroformo, los narcóticos y el trabajo de Francisco Bayón sobre El Curare, que publicó en 1873. En 1890 se practica una ovariectomía con éter en la casa de Salvador Camacho Roldán; el cirujano es Juan Evangelista Manrique y el anesthesiólogo fue un norteamericano de apellido Hicks. Herrera cita dos tesis de grado de finales de siglo, de Teodoro Castrillón y de José Joaquín Azula, que hablan de la anestesia en las alturas y de la contraindicación del cloroformo en la altiplanicie. Para comienzos del siglo XX, en el Campito de San José en Bogotá, ya el doctor Isaac Rodríguez se ha convertido en El Cloroformista. La anestesia pasa en esos primeros lustros a ser un oficio técnico secundario, tanto en nuestro país como en el resto del mundo, como se puede ver en la historia de Virginia Apgar en Nueva York. En 1930 se importa el primer aparato de anestesia marca Heidbrink, que se instala en Marly. Diez años más tarde ejercen anestesia en Bogotá Juan Marín Osorio, Juan F. Martínez y Juan J. Salamanca. La primera escuela de anestesia la funda en 1947 el primero de ellos, en el Hospital San José de Bogotá. Desde esa época, el progreso de la especialidad ha sido increíble, encontrándose al nivel de los mejores centros mundiales.

Aunque controlar el dolor por medio de la profundización de la inconciencia había sido un logro del siglo XIX, la anestesia moderna comenzó después. A mediados del siglo XX aparecen los modernos agentes anestésicos generales: el halotano (1957), el metoxiflurano (1961), el isoflurano (1971), el enflurano (1972) y el desflurano (1992), además del ya mencionado ciclopropano. En 1942 se presenta el curare, agente bloqueador neuromuscular, para la relajación del músculo esquelético durante las intervenciones quirúrgicas. Posteriormente aparecieron varios relajantes musculares como el pancuronio (1968). Por supuesto que estos gases –y los potentes medicamentos analgésicos tipo fentanyl- aparecieron de la mano de nuevos equipos que se iniciaron con el *ombredane* pionero y las nuevas máquinas de administración de anestésicos. Hoy en día el anestesiólogo se desempeña como un líder en el quirófano, que con el cirujano se hace cargo del mantenimiento de los signos vitales del paciente y que tiene un gran conocimiento de la farmacología, particularmente para uso endovenoso. En 1968 se introdujo el citrato de fentanilo, analgésico opioide, para inducir neurolepto-analgesia/anestesia. Le siguieron el alfentanilo (1983) y el ramifentanilo (1996).

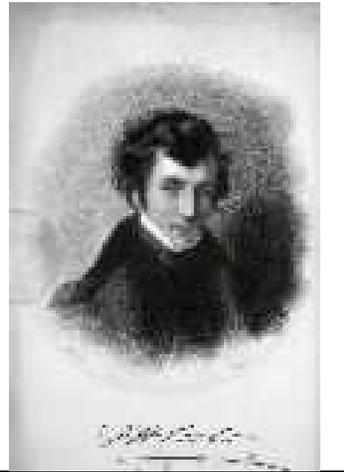
Algunos han llamado al siglo XIX el de los cirujanos, pues una serie de descubrimientos paralelos a la cirugía misma, llevaron a una reducción de la morbi-mortalidad y a una mayor limpieza de estos procedimientos, que en ocasiones llegaron a ser verdaderas carnicerías. Ya en las épocas de Ambroise Paré la cirugía había ganado en experiencia y prestigio; fue sin embargo este un oficio que era un apéndice de las aventuras militares, donde había que atender los heridos y frecuentemente amputarle sus miembros, para evitar la temida gangrena. Los médicos académicos evitaban invadir los pacientes y los cirujanos, de acuerdo a sus conocimientos y a su posición en la sociedad eran clasificados de acuerdo a la longitud de su túnica; los de “ropa corta” eran simples barberos, ocupados de la ejecución de procedimientos menores. Pero la infección, el dolor, la falta de métodos para estabilizar al paciente, contener o tratar la hemorragia, hacían de esta práctica algo desagradecido y que había que evitar, salvo en caso de urgencia extrema o de traumatismos severos.

El siglo XIX aportó descubrimientos que llevaron a las intervenciones quirúrgicas por senderos de éxito. Uno fue el de la anestesia, que merece discusión aparte; otro el de la asepsia y la antisepsia, además del de la patología – y más específicamente-, el de la patología quirúrgica. El microscopio había permitido ver los tejidos y los microbios, y el desarrollo industrial de los colorantes permitiría más adelante hacer tinciones que caracterizaran los diferentes elementos biológicos. El estudio de la célula misma, por Virchow (1821-1902) y por Rokitanski, hizo ver que la enfermedad era una disfunción de la célula, que había órganos con tejidos enfermos que había que extirpar, y que definitivamente la generación espontánea era una entelequia. Ya Vesalio le había dado el necesario empuje a la anatomía, Harvey a la fisiología, Paracelso a la terapéutica química y Laennec al diagnóstico clínico, con la invención del estetoscopio. Infortunadamente, algunos eminentes profesores que habían hecho maravillosos aportes en unos campos – tal fue el caso de Rudolph Virchow-, se opusieron a los descubrimientos no menos importantes de otros galenos como Semmelweis (1818-1865) y Koch, en el campo de la asepsia y la microbiología. Koch logró reproducir el ántrax en ratones, mostrando que este bacilo se “esporificaba” si la situación del medio ambiente le era adversa. Virchow se aferraba de manera demasiado estricta a su teoría de que la enfermedad se debía a una disfunción de la célula, como para aceptar que agentes “extrínsecos” pudieran intervenir en la aparición de una entidad nosológica.

La sepsis o “fiebre purulenta” acababa con más de la mitad de los enfermos operados; las autopsias eran la forma de estudiar estos casos después de fallecidos. La “fiebre puerperal” era causa de importante mortalidad en las salas de parto manejadas por médicos y estudiantes de sexo masculino, mientras que las adyacentes salas de partos donde atendían comadronas, la mortalidad por la fiebre puerperal era varias veces menor. Este fue el panorama que encontró el médico magyar Ignaz Semmelweis, quien estudió en la escuela médica de Viena (diseñada, al igual que la de Budapest por Van Swieten, pertenecientes al Imperio Austro-Húngaro) y se especializó en obstetricia y cirugía. Él quería dedicarse a la clínica médica, pero fue asignado al servicio de maternidad del profesor Klein, donde ocurría el grave problema que hemos delineado anteriormente. Observó que los estudiantes pasaban a atender partos después de hacer las autopsias, mientras que las comadronas –que

no hacían autopsias-, atendían con una relativa “limpieza” sus partos. Posteriormente, uno de sus asistentes murió de fiebre purulenta después de ser accidentalmente cortado con el bisturí de un estudiante que hacía una autopsia de una paciente fallecida con fiebre puerperal. Así que –raciocinó Semmelweis-, la sepsis puerperal y la fiebre purulenta, eran la misma cosa. Ordenó entonces el uso de agua clorada de lima para lavarse cuidadosamente las manos antes de atender partos. Y logró disminuir la enfermedad de un 18.5% a un 2.45%. Una serie de temores y de errores de médicos importantes dieron al traste con sus observaciones; aunque estos colegas quisieron ayudar en la diseminación del hallazgo, fueron muchas las críticas importantes como las del profesor berlinés Virchow; Semmelweis muere –víctima al parecer de sepsis- en un asilo para locos donde debió ser recluido debido a la enfermedad mental que padecía. Sólo muchos años más tarde se reconocería que este galeno de Budapest era el verdadero precursor de Lister, y que la destacada universidad de la ciudad del Danubio le pusiera dos siglos más tarde su nombre al centro docente.

Fig. 28-1. Joseph Lister
(www.ihm.nlm.nih.gov).



Joseph Lister (1827-1912) fue un cirujano británico (Fig.28-1). Trabajó en Edimburgo después de haber estudiado en Londres en el Colegio Universitario, y haber trabajado al lado del famoso cirujano y fisiólogo William Sharpey. Se había postulado unos años antes que el contacto del oxígeno del aire con el cuerpo húmedo era el causante de la infección de las heridas y de la sepsis. Lister estuvo en Edimburgo y luego en Glasgow, donde fue nombrado profesor y cirujano de un nuevo edificio quirúrgico, donde se suponía no ocurrirían las temidas infecciones. Esto no sucedió así pues la mitad de los amputados terminaban muriendo; trató entonces sin éxito de limpiar las heridas, y sugirió que la causa de estas infecciones no era el “aire malo” sino más bien una especie de polen presente en el polvo. Luego de que Pasteur postuló que la putrefacción era causada por organismos vivos presentes en el aire, consideró Lister que había que impedir que este aire contaminado llegara a la herida. Primero utilizó el cloruro de zinc (sustancia incluida en el actual “Listerine” y en su competidor “Astringosol”). Oyó luego que las aguas residuales de Carlise habían logrado ser liberadas de un parásito que causaba enfermedad en el ganado, gracias al uso del ácido carbólico –ácido fènico-, o fenol preparado a partir del alquitrán de

hulla. Así que Lister diseñó un vendaje de varias capas impregnadas de ácido carbólico para poner sobre las heridas, resolvió desinfectar los instrumentos con solución fenicada antes y durante la intervención quirúrgica, y a espolvorear con la misma solución el aire del quirófano, con resultados evidentemente sorprendentes. Pasteur realizó por aquellos tiempos unos experimentos muy elegantes que mostraron que los gérmenes no provenían de “generación espontánea” sino que provenían de otros de su especie, presentes en aire contaminado. Surgieron enemigos a los métodos antisépticos de Lister; tal vez este eminente médico ha debido hablar de “asepsia”, pues en realidad lo importante de su descubrimiento fue el haber encontrado la forma de prevenir y curar las infecciones de las heridas, y no simplemente haber descubierto “un antiséptico”, que no lo hizo, mas si estudió las concentraciones ideales del ácido fènico. Pero en la guerra franco-prusiana de 1870, muchas vidas alemanas fueron salvadas con las técnicas del cirujano británico, por lo que esto, sumado a su paso al Colegio del Rey en Londres donde hizo cirugías exitosas con el método aséptico, apuntaló definitivamente el papel de la asepsia y antisepsia en todos los procedimientos y manipulaciones quirúrgicas. Koch por aquellos años encontró de suma utilidad esterilizar los instrumentos y vendajes quirúrgicos con vapor de agua, y Halsted en Baltimore, introdujo los guantes en cirugía. Tomaría algún tiempo hasta que desaparecieran del todo los colegas que sólo creían “del cucarròn p’arriba”. Francia, Alemania e Inglaterra estaban en la ruta de la investigación y de los descubrimientos en estos campos. Pasteur y muchos de sus connotados discípulos dieron una nueva luz a la ciencia y al conocimiento humano. Hallazgos tales como la preparación de la antitoxina diftérica, de la fagocitosis, de los bacilos del ácido láctico, del de la peste, del BCG y del suero antiofidico fueron aportes de alumnos como Roux, Metchnikoff, Yersin y Calmette.

Lain Entralgo (citado por Mendoza-Vega) divide en cinco grandes grupos los medicamentos nuevos que aparecen en el medio siglo que antecede a la Primera Guerra Mundial. Son ellos:

- 1) *Los principios activos (alcaloides) obtenidos a partir de medicamentos vegetales ya existentes: morfina, digitalina, estriçnina, cafeína, quinina, atropina, cocaína y estrofantina.*
- 2) *Sustancias minerales y sus combinaciones: bicarbonato de sodio, bromuros, yoduros y compuestos de bismuto”. Aquí podría añadir los arsenicales del tipo “Salvarsán” de Ehrlich.*
- 3) *Productos totalmente sintéticos que no existían en el mundo natural: hipnóticos (cloral, veronal, luminal), antirreumáticos (ácidos salicílico y acetilsalicílico), antitérmicos analgésicos (antipirina, piramidòn) y anestésicos locales (estovaína).*
- 4) *Preparados inmunoteràpicos: vacuna antirràbica de Pasteur, toxina antidiftérica, tuberculina, sueros antiofidico y antitetànico, vacuna contra el chancro blando.*
- 5) *Opoterapia: productos preparados a partir de las recién descubiertas glándulas de secreción interna, como la tiroxina (tiroides) y la epinefrina (suprarrenales).*

La oportunidad estaba dada para el desarrollo de la bacteriología, la inmunología y la aparición de los antibióticos. La medicina preventiva, y la curativa, tendrían un nuevo aire en el siglo XX, durante y después de las conflagraciones mundiales.

El dolor y la fiebre fueron algunas de las principales preocupaciones de Hipócrates, el famoso médico de Cos que vivió cuatro siglos antes de Cristo; aunque muchos de los libros del Corpus Hippocraticum fueron probablemente escritos por médicos de la época, seguidores suyos, él dejó sentadas las bases de la actual medicina y fue un verdadero precursor. Hipócrates observó que un polvo amargo de la corteza del sauce (Salix) tenía las propiedades analgésicas y antipiréticas que él necesitaba para administrar a sus pacientes febriles o acongojados por el síntoma cardinal del dolor.

En el siglo XVIII, el Reverendo Edmund Stone fue el científico que confirmó que esa corteza de sabor amargo que le recordaba a la Cinchona, era la cura para los malestares álgidos asociados a la fiebre; como el sauce crecía en zonas húmedas donde abundaban las fiebres, razonó que debía ser febrífuga, según lo observó en un caso que informó a la Sociedad Real. El principio activo resultó ser la salicina, según lo demostró el farmacéutico Leroux en 1829, convertida por el organismo en ácido salicílico. Su enorme utilización logró que se agotaran las fuentes naturales, por lo que el químico italiano Piria consiguió sintetizar dicho ácido en su laboratorio. Otro químico, Félix Hoffmann (1868-1946), se lo recomendó a su padre, quien sufría de artritis. Como era de esperarse, el paciente desarrolló una gastritis.

Hoffmann investigaba para la casa alemana Bayer un derivado de la morfina. Haciendo un alto en su trabajo, buscó a la edad de 29 años, la forma de eludir el proceso de acetilación, creando un compuesto de ácidos salicílico y acético. La primera síntesis efectiva del ASA En forma químicamente pura y estable la logró este científico en la planta de Bayer en Elberfeld. El ácido acetil-salicílico nació pues de un valor espiritual –el amor filial-, y no del interés científico o del comercial. Hoffmann no obtuvo beneficios del fármaco pero le dio a la compañía una fortuna, y a él le aseguró un futuro profesional. En cuanto a la diacetilmorfina, el medicamento para la tos que desarrollaba, fue archivado por su efecto adictivo.

Bayer, el gigante alemán de la química y la farmacia, no le prestó mucha atención inicial a este hallazgo hasta que un par de años más tarde el químico Dreser terminó de demostrar la utilidad del potente fármaco, dándole el nombre final de aspirina. Bayer se encargó del resto. Logró el registro sanitario, aunque sin la protección de la patente, el 6 de marzo de 1899. La marca aspirina (de la planta original *Spiraea ulmaria* y del acetil) logró reconocimiento por la oficina imperial de las patentes de Berlín. Hoy día la industria farmacéutica basa sus registros sanitarios no sólo en los procesos pre-clínicos en animales, que muestran los efectos y la toxicidad de un medicamento, sino los estudios clínicos en humanos. Y la aspirina fue la pionera en dichos estudios en congéneres, antes de su venta al público. Esa investigación en seres humanos fue precisamente la que convenció a Bayer de lanzar el producto al mercado.

Esta compañía vende cerca de 600 millones de dólares anuales en aspirina, potencial inicialmente puesto en duda por los ejecutivos de la firma. La aspirina es en realidad un nombre genérico, pero los alemanes lograron convertirla en una verdadera marca comercial, de uso exclusivo. Es una buena fuente de ingresos, permanente e inagotable.

La primera guerra mundial escindió los intereses de Bayer en los Estados Unidos, y de otras compañías alemanas en la segunda conflagración, por lo que allí surgieron de esas empresas teutonas nuevas compañías. En 1995 Bayer adquirió el negocio popular (OTC) de la Sterling Winthrop y de Laboratorios Miles, dueño del popular Alka-Seltzer; este está basado también en la aspirina (marca que pudo nuevamente usar Bayer en la unión americana), pero asociado con bicarbonato y administrado como tableta efervescente; de esta manera se amplió la línea.

¿Dolor de cabeza? Para eso se hizo aspirina; y para la artritis, para la fiebre y para las enfermedades inflamatorias. Pero no fue sino hasta en los setenta, cuando John Vane (Nóbel de 1982) y Salvador Moncada descubrieron cómo funciona. Pues bien, el dolor es algo que se siente pero en el cerebro. Un dedo tiene terminaciones nerviosas que son pequeños receptores (en piel y articulaciones) que detectan sensaciones como calor, vibración, toques ligeros o verdaderos machucones. Pero en este aplastante choque se liberan las prostaglandinas gracias a la enzima ciclooxigenasa (**COX**), que amplifica esta respuesta dolorosa y contribuye a la inflamación, la que ayuda en la protección y cicatrización de la lesión. La aspirina y sus congéneres, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) actúan entonces en la célula bloqueando la Cox e impidiendo la formación de la prostaglandina E2, derivada del ácido araquidónico, presente en las membranas celulares; esta prostaglandina es la que tiene efecto inflamatorio. En otros dolores como el de la cefalea, los cólicos menstruales y la artritis, las prostaglandinas están también involucradas. Aunque a finales de los cincuenta la casa Geigy (Novartis) había introducido en el mercado europeo y latinoamericano el primer AINE, la fenilbutazona, este era exclusivamente para uso intramuscular. La oxifenbutazona que apareció luego era de uso oral, pero poco eficaz. El primer AINE presente mundialmente fue entonces la indometacina, potente y eficaz aunque con bastante intolerancia gástrica. Los AINE son compuestos de poca homogeneidad química o estructural pero ampliamente consumidos, tanto por prescripción como por libre venta en dosis menores. Desde que se comercializó la indometacina han aparecido medio centenar de moléculas, varias de las cuales fueron retiradas del mercado, bien por toxicidad o por escasa penetración. Entre los AINE que continúan siendo exitosos están el ibuprofeno, el diclofenaco, el piroxicam y el naproxeno. En 1990 se identificó la COX-2, una isoforma inducible de la ciclooxigenasa, comprobándose que aumentaba rápidamente su concentración en respuesta a los estímulos inflamatorios. La falta de selectividad inhibitoria del ácido acetil-salicílico impide la acción de la ciclooxigenasa I (**COX 1**) que protege la mucosa gástrica, por lo que -para preservar la acción antiinflamatoria benéfica e impedir la deletérea sobre esta mucosa- aparecieron los nuevos inhibidores de la **COX 2** que dejan actuar a la **COX 1**. En 1996 se introduce el meloxicam, un inhibidor con preferencia por la isoforma COX-2 sobre la COX-1. Monsanto-Searle (Pfizer) lanzó el Celecoxib y Merck el Rofecoxib, y luego otra molécula de este grupo todavía más potente, el valdecoxib. Merck estaba a punto de perder las patentes de sus principales productos, pero Peppi Prasit, un químico de origen tailandés supo que esta compañía había desarrollado una prueba de laboratorio que permitía saber si un antiinflamatorio irritaba menos la mucosa gástrica que otro, y pudo descubrir una misteriosa molécula que ya unos investigadores japoneses estaban estudiando. Con el apoyo Edward Scolnick, Director de Investigaciones y de Raymond Gilmartin, Presidente de la empresa, lograron hacer las pruebas clínicas y capturar por los menos la mitad de este

importante segmento farmacéutico. Pocos años después de estos lanzamientos aparecieron estudios que demostraron la toxicidad cardiovascular del rofecoxib (Vioxx), el que debió ser retirado del mercado, con las consiguientes demandas e ingentes pérdidas de un producto que –en su momento- se consideró un gran adelanto terapéutico. Igual le ha venido sucediendo al valdecoxib, mientras que el celecoxib ha podido permanecer en el mercado, pero sólo se puede usar en las dosis más bajas, por consiguiente las menos efectivas. El que hasta ahora ha quedado mejor posicionado es el naproxeno, con relativa preferencia en la inhibición de la COX 2, con efecto cardiovascular neutro.

La aspirina (Fig. 29-1) tiene nuevo auge por su poder antiplaquetario y preventivo de la enfermedad coronaria en pequeñas dosis, así como en la prevención de las enfermedades cerebro vasculares y posiblemente del cáncer colo-rectal. Son muy conocidos sus efectos colaterales: gastritis, hemorragias digestivas potenciales, y una encefalopatía en niños conocida como síndrome de Reye. Medicamentos a base de aspirina como el Alka-Seltzer y la Aspirina efervescente tienen mucho éxito en el mercado popular por la adición de bicarbonato de sodio, aunque también pueden manifestar intolerancia gástrica.



Fig. 29-1. La aspirina de 1899 (www.isciii.es)

La casa Bayer, en una pequeña serie titulada “Una historia hecha con el corazón” narra estos nuevos hallazgos. En 1948, en carta dirigida al “Lancet”, el médico inglés Paul Gibson anotó que la acción anticoagulante no era sólo un inconveniente sino también una ventaja, pues podía “reducir el riesgo de padecer infarto del miocardio y del ictus”. En 1967 el especialista vascular de Frankfurt Hans-Klaus Breddin encontró que el ácido acetylsalicílico era –entre 650 compuestos con acción antitrombótica- uno de los más fuertes inhibidores de la agregación plaquetaria. Once años más tarde apareció el “Canadian Cooperative Study” en el que Henry J.M. Barnett demostró que la aspirina reduce los accidentes isquémicos transitorios y el riesgo de sufrir un segundo ataque o de fallecer a

causa de un accidente cerebrovascular. En 1985 la FDA informó que en prevención secundaria, un 20% de los infartados y un 50% de los enfermos con angina inestable reducían su riesgo de una necrosis del miocardio.

La búsqueda de febrífugos que reemplazaran a la quina dio como resultado el descubrimiento de la antifebrina o acetanilida, luego del paraaminofenol y finalmente de la fenacetina, compuestos que resultaron tóxicos, particularmente los dos primeros. En 1893 Von Mering usó por primera vez el paracetamol o acetaminofèn, que se popularizó en la segunda mitad del siglo XX, en especial después de que la dipirona fuera retirada del mercado por su capacidad de producir agranulocitosis. Esta dipirona fue “perdonada” después, y hoy en día se puede prescribir, pero su consumo es ya mucho menor.

LAS FARMACOPEAS

El trabajo original a este respecto fue de los árabes. Para el año 830 Ben Mesuè El Anciano, un nestoriano que fue maestro y traductor de mucha influencia y a quien también se conoce como Janus Damascenus, publicó un manual que recopilaba los conocimientos farmacéuticos de la época. Veinte años más tarde apareció la primera farmacopea que se llamó Krabadin, escrita por Sabor-Ebn-Sahel, jefe de la escuela Gundishapur en el siglo IX; la segunda por Habul Tolmid, médico del califa de Bagdad en el siglo XII. Tuvieron también fama los “Antidotarium” de los nicolases, el Magnum bizantino del Nicolás “fabricante de ungüentos” o de Myrepsos, y el Parvum de Nicolás el de Salerno, que coleccionó una larga lista de prescripciones antiguas y que vieron la luz en Venecia en 1471.

En Europa muchos consideran que la primera farmacopea verdaderamente oficial fue la que lograron los florentinos al finalizar el siglo XV con el “Nuovo Receptario Composito”, que fue la primera edición del “Ricettario Fiorentino”, que se impuso como guía oficial de los farmacéuticos en Florencia.. Sin embargo, en las diferentes ciudades europeas, muchas veces por iniciativa particular, empezaron a proliferar estos libros que llevaban diferentes nombres como antidotarios, Aparatos, Dispensatorios, Ricettarios, Códices, Lexicones, Bibliotecas y Palextras. En 1542, Valerio Cordus quien a la sazón era un estudiante, se dio a la tarea de coleccionar recetas de los médicos más importantes, trabajo que luego fue publicado y obtuvo el respaldo del senado. Otra con el título específico de “Farmacopea” fue publicada en Basilea por un doctor Foe en 1561.

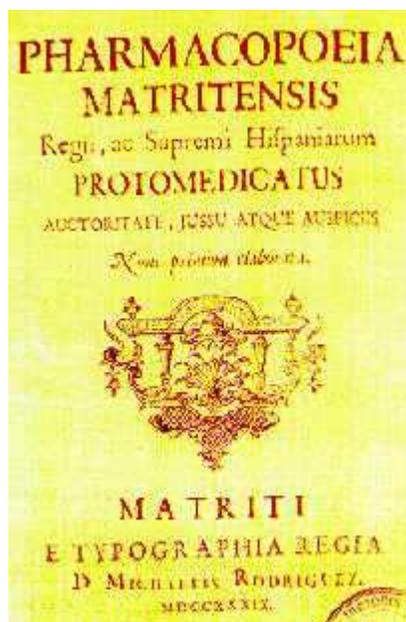


Fig. 30-1. Primera farmacopea española, de la época de Felipe V, se encuentra en el Museo Virtual de la Sanidad ([www. iscii.es](http://www.iscii.es))

La primera farmacopea española es de Valencia y data de 1603 mientras que Francia tiene su Codex Medicamentarius. Para aquellos tiempos, sustancias inertes, extravagantes y repulsivas tuvieron carta de presentación, pues fueron apoyadas por eminentes médicos en muchas ocasiones. Hubo una época en que por ejemplo estuvieron de moda todos los tejidos y todos los humores del cuerpo humano. Conclusiones precoces e influencias de la moda hicieron reinar por años a numerosas sustancias, nacidas en medio de la esperanza para luego desaparecer abruptamente, situación que todavía se repite aunque con mucha menor frecuencia.

En 1649, el herborista Nicholas Culpeper incluyó una farmacopea en su “Directorio Físico”, que le atrajo la animadversión de los médicos de Londres, y luego repitió el intento en un tratado de botánica astrológica que tuvo numerosas ediciones y que se llamó “El Médico Inglés, aumentado”.

Numerosas farmacopeas empezaron a regir en los diferentes países europeos, como reglamentación oficial de la dispensa de medicamentos. Estos libros oficiales deben “contener las reglas y preceptos que deben observarse en la preparación de los medicamentos oficinales, sino también los demás principios e indicaciones propias de tales códigos para que sirva de norma y pauta obligatoria en la elaboración de los preparados galénicos o de composición no definida, y la guía en la de los químicos o de composición definida”, según reza en una ordenanza de farmacia española. En Prusia se publicó una en 1799, la de Austria en 1812, Francia en 1818, una en los Estados Unidos para 1820. En Inglaterra, el Colegio Médico propuso realizar una farmacopea oficial para el año de 1585, pero la primera edición de la Pharmacopeia Londinensis no apareció sino hasta en 1618. Mayerne, médico de los Estuardo, impulsó la inclusión en ella de algunos de los preparados minerales de Paracelso. Hubo posteriormente otras famosas publicaciones en Edimburgo y en Dublín. En 1858 una ley creó el Consejo General de Médicos, el que sacó la primera farmacopea unitaria –la British Pharmacopeia–, o lista de drogas británica que en 1864 reemplazó las otras tres mencionadas. Como las farmacopeas eran una mezcla de oro y barro, ingleses y alemanes se dedicaron a depurar las suyas, por lo que muchas drogas inútiles y preparaciones erróneas fueron borradas para siempre, saliendo de allí innumerables emplastos, extractos, esencias y tinturas (Fig. 30-2). A finales del siglo XIX, el boticario pasa a llamarse farmacéutico y en algunas partes se llamará luego droguista; en este mismo periodo, el oficio –arte y ciencia– entra a la universidad y pasa a enseñarse de manera metódica. La trastienda del farmacéutico va lentamente desapareciendo en el siglo XX, a medida que es la industria la que produce los medicamentos, haciendo uso de la economía de escala y eliminando la artesanal y poco rentable preparación de fórmulas magistrales realizadas en la botica, que prácticamente desaparecieron en la segunda mitad del siglo XX. La promoción y publicidad del medicamento influye notoriamente en las prescripciones médicas –a través de la visita médica de los representantes de los laboratorios– lo que genera ventas a nivel de farmacia. Subrepticamente también algunos vendedores ofrecen incentivos a los droguistas para que muevan su producto, sugiriéndoselos al paciente o cambiándoles la fórmula. El médico también es tentado con comisiones, regalos y otras ofertas de naturaleza económica (quizá normales para otros segmentos de la industria) pero que en el caso de los medicamentos se empiezan a reconocer como antiéticos. Igual ocurre con los jefes de compra de las instituciones. Se desarrolla entonces la ética de los negocios, la ética médica y la del farmacéutico, las

regulaciones y sanciones, las licencias de funcionamiento, la certificación del elemento humano, el lento abandono del empirismo.



Fig. 30-2. Droguista de la edad moderna.
Portada de la Revista *The pharmaceutical Historian*,
publicada por la “British Society for the history of
pharmacy” <http://www.bshp.org/>

La farmacología se desarrolló gracias a los adelantos en la fisiología y la química, que permitió aislar fármacos en estado puro y estudiar sus efectos en los animales y en los humanos. El siglo XIX fue especialmente prolífico en el descubrimiento de alcaloides y glucósidos, habiéndose convertido la farmacología en una ciencia independiente, gracias al trabajo de personas como Rudolph Buchheim y su discípulo Oswald Schmiedeberg, cuyas enseñanzas fueron llevadas a América por John Abel, quien fue profesor de medicina y terapéutica en Michigan y luego instauró la primera cátedra de farmacología en Johns Hopkins. En Inglaterra, Alexander Brown y Thomas Frazer (1841-1920) relacionaron las acciones de los fármacos con su estructura química, y muchos años más tarde de allí salió el diseño de fármacos por computador, basándose en el conocimiento de sus interacciones con las diferentes estructuras celulares y en el de la biología molecular.

En los Estados Unidos apareció en 1920 la inicial “*United States Pharmacopeia*” (USP), trabajo médico de estandarización de las drogas que logró aceptación nacional, pero que cincuenta años más tarde estuvo a punto de disolverse por falta de interés de los profesionales de la medicina. Fue un médico, farmacéuta y empresario, el doctor Edward R. Squibb, quien llevó el problema al congreso de la Asociación de Farmacéuticos, por lo que se logró formar un comité que revivió la USP, conformado por los doctores Rice, Remington y Squibb.

A pesar de muchos adelantos en la biología, fisiología y la química, las farmacopeas permanecieron con retrasos considerables, pues aún se incluían remedios curiosos y también las teriacas.

La farmacopea norteamericana de hoy día es una institución que trabaja de la mano de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y de las sociedades científicas y está asesorada por científicos que hacen que sus productos sean de la mejor calidad. Uno de los libros más consultados es el USP 25- NF 20 (por Formulario Nacional), de aparición anual y que contiene los patrones farmacéuticos oficiales de unos 3800 medicamentos, así como de los métodos de laboratorio para analizarlos y garantizar su calidad. Tiene otro volumen que describe los patrones químicos de referencia para obtener un inigualable control de calidad, con el que se pueden hacer pruebas para identificar los productos, medir su concentración, calidad y pureza tal como se especifica en el compendio oficial, el USP-NF. Esta institución publica otros libros sobre reactivos cromatográficos, un foro de farmacopeas, educación en este tema y un Diccionario que incluye nombres americanos e internacionales, categorías terapéuticas, fórmulas gráficas y moleculares, fabricantes de drogas y otros datos relevantes. Otra farmacopea que ejerce bastante influencia fuera de su país es el Codex francés, que contiene alrededor de 1250 productos, y que al igual que otras farmacopeas modernas ha venido simplificando las formulas originales usualmente muy complejas, reteniendo los ingredientes más eficaces, mientras que los principios activos han venido reemplazando los medicamentos crudos de donde ellos se derivan. Este el caso de los alcaloides y de los glucósidos, y por supuesto el de las nuevas drogas sintéticas y semisintéticas, muchas de las cuales son ahora diseñadas por computador. Uno de los problemas que afrontan las farmacopeas oficiales es su permanente actualización, que puede tardar varios años. Este problema ha sido subsanado por otros libros particulares más ágiles y muy populares en el que se registran todos los nuevos remedios, sus indicaciones y dosis, o se comparan las varias concentraciones de los mismos preparados en las diferentes farmacopeas; tal es el caso del Acompañante de la Farmacopea Squire o de la Farmacopea Extra Martindale, que sacan ediciones actualizadas en intervalos frecuentes.

Los entes regulatorios de cada país, que otorgan o niegan el registro sanitario de un producto, generalmente lo aceptan de una vez si el producto se encuentra ya incluido en alguna de las farmacopeas más consultadas, particularmente la USP. Allí en Norteamérica, cuando se lanza un producto genérico que no es de marca, generalmente se le pone el nombre genérico seguido de las siglas USP. Actualmente la mayoría de las naciones europeas tienen sus propias farmacopeas, así como también India y Japón, y en América Latina, Méjico, Chile y Venezuela. En Colombia existen unos documentos como las Normas Farmacológicas, que han sido enriquecidas con el correr de los años por el asiduo trabajo de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos; también hay un listado de medicamentos esenciales, ese sí muy retrasado en cuanto a la inclusión de productos nuevos. Resulta que los sistemas de salud operantes hoy en buena parte del planeta, dan medicamentos a sus afiliados si estos se encuentran en estos listados, por lo que se tiende a frenar la inclusión de nuevos productos. El problema es que algún día será necesario abrir la compuerta, lo cual generará muchas presiones y dificultades por los diferentes criterios. En los países donde existe el mecanismo de la “tutela”, este se ha convertido en medio más expedito para conseguir que se suministren los costosos pero eficaces productos de alta tecnología, que terminan haciendo parte de las que se han llamado “enfermedades catastróficas”.

Vale la pena anotar que de las farmacopeas se desprendieron los diccionarios médicos llamados Vademécum, que aunque tienen connotaciones comerciales resultan invaluable

para el médico practicante, ya que tiene los listados de productos según marcas, nombre genérico, categorías farmacéuticas, indicaciones, productos según laboratorios, e información completa para recetar, según lo aprobado por los entes regulatorios de los ministerios de salud. La empresa Thomson Medical Economics publica el *Physician Desk Reference* (PDR), y en América latina el PLM, de extraordinaria utilidad y que fue adquirido hace unos años por *Medical Economics*. Precisamente PLM acaba de presentar – en conmemoración de los 60 años de publicación, y en homenaje al doctor Emilio Rosenstein- un hermoso estuche que trae una reproducción del PLM de 1944 y un CD del PDR de 2002. Hay otros vademécum como el de Medicentro, existió el Intercòn, hay numerosas páginas web donde se puede consultar todo lo referente a un producto dado, a más de que información muy completa se puede obtener de la página www.fda.gov .

Sección Quinta

CIENCIA E INDUSTRIA EN EL SIGLO XX

La diabetes es una enfermedad conocida desde la antigüedad. En el papiro de Ebers se mencionaban los síndromes poliúricos. Un contemporáneo de Cristo, Celso, describe una enfermedad consistente en poliuria indolora con emaciación. Areteo de Capadocia dio nombre a la diabetes (“pasar a través de un sifón”); esta enfermedad se describe como una licuefacción de la carne y los huesos en la orina. Galeno introdujo el concepto de que estos pacientes tenían un problema de debilidad renal y de que los líquidos se eliminaban sin cambio alguno, concepción errada que persistió por catorce siglos.

Los chinos hablaban de sed extrema, forunculosis y orina tan dulce que atraía a los perros. Para los indios era la “madhummeda”, o enfermedad de la orina de miel: Susruta (siglo V a.c.) escribió que había dos tipos de pacientes con orina dulce, aquellos que tienen una tendencia congénita y aquellos en los que la enfermedad se ha adquirido debido a un modo anormal de vida.

Avicena describió la gangrena y la impotencia en los diabéticos y Paracelso evaporó la orina de una diabético, encontrando cristales que creyó eran de sal. Pero en 1674 Thomas Willis probó estas orinas y resultó que eran “maravillosamente dulces, como embebidas con miel o azúcar”, Dobson descubrió que sin duda había azúcar, Cullen acuñó el término “mellitus” para distinguirla de la diabetes insípida y Chevreul identificó la glucosa como el azúcar de dicha orina; esta luego se mediría con los métodos de Trommer, Fehling, Benedict y las modernas tiras reactivas para glicosuria o para glicemia.

John Rollo, del siglo XVII, fue el precursor de las dietas hipocalóricas y cetogénicas de Allen. Otros creyentes del valor del tratamiento dietético fueron Bouchardat, Cantani y Naunyn, del siglo XIX. Recomendaba el primero a sus pacientes “comer lo menos posible” y convencido del poder glucorregulador del ejercicio, también les decía “gánense el pan con el sudor de su frente”; introdujo el término acidosis y correlacionó glicosuria con hiperglicemia. Cantani, quien que con alguna frecuencia encontró atrofia y degeneración grasosa del páncreas en los estudios histológicos de unos mil casos de diabetes, consideraba que sólo se podía comer hasta el límite de la aparición de glicosuria, llegando al extremo de encerrar con llave a sus pacientes con el fin de reforzar su terapia dietética. Claude Bernard (1813-1878) fue el primer gran endocrinólogo –así Bayliss y Starling hubieran descubierto la primera hormona en 1905, la secretina- pues planteó la importancia del equilibrio de las sustancias humorales en la sangre u homeostasis del medio interno. Utilizando la experimentación, estableció la función glucoprodutora del hígado en los perros alimentados con azúcares o proteínas y aisló el glicógeno hepático, sintetizado allí (el hígado tendría funciones exocrinas – la bilis-, o endocrinas – producción de glucosa-, siendo la hipersecreción de esta última la responsable de la hiperglicemia diabética). También observó hiperglicemia después de la punción del cuarto ventrículo.

La diabetes experimental de Minkowski (quien demostró que en la acidosis se caían los niveles de bicarbonato), tuvo sus antecedentes en las pancreatectomias en animales

(Brunner, 1682), quien observó polidipsia y poliuria pero no las correlacionó con diabetes. El objeto de estas pancreatomecías era el de estudiar algunos aspectos fisiológicos de los fermentos digestivos de la glándula.

El primer perro, anteriormente aseado, terminó orinándose por todo el laboratorio; Minkowski, afortunadamente experto en carbohidratos, pipeteó la orina y demostró la presencia de sustancias reductoras: exactamente 12% de glucosa, de acuerdo a una prueba de Trommer. Comprobó luego una diabetes persistente al pancreatomecizar otros animales; pero fracasó en sus intentos de curarla, administrando la víscera fresca como alimento o en inyecciones subcutáneas (organoterapia). Unos años más tarde, Banting lo llamaría el “abuelo de la insulina”.

En 1869, Paul Langerhans (1847-1888) estudió la histología del páncreas, considerado hasta entonces una glándula salival del abdomen por su función exocrina, aunque el nombre de páncreas (totalmente carne) se lo dieron los griegos, quienes lo consideraban un soporte de los órganos vecinos.

Las plantas que tienen propiedades hipoglicemiantes fueron, e incluso en algunas regiones siguen siendo, extensamente utilizadas para el manejo de la diabetes tipo 2. Para mencionar sólo unas pocas hierbas, la Karela de la China, el fríjol de racimo indio, la alholva, la variedad de agrifolio usada por aborígenes suramericanos, pasando por el ajo y la cebolla, que fueron usados en Europa por largo tiempo; la Galega officinalis ha sido más nombrada, pues aunque se le ha dado en la historia diversos usos, se pudo aislar de ella un alcaloide con efectos hipoglicemiantes, la galegina; por esta razón fue estudiada por diversos grupos franceses y alemanes. Actualmente la investigación sobre plantas antidiabéticas viene siendo estimulada por la Organización Mundial de la Salud.

En pleno comienzo del siglo XX, Opie y Sobolev, afirmaron cada uno en forma independiente, que los islotes pancreáticos eran necesarios para el control metabólico de los carbohidratos, y que la patología de estas células era la responsable de la diabetes. Allí debía haber una hormona, que Meyer llamó insulina en 1909, como una secreción interna posible. Varios autores creían que en la salud de los islotes radicaba el misterio de la génesis de la diabetes, pero no habían podido extraer su esquiua secreción interna. Zuelzer, un internista alemán, había preparado un extracto pancreático que había administrado a perros diabéticos – e incluso a algunos pacientes-, con algunos efectos hipoglicemiantes, pero había resultado tóxico. El rumano Paulesco había obtenido observaciones parecidas pero no había podido continuar sus experimentos; el francés Gley había hecho lo mismo a principios del siglo, pero nunca publicó sus resultados. El problema tal vez estaba en la secreción externa del páncreas, en sus enzimas que quizás neutralizaban la sustancia endocrina y hacían tóxico el preparado.

Aquí es donde aparece en escena el médico canadiense Frederick Banting (1891-1941), descubridor de la insulina. Con el grado de Capitán había sido herido en la Guerra; había hecho una residencia de cirugía con énfasis en ortopedia en el Hospital para Niños Enfermos de Toronto; tenía consultorio y un cargo de tiempo parcial en la universidad de Londres, en Ontario).



Fig.31-1. Banting y Best, con el perro Marjorie, uno de los animales que participaron en los experimentos de Toronto. www.nlm.nih.gov/

El domingo 30 de octubre de 1920, Banting había gastado varias horas preparando una charla para los estudiantes de fisiología sobre metabolismo de los carbohidratos, un tema que ni dominaba ni le interesaba particularmente; nunca había tratado un diabético. Casualmente tomó el último número de la revista *Surgery, Gynecology & Obstetrics* y leyó un artículo de Moses Barron sobre un caso de litiasis pancreática en el que a la autopsia se le había encontrado una atrofia de los acinis con persistencia sin embargo de las células de los islotes, algo parecido a lo que se observaba al bloquear por ligaduras un conducto pancreático. Como esa noche no podía conciliar el sueño, se levantó en la madrugada y escribió: “Diabetes. Ligar el conducto pancreático del perro. Mantener los perros vivos hasta que se degeneren sus acinis, quedando los islotes. Tratar de aislar la secreción interna de estos para aliviar la glicosuria”.

El oscuro médico de pueblo no tenía por supuesto recursos ni preparación en el campo, era inseguro, tímido, suspicaz, no era buen conferencista ni escritor. Así que acudió al profesor J.J.R. McLeod (1876-1935), fisiólogo de la Universidad de Toronto, quien tenía todo lo que a él le faltaba; su único bagaje era su idea simplista, con errores de base, pero una obsesión desde aquel momento, más su entrenamiento quirúrgico.

Convencer a McLeod no fue fácil; tomó más de una entrevista. En el verano de 1921, J.J.R. le prestó con displicencia su laboratorio, también algunos perros, le asignó al estudiante Charley Best (1899-1990) para que le ayudara, y se marchó de vacaciones a Escocia. No era mucho, pero así se gestó el descubrimiento de la insulina, la hormona que salvaría la vida de millones de diabéticos de todo el mundo, hecho que partiría en dos la historia de la enfermedad.

Aquel verano fue de mucho calor, trabajo, frustraciones, alegrías y dificultades económicas para Banting y Best. Lograron hacer un extracto del páncreas que se atrofió al ligársele el conducto de Wirsung; tajadas de él fueron colocadas en solución de Ringer, enfriadas y maceradas en mortero y luego filtradas.

Una hora después de inyectada la solución a un Terrier hecho diabético, la glicemia (radio dextrosa a nitrógeno), descendió de 0.20 a 0.11 para volver a subir después de pasar azúcar por una sonda nasogástrica, aunque ni la hiperglicemia ni la glicosuria fueron tan marcadas como sucedió con un perro en que, sin darle el extracto, se había hecho previamente esto (Fig.31-1).

Muchos fueron los perros tratados y no a todos les fue bien, al menos permanentemente. Prepararon un extracto de páncreas hecho exhausto de su secreción externa post-secretina, el que funcionó maravillosamente. Un perro Collie, moribundo de acidosis, y con un absceso en una pata, se recobró con la inyección, movía la cola para saludar a los humanos, y saltó desde la mesa sin caerse. ¡Gracias a la insulina!

Otro extracto usado fue el de páncreas fetal de ternera, rico en islotes. Uno de los experimentos más conocidos de Banting y Best fue el de la longevidad: el perro Marjorie fue mantenido vivo por semanas, basándose en insulina. J.B. Collip, un químico (quien trabajara posteriormente en la extracción de ACTH y parathormona) purificó el extracto de páncreas que contenía insulina, el que se empezó a administrar a humanos, el primero de ellos Leonard Thompson. Muchos de aquellos pacientes pioneros sobrevivieron bastantes años gracias a la maravillosa droga; recordemos a Elizabeth Hughes, hija de un secretario de estado norteamericano, quien incluso se casó, llevó una vida normal y mantuvo en secreto su diabetes.

La participación de McLeod en el descubrimiento de la insulina fue menos concreta; pero al fin y al cabo era el jefe del laboratorio y el conocido profesor experto en carbohidratos; dio algunos consejos útiles e hizo importantes aportes al introducir a Collip en el equipo y presentar la insulina en sociedad. Se debe a la casa Lilly la producción industrial de la hormona al aconsejar la adición del tricresol (un preservativo), pues al ponerlo en la solución con un determinado pH, se producía un precipitado con mucha concentración del péptido hipoglicemiante.

Banting y McLeod ganaron el Nóbel de Medicina en 1923, iniciándose así la era post-insulina. El gran clínico americano E.P.Joslin se dio cuenta sin embargo de que solucionar el problema diabético no era así de simple; claro que antes de Banting dos de cada tres diabéticos con cetoacidosis morían y para evitarlo acudían a las dietas emancipantes de Allen; y que con la insulina, la mortalidad por esta complicación aguda se redujo a su mínima expresión. Al prolongarse la vida del diabético, pasaron entonces las complicaciones crónicas a constituirse en el real problema.

Estas ya venían siendo estudiadas desde antes. Jaeger observó un lustro después de inventado el oftalmoscopio, lesiones de retinopatía en un diabético albuminúrico. Un poco después Nettleship encontró aneurismas en preparaciones histológicas retinianas y descubrió la retinopatía proliferativa. En cuanto a las complicaciones renales, ya Dupuytren

en 1806 había considerado la albuminuria como signo inequívoco de agravamiento de la enfermedad. Marchal de Calvi describió la neuropatía diabética y Pavy, discípulo de Bernard, informó los trastornos de la sudoración e hizo descripciones clínicas de la hiperestesia nocturna.

El Xantoma Diabeticorum fue descrito por Addison y Gull, dos ingleses más conocidos por sus descripciones de la anemia perniciosa y la insuficiencia suprarrenal crónica para el primero, y el mixedema, para el segundo. La necrobiosis lipoídica fue informada por Oppenheim en 1929.

El fracaso de la organoterapia bucal con la insulina hizo llamar la atención **sobre** el uso de otras sustancias orales con efecto hipoglicemiante. La sintalina, derivada de la guanidina, se estudió algo antes de la insulina, pero sus efectos tóxicos hicieron que se abandonara. En la década del 40, Janbon y Loubatières observaron el efecto hipoglicemiante de algunas sulfonamidas, lo que llevó más tarde a la introducción de la carbutamida, también tóxica. La tolbutamida, una droga emparentada con las sulfas, marcó un hito en el amplio uso de los hipoglicemiantes orales. Varios secretagogos se fueron entonces desarrollando con el tiempo: **la tolazamida (1962), la glibenclamida (1969), la glipizida (1971), la glicazida (1972) y la glimepirida (1995).** En 1959 se hizo el lanzamiento de la metformina, una biguanida que actualmente se usa ampliamente para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina; la Asociación Americana de Diabetes la considera de primera elección, incluso en la personas predispuestas a esta enfermedad, como los que presentan intolerancia a la glucosa. En los Estados Unidos se vendió por mucho tiempo la fenformina, que fue retirada por el peligro del desarrollo de acidosis láctica. En 1982 se introduce la insulina humana obtenida por ingeniería genética (ADN recombinante). Le siguieron la insulina glargina –con veinticuatro horas de acción- la lispro (1995) y la insulina aspart, de acción ultracorta. Hoy en día es muy usado –particularmente en diabéticos tipo 1- el esquema que asocia una dosis de insulina basal tipo glargina (usualmente en la noche), con tres inyecciones preprandiales de una insulina rápida, que se administra según los resultados de una glucometría previa. En 1988 se comercializa la acarbosa, un inhibidor competitivo de la alfa-glucosidasa, como fármaco coadyuvante en el tratamiento de la diabetes. En 1998 aparece una nueva clase de agentes antidiabéticos, las tiazolidinedionas, que actúan para reducir la resistencia a la insulina. La troglitazona, la primera de ellas, debió retirarse por problemas de toxicidad hepática. Le siguieron la pioglitazona (1999) y la rosiglitazona (1999). Esta última ha sido bastante cuestionada últimamente porque causa edema y aumento de peso, aumenta los riesgos cardiovasculares y de osteoporosis de la cadera. En 1998 aparece el beclapermin gel, el primer compuesto biológico en el que se comprobó un aumento de la incidencia de curación completa en pacientes diabéticos con ulceraciones en los pies. También apareció el orlistat, un inhibidor de la lipasa, para el tratamiento de la obesidad. Las metaglinidas –hipoglicemiantes orales diseñados exclusivamente para controlar la hiperglicemia post-prandial- no han tenido mucho éxito, pues requieren múltiples dosis. Entre ellas están la repaglinida y la nateglinida (1999). En 2007 se han introducido medicamentos como la sitagliptina – un inhibidor de la proteasa que hidroliza la incretina insulínica GLP-1- y están por salir otros antidiabéticos para uso subcutáneo o para combatir la obesidad.

El efecto diabetogénico de las hormonas contra-reguladoras de la insulina fue observado entre otros por Houssay, quien notó la mejoría del perro diabético pancreatectomizado al realizar hipofisectomías, disminuyéndose de esta forma sus requerimientos de insulina. Burger y Kramer observaron una acción glicogénolítica directa sobre el hígado de un preparado impuro de la insulina, efectos que fueron en realidad de la hormona glucagón.

El estudio de la insulina no terminó con las investigaciones iniciales de Toronto. En la década de los treinta, Abel, y luego Scott, lograron cristalizar la hormona y hacer preparaciones puras de la misma. Para esta época Hagedorn, asociado al Nóbel Khrogh, interesado también en la insulina, descubrió que la adición de protamina prolongaba la duración de la acción hormonal. Levine planteó la acción insulínica en el ámbito de membrana celular y Yalow y Berson lograron medir la insulina plasmática por su método de radioinmunoanálisis y por este método observaron que los diabéticos obesos tipo 2, lejos de tener insuficiencia de insulina, tenían niveles excesivos de esta; lo que llevó a plantear la hipótesis de que en este grupo de pacientes lo que existe, al menos en sus inicios, es una resistencia secundaria a la acción de la hormona. Como en los actuales tiempos sabemos que en la diabetes 2 esta resistencia es quizá tan importante como el déficit relativo en la secreción, la investigación de medicamentos que actuara sobre esta disminución de la sensibilidad insulínica dio lugar a la aparición de las tiazolidinedionas, como la roglitazona o la pioglitazona. En cuanto a las guanidinas, estas siempre estuvieron en el portafolio investigativo pero generalmente se desecharon por tóxicas. En 1922, Werner y Bell, dos químicos irlandeses, sintetizaron la dimetil-biguanida; posteriormente se estudiaría la metformina, hoy en uso, por Sterne y Azerad, entre otros. La combinación de dos o hasta tres fármacos orales es común hoy día cuando la monoterapia empieza a fallar, o también su combinación con insulina de larga acción antes de acostarse para controlar la hiperglicemia nocturna. Un alto porcentaje de los diabéticos 2 termina, después de varios años de enfermedad, por ser insulino-requeriente, ante la falla definitiva de la célula beta. Nuevas insulinas han venido apareciendo, como las pre-mezcladas tipo 70/30, o la lispro de acción muy rápida, la glargina de acción más larga que la NPH, más la insulina inhalada que actualmente se halla en la etapa de estudios clínicos. También se han venido desarrollando una serie de esferos que facilitan la aplicación de la droga y numerosos aparatos para autocontrol, denominados glucómetros.

La primera aplicación de insulina en Colombia la practicó en Cartagena Jorge Cavelier y en 1957, Mario Sánchez Medina –con la colaboración irrestricta de sus padres- fundó la Asociación Colombiana de Diabetes.

Los esposos Cori estudiaron la absorción y metabolismo de los azúcares, Sanger dilucidó la estructura proteica de la hormona y Steiner descubrió el precursor pro insulina. Varios de estos investigadores (Banting, Houssay, Cori, Sanger, Yalow y otros) lograron ser premiados por la Academia Nóbel por sus estudios en este campo. En cuanto a la clasificación moderna de los tipos de diabetes, esta ha venido siendo usada desde los años ochenta, de acuerdo a recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. La diabetes tipo 2 es hoy una preocupación mundial de salud pública, pues si bien su incidencia global está en alrededor del 6%, a medida que la humanidad se vuelve más longeva, la incidencia ya llega al 20% en el extremo mayor de los grupos etáreos.

Los edulcorantes sintéticos hacen también parte del tratamiento de la diabetes y de la obesidad. Se ha utilizado la sacarina, el ciclamato y últimamente sustancias orgánicas como la fructosa, la estevia y el aspartame. El descubrimiento de este último se debe a Jim Schlatter, investigador de la firma farmacéutica G.D. Searle. El estudiaba posibles curas para la úlcera para lo que combinó dos aminoácidos de sabor amargo. Mientras tenía empolvado sus dedos, al ir a voltear la página de un libro humedeció sus dedos con saliva y sintió un sabor dulcísimo en su boca. De inmediato se dio cuenta de que había encontrado algo importante, ya que el Aspartame es de naturaleza proteica y no tiene el poder calórico de los carbohidratos. Fue sin embargo necesario estudiar el producto por diecisiete años más para poder conseguir la aprobación de la FDA como un edulcorante prácticamente sin calorías. Hoy día, millones de personas en el mundo reciben el aspartame (Nutra Sweet), en gaseosas, jugos, medicamentos, helados y otros líquidos de naturaleza dietética

Tabla.- Premios Nóbel del metabolismo y de las hormonas.

- 1922. A.V. Hill (Reino Unido) y O. Meyerhof (Alemania): Metabolismo muscular.**
- 1923. F.G. Banting (Canadá) y J.J.R. McLeod (Reino Unido): Descubrimiento de la insulina.**
- 1947. C.F. Cori, G.T. Cori (Estados Unidos) y B. Houssay (Argentina): Fisiología del metabolismo hidrocarbonado.**
- 1950. P.S. Hench, E.C. Kendall (Estados Unidos) y T. Reichstein (Suiza): Corticoides.**
- 1953. F.A. Lipman (Estados Unidos) y H. A. Krebs (Reino Unido): Respiración celular.**
- 1955. V. Du Vigneaud (Premio en Química, Estados Unidos): Síntesis de la ocitocina, primera hormona polipeptídica sintetizada.**
- 1958. F. Sanger (Química, Inglaterra): Estructura de proteínas como la insulina.**
- 1964. K. E. Bloch (Estados Unidos) y F. Lynen (Alemania): Síntesis del colesterol.**
- 1966. C. B. Huggins (Estados Unidos): Tratamiento hormonal del cáncer de próstata.**
- 1970. L. F. Leloir (Argentina): Nucleótidos azucarados y su papel en la biosíntesis de los carbohidratos.**
- 1971. E. W. Sutherland (Estados Unidos): Formación del AMP cíclico o "segundo mensajero".**
- 1977. A. Schally, R.S. Yalow (Estados Unidos), R. Guillemin (Francia): Hormonas hipotalámicas, radioinmunoanálisis.**
- 1985. M.S. Brown y J.L. Goldstein (Estados Unidos): Metabolismo del colesterol y de las lipoproteínas. En estos estudios se basó la síntesis de los modernos inhibidores de la HMG-CoA-Reductasa, para el tratamiento de las hiperlipidemias.**
- 1986. S.Cohen (Estados Unidos) y R.L. Montalcini (Italia): Factores de crecimiento.**
- 1997. P.D. Boyer, J. E. Walker (Estados Unidos): Síntesis enzimática del ATP.**

LOS FACTORES ALIMENTICIOS

La dieta contiene más de cuarenta nutrientes, que suministran calorías, vitaminas y minerales y aminoácidos. El gran volumen es dado por los hidratos de carbono, el mayor aporte calórico por las grasas y el efecto más nutritivo por las proteínas, de donde salen los aminoácidos esenciales y los no esenciales. Los minerales –incluidos los oligoelementos- y las vitaminas, tanto hidro como liposolubles, hacen parte de una alimentación balanceada. Los aminoácidos esenciales y las vitaminas no pueden sintetizarse en el organismo y requieren su ingestión por medio de la nutrición. Muchas de las enfermedades por deficiencias vitamínicas habían sido descritas desde hace varios siglos, pero no se conocía su causa. Entre estas patologías estaban la ceguera crepuscular, una forma de polineuritis conocida como beriberi, la piel áspera o pelagra, el escorbuto y el raquitismo. Se creía que factores de la dieta tenían que ver con estos cuadros, pero para probar su origen era necesario que en el animal de experimentación se causara la enfermedad cuando en la dieta se eliminaba el factor dietético que se creía responsable, y que la administración de dicha sustancia deficiente curara la patología que se investigaba.

El raquitismo es tal vez la enfermedad por deficiencia vitamínica más antigua que se conoce. En las momias egipcias se observan enanos acondroplásicos y posiblemente raquíuticos, pero es Sorano (78-117) quien primero se refiere a esta patología, cuando afirma que el aprendizaje (de caminar) no debe empezarse demasiado pronto, pues los huesos (del niño) pueden torcerse, ya que todavía no son firmes. Uno de los grandes clínicos del siglo XVII, Francis Glisson (el de la cápsula hepática), hizo una muy completa descripción del raquitismo infantil en un libro sobre el tema donde dice que los pequeños pacientes no mueven las articulaciones y tienden más bien a estarse quietos. Le llamó la atención el tórax del raquíutico, al que comparó con la quilla de un barco volteado (el centro sale en punta y los costados están deprimidos). Los niños de zonas urbanas y clima templado frecuentemente desarrollaban el raquitismo, por lo que se atribuía esta enfermedad a la falta de sol, mientras otros creían que era por deficiencia de un factor de la dieta. Hasta 1919 se observó por parte de Mellamby y colaboradores que tanto la administración de aceite de hígado de bacalao como la exposición al sol curaban el raquitismo y cuatro años más tarde Hess encontró que si se irradiaba la ración alimenticia o el animal mismo se podía curar ese raquitismo; luego se dilucidó la estructura de las sustancias liposolubles, colecalciferol y calciferol. Elmer McCollum encontró que el “factor antirraquíutico” del aceite de bacalao no era vitamina A –como había sugerido Mellamby- sino la vitamina D.

Por aquella época ya era muy conocida la “Emulsión de Scott” (Fig. 32-1). El aceite de hígado de bacalao –casi siempre proveniente de Noruega- es uno de los aceites de pescado que desde el siglo dieciocho se ha venido usando popularmente como digestivo y como

estimulante del apetito, también en las enfermedades asociadas con desnutrición y en la artritis. Una firma neoyorquina de químicos farmacéuticos –*Scott & Bowne*- empezó a comercializarla en los Estados Unidos bajo el nombre de Emulsión de Scott, presentando en su empaque el dibujo de un hombre –vestido de pescador o marino noruego - que carga en sus espaldas un enorme bacalao, pero que en el curso del siglo XX se destacó por sus variados y hermosos anuncios publicitarios. Phillip Hall –financista que les había comprado la compañía Beecham a los herederos del fundador- adquirió la licencia, por lo que desde entonces la Emulsión de Scott ha pertenecido a esa empresa y a las que han resultado de sucesivas fusiones, llegando a la actual Glaxo-SmithKline del Reino Unido. Con el descubrimiento de las vitaminas, a principios del siglo XX se empezó a destacar su alto contenido natural de vitaminas A y D.



Fig. 32-1. Anuncio publicitario. Según la Revista de la Biblioteca Nacional de Cuba (1909)...este producto -de venta en la droguería Sarrá- ya tiene un lugar permanente en el botiquín de los habaneros, especialmente de aquéllos que sufren de repentinos desmayos, o de fatiga, o de náusea solar (*esa que ocasiona el brillante astro del trópico*). Es el alimento más sano, más puro y más concentrado que la ciencia conoce para nutrir y fortalecer a las **Criaturas Delicadas**, a los **Débiles**, a los **Tuberculosos**, a los **Ancianos**, a los **Convalecientes** de largas enfermedades (*como el nacionalismo*) y, en general, a toda persona que está **escasa de sangre**, de carnes y de fuerzas (*y que, en consecuencia, se haya negado a abrazar la causa del vampirismo*). La única emulsión que recetan todos los médicos del mundo. *Scott & Bowne, Químicos, Nueva York.*

El grupo de Héctor de Luca esclareció el metabolismo de estas sustancias en el organismo, bien por vía de la irradiación solar de la piel y activación de una pro-vitamina D o por absorción intestinal de calciferoles, hidroxilándose estos precursores en el hígado y luego en el riñón para dar lugar al calcitriol, hormonal final metabólicamente activa.

El escorbuto – que se conocía desde la edad media – fue curado por Lind en 1747 por medio de frutas cítricas (Fig.32-2). Anteriormente John Woodall (1549-1643) es asociado con el tratamiento del escorbuto con jugo de limón, pues recomienda jugos de vegetales y frutas en su libro “El compañero del cirujano”, y un poco después John Huxham recomienda la sidra y un régimen vegetal para la prevención del escorbuto. Pero fue James Lind (1716-1794) -un cirujano de Edimburgo del siglo XVIII- quien logró que esta insuficiencia de vitamina C desapareciera casi por completo. Un azote de la Marina Real, Lind encontraba entre 300 a 400 casos en las salas del Hospital Haslar, donde prestó sus servicios durante veinticinco años. Descritos como pacientes con los miembros pálidos e hinchados y la boca sangrante, setenta y cinco por ciento de la tripulación de Lord Anson murió por esta enfermedad en un viaje que realizó alrededor del mundo. Las condiciones sanitarias de la Marina eran deplorables, la dieta incluía alimentos podridos, rancios o

mohosos, agua de mala calidad, pero sin las verduras y frutas frescas que había en tierra firme, que evitaban el escorbuto. El cirujano escocés empezó entonces a recomendar el jugo de limón para preservar la salud de estos marineros y en 1753 escribió su “Tratado sobre el Escorbuto”. Otro escocés, Gilbert Blane fue el que impuso el régimen alimenticio de Lind y esta patología empezó a desaparecer casi por arte de magia; hasta esa época esta patología nutricional era un de los cuatro grandes males que afectaba a los hombres de mar, con una prevalencia del siete por ciento y una mortalidad promedio de uno de cada siete pacientes afectados. Trotter, colega y paisano de los dos anteriores, continuó la lucha contra esta y otras patologías causadas por falta de higiene, y le pareció mejor el ácido cítrico cristalizado (en vez del jugo de limón), logrando extender esta medida profiláctica a la marina mercante. Fue tan frecuente el escorbuto entre los marinos, que hasta el célebre almirante inglés Lord Nelson lo padeció alguna vez.



Fig. 32-2. Los marinos del barco francés “El Oriflama” fueron víctimas del escorbuto, una deficiencia de la vitamina C

<http://www.oriflama.org/history.htm>



Fig. 32-3. Christiaan Eijkman, Premio Nóbel por sus estudios sobre el Beri-Beri, una deficiencia de la vitamina B1 o tiamina, parte del complejo B.

<http://www.historiadelamedicina.org>

En 1907 se mostró que los cobayos desarrollaban la deficiencia alimenticia si se les sometía a una dieta basándose en avena y salvado, lo que sirvió de modelo para estudiar las fracciones de frutas cítricas que tenían actividad antiescorbútica, identificándose el ácido ascórbico o vitamina C sólo hasta en 1932 por Thadeus Reichstein. Un poco después, Hawort describió la relación entre carbohidratos y ácido ascórbico. Linus Pauling, un Nóbel de Química en 1954, que ganó por su descubrimiento sobre la naturaleza de los puentes químicos, fue más conocido en los últimos lustros de su vida por ser un entusiasta extraordinario de las megadosis de vitamina C como antioxidante y anticancerígeno.

El beriberi era desde tiempos antiguos conocido en regiones donde la alimentación se hacía basándose en arroz pulido o refinado. En el siglo XVII vivió un anatomista holandés (Nicholas Tulp, 1593-1679) que pasó a la posteridad por ser el personaje central del famoso cuadro “Lecciones de anatomía” del pintor Rembrandt y porque fue el primero en describir el beriberi, una enfermedad de las Indias Orientales; esta enfermedad cursa con falla cardíaca y edemas (tipo húmedo) y una neuropatía (tipo seco), síndrome clínico que sería descrito dos siglos después como muy común en las tropas que viajaban al extranjero por el cirujano militar inglés George Ballingall (1780-1855). Otro marino, el almirante japonés Takaki redujo en sus hombres la frecuencia de aparición del beriberi al añadir a la dieta tradicional de arroz descascarado pescado, carne, centeno y verduras.

Al finalizar el siglo XIX Christiaan Eijkman (Fig.32-3), un holandés estudioso del beriberi durante la expedición a la isla de Java, curó la polineuritis de las aves alimentadas con el arroz refinado -cuadro similar al beriberi humano- al agregar cáscaras de arroz o extractos de las mismas a su dieta; pensó Eijkman (quien recibiría en 1929 el Nóbel en asocio con el británico Frederick Hopkins por el descubrimiento de las vitaminas), que la enfermedad se debería a una toxina, pero fue Gerrit Grijn, su sucesor en el Instituto de patología de Yakarta el que encontró que se debía a una deficiencia alimenticia. En 1911 el investigador Casimiro Funk encontró que dicho extracto tenía una “amina” anti-beriberi que era vital, por lo que acuñó el término de “vitamina”, al tiempo que advertía que otras enfermedades además del beriberi, la pelagra, el escorbuto, tal vez el raquitismo, se debían a deficiencias en la dieta, aunque después se encontrara que muchos de estos factores nutricionales no era aminos. Posteriormente el “Factor B hidrosoluble” (tiamina o aneurina, que se encuentra en la levadura de la cerveza, la cáscara del arroz y el hígado de vacas y cerdos) se consideró como el factor anti-beriberi de Funk, y el “Factor A liposoluble” fue encontrado en 1915 por McCollum y Davis en grasas dietéticas, el que era necesario para el crecimiento de las ratas. Las vitaminas de las grasas no eran una sola sino al menos dos, una que prevenía el raquitismo (la vitamina D) y otra que inducía el crecimiento de estos roedores (vitamina A). Otro factor hidrosoluble causante de la dermatitis de las ratas deficientes en vitamina B2 es la piridoxina o vitamina B6, descubierta en 1936 por Szent-Giörgy. Actualmente el déficit de tiamina se ve en los alcohólicos, que pueden padecer una grave encefalopatía llamada “Síndrome de Wernicke-Korsakoff”; también se ve en los enfermos en diálisis peritoneal crónica o en los que tienen hábitos alimenticios excéntricos. A menudo en estas personas se encuentra también un déficit de riboflavina, con glositis, estomatitis y dermatitis.

La ceguera nocturna o “crepuscular” y la xeroftalmia humana se consideraron enfermedades por deficiencia de algún factor dietético, pero sólo hasta el siglo pasado se comprobó su relación con la vitamina A. En Egipto se habló 15 siglos A.C. de la primera enfermedad, e Hipócrates recomendó comer hígado de vacas para su tratamiento. La oftalmia como manifestación de desnutrición se observó en esclavos brasileños y en los ortodoxos rusos que ayunaban para Pascua, que presentaban la ceguera en forma endémica. La queratomalacia es un problema en los hijos lactantes de madres que ayunan y la sequedad y engrosamiento de la conjuntiva, característica de la xeroftalmia, se ha observado en pacientes sometidos a dietas donde el tocino es la única fuente de grasas. No obstante que en 1913, los grupos de McCollum y de Osborne descubrieron en forma separada la vitamina A, al finalizar el siglo este Retinol y sus precursores los beta-carotenos, han adquirido un papel muy importante en el tratamiento de ciertas entidades

dermatológicas, ya que su deficiencia juega un papel en la producción de piel seca e hiperqueratósica. También se ha investigado su función en el mejoramiento de las defensas, y aunque se habló de un rol antitumoral, esto quedó desvirtuado en fumadores, que presentaron mayor incidencia de carcinoma broncogénico al ingerir megadosis de betacarotenos.

Italia y Norte América eran dos regiones donde la dieta contenía mucho maíz y en donde por siglos se conoció una clase de dermatitis conocida como “pelle agra”. Esta enfermedad llamada de las “tres D” (diarrea, dermatitis, demencia) se asociaba con emaciación y a menudo con otra d (defunción). Hoy se ve en la deficiencia de triptófano (síndrome de Hartnup) y en el síndrome carcinoide, donde la histamina y la serotonina están involucradas. Funk, el de las vitaminas, la relacionó con una deficiencia dietética, la misma que causaba la “lengua negra” de los perros, enfermedades que produjo experimentalmente Goldberger en los Estados Unidos y que curó con alteraciones apropiadas de la dieta como adicionar extractos de hígado, que tenía como sustancia activa la nicotinamida, una amida del ácido nicotínico que Warburg aisló de una coenzima de glóbulos rojos de caballo en 1935. Los mismos investigadores encontraron que el triptófano, que se convierte en ácido nicotínico, puede también curar la pelagra humana. El descubridor del triptófano y de los aminoácidos esenciales fue Hopkins, y que una rata no podía vivir si era alimentada con una leche artificial basándose en lactoglobulina, lactosa y grasas, por lo que necesitaba unos “factores accesorios”; las mismas ratas mejoraban con leche de vaca, que debía contener vitaminas (A y D).

El judío alemán Otto Warburg (1863-1970) -dos veces Nóbel- fue un investigador excepcional, aunque Hitler le impidió recibir su segunda presea en Estocolmo. Su investigación se centró en la respiración celular y describió muchas de las enzimas involucradas. Con la manometría – técnica que descubrió- estudió el consumo de oxígeno por los tejidos vivos, los citocromos (del grupo de las porfirinas) y los sistemas de reducción y oxidación. Este experto que contribuyó a la distinción del metabolismo de las células normales y de las cancerosas, cuyo consumo de oxígeno es más bajo, investigó la riboflavina y el ácido nicotínico. La primera es el grupo prostético de la enzima respiratoria “fermento amarillo” –una flavoproteína descubierta por Warburg- cuyo nombre viene del latín flavus que significa amarillo. En cuanto al ácido nicotínico, comprobó que hace parte de la coenzima NADP (Nicotina-adenina-trinucleótido) que participa en la respiración mitocondrial y los sistemas redox.

El factor de la yema de huevo o biotina y el ácido pantoténico de Williams son dos vitaminas de categoría inferior, y aunque esta última cura la poliosis del pelo de las ratas negras, su deficiencia no causa la canicie humana, aunque es extraordinariamente popular en toda clase de lociones y champús usados en las peluquerías.

Desde hace casi dos siglos se empezó a investigar sobre dos factores antianémicos, la vitamina B12 o cianocobalamina, y el ácido fólico. Como sabemos, tanto estas vitaminas como el mineral hierro, son necesarias para la formación del glóbulo rojo. La historia recoge las publicaciones de un famoso clínico: Thomas Addison (1793-1860), que al igual que Richard Bright (el de la nefritis), Thomas Hodgkin (linfoma) y William Gull (hipotiroidismo), trabajaron y enseñaron en el famoso Guy’s Hospital de Londres. Addison

fue un eminente galeno que hizo importantes contribuciones en medicina, como la descripción del xantoma diabético, la forma circunscrita de la esclerodermia, una completa descripción de la inflamación del apéndice vermiforme o apendicitis, la insuficiencia suprarrenal crónica (que lleva su nombre) y la anemia perniciosa (o Anemia de Addison-Biermer). Este clínico se dedicó entre otras labores, al estudio de casos poco comprendidos de anemia, y en 1849 un caso notable de una anemia que denominó primitiva. Seis años más tarde publicó su famosa monografía sobre “Los efectos locales y sistémicos de la enfermedad de las glándulas suprarrenales” donde describe once pacientes, haciendo la distinción entre la “anemia perniciosa” en la que no puede descubrirse una lesión orgánica (pero hay una deficiencia de la vitamina B12), y otra, en la que la anemia se asocia a una piel bronceada y a una enfermedad de las suprarrenales (anemia que generalmente se debe a una lenta producción de eritrocitos por parte de la médula ósea). Una serie de descripciones en el siglo XIX contribuyeron a delinear la clínica de la enfermedad: Combe publicó varios casos clínicos y sugirió alguna relación con el aparato digestivo, Austin Flint (el del soplo), clínico neoyorquino, la asoció con una severa atrofia de la mucosa gástrica; luego en 1872 Biermer hizo una colorida descripción de lo que llamó “anemia perniciosa progresiva”. Los verdaderos adelantos en este campo se lograron en el siglo final del segundo milenio. Whipple, Minot y Murphy lograron en 1934 el Nóbel por sus estudios sobre la anemia perniciosa. George Whipple fue un patólogo que investigó los pigmentos biliares que se derivan de la hemoglobina, y estudió la formación de esta molécula y su carencia, encontrando que para algunas formas de esta carencia, el hierro es muy importante; por medio de flebotomías, logró anemizar unos perros de experimentación, los que mejoraron con la administración de hígado. Basándose en estas investigaciones, George Minot (1885-1950) y William Murphy idearon un tratamiento para esta anemia perniciosa mortal, que consistía en darle a estos enfermos un cuarto de kilo de hígado diariamente, con resultados extraordinarios, los que se confirmaron posteriormente con la administración de sus extractos hepáticos. William Castle indicó que además del “factor extrínseco” contenido en el extracto hepático (la vitamina B12) se necesitaba un “factor intrínseco” segregado por las células parietales del estómago, de ahí que la atrofia gástrica se asociara con la anemia megaloblástica. La cobalamina fue posteriormente aislada y cristalizada, pero para conocer su estructura se necesitaron los estudios de la Nóbel en química, Dorothy Hodgkin. La brillantez técnica y la importancia médica de los trabajos de esta británica son únicas; utilizó computadores en cada paso de sus investigaciones en análisis cristalográfico, donde las posiciones e intensidades de la difracción de los rayos X daban tal cantidad de números, que sólo el paciente trabajo del grupo laureado permitió dilucidar la compleja estructura de la vitamina B 12, después de tomar 2500 fotografías de sus cristales.

El tratamiento de una anemia macrocítica de mujeres de la India con el “factor de Wills” (presente en extractos crudos de hígado pero no en fracciones purificadas) dio lugar a su aislamiento posterior de verduras de hoja, denominándose inicialmente vitamina M y ahora, ácido fólico. Tanto la cobalamina como el ácido fólico requieren convertirse en análogos estables para poder actuar como coenzimas activas en el hombre; estos análogos son el ácido pteroil-glutámico (folínico) y la cianocobalamina. El ácido fólico cobra ahora especial protagonismo, ya que se apoya su administración rutinaria a todas las mujeres en edad reproductiva, para evitar la aparición de espina bífida en el feto, una vez se produce el embarazo. Hasta hace poco sólo se recomendaba su administración en las mujeres que ya tenían diagnóstico de embarazo.

Merced a la relación que se hacía entre la deficiencia del hierro y la enfermedad verde de los adolescentes o clorosis, Sydenham lo utilizó como remedio específico en esta patología, pero las dosis resultaron insuficientes; hacia la tercera década del siglo XX aparecieron varios trabajos, en donde se dilucidaron los requerimientos de hierro, así como el metabolismo del mineral en el organismo humano.

En cuanto a la vitamina K, las investigaciones que llevaron al Premio Nóbel de 1943 involucraron a un bioquímico danés y a un fisiólogo estadounidense. En 1929 Henrik Dam (1895-1976) descubrió que los pollos alimentados con una dieta libre de grasa tenían una tendencia a desarrollar diátesis hemorrágicas, las que se corregían al agregar un factor liposoluble proveniente de las semillas del cáñamo y en general de las verduras de hoja, al que llamó vitamina K (por Koagulation Vitamin). En 1939, Edward Doisy, experto en hormonas femeninas y descubridor de la estrona, aisló la vitamina K de la alfalfa (K1) y del pescado (K2), forma metabólicamente activa en el ser humano que es producida por las bacterias intestinales; este mismo científico encontró que esta sustancia era un terpeno, una naftoquinona. Estudios posteriores (Quick, Butt) asociaron la tendencia hemorrágica de la enfermedad hepática a déficit de protrombina, al igual que la falta de sales biliares en ictericias obstructivas impedía la absorción de vitaminas liposolubles como la K, necesaria para la formación de protrombina y de otros factores de coagulación. De esta manera se pudieron obtener diferentes formas de vitamina K sintéticas que previenen las diátesis hemorrágicas observadas en prematuros, en pacientes con malabsorción o con problemas biliares. Luego se encontrarían los alfa-tocoferoles o vitamina E, inicialmente llamada “vitamina anti-esterilidad”, pues en 1922 Evans y Bishop encontraron que aunque las ratas hembras con deficiencia de este factor ovulaban y se embarazaban normalmente, en algún momento de la preñez se producía la muerte fetal. No se sabe si sea un constituyente dietético esencial pero ciertamente es una de las vitaminas más populares en cuanto a megadosis, por su papel antioxidante.

Las vitaminas y minerales se popularizaron y empezaron a ser consumidas en forma masiva, bien como suplementos dietéticos o en megadosis para diferentes indicaciones. Se observó que una ingesta excesiva de vitaminas liposolubles podía en ciertos casos producir intoxicaciones agudas o crónicas denominadas hipervitaminosis. El papel de algunas vitaminas como antioxidantes ha promovido su utilización para la prevención de la aterosclerosis, retardo del envejecimiento, enfermedades del seno, fortalecimiento del sistema inmunológico y prevención de ciertas neoplasias, aunque su papel no está del todo comprobado científicamente. Existe también la apreciación de que las vitaminas pueden ser más efectivas cuando se ingieren en los alimentos naturales que las contienen, pero es un hecho de que estos preparados constituyen un altísimo volumen de las ventas farmacéuticas.

Un sector importante en algunas casas farmacéuticas, así como en la gigante suiza Nestlé y otras como Borden, ha sido la elaboración de fórmulas infantiles. Entre estos laboratorios se destacan Wyeth, Abbott (Ross) y Mead Johnson (BMS). Las fórmulas infantiles se idearon como una respuesta a las necesidades de las madres trabajadoras o que por alguna razón no deseaban amamantar a sus niños. Estudios posteriores han demostrado de manera contundente que la leche materna es lo mejor para el bebé, y que las fórmulas son

alternativas. La industria se ha sometido a todos los controles que el Código regulador ha impuesto, y ha desarrollado otros productos para utilizar en situaciones nutricionales especiales, y también para edades más tardías y para los adultos, enfermos que necesitan nutrición especial y las personas en la edad geriátrica. Otras compañías han diseñado fórmulas de hiperalimentación parenteral para enfermos graves, quemados, con fístulas, politraumatizados y severamente desnutridos, lo que ha representado un gran avance en el manejo de estos enfermos. Otras casas como Baxter han sido importantes en el suministro de soluciones intravenosas para hidratación y reemplazo de electrolitos, o en la preparación de sueros orales para el manejo de diarreas.

***Tabla.- Premios Nóbel de las Vitaminas.-
(En Medicina y en Química).***

1928. A.O.R. Windhaus (Premio de Química, Alemania): Contribución de los esteroides y su conexión con las vitaminas.

1929. - F. G. Hopkins (Reino Unido), C.Eijkman (Holanda): Descubrimiento de las vitaminas.

1931. -O. H. Warburg (Alemania): Vitaminas y respiración celular.

1934. -G.R.Minot, W. P. Murphy y G.H.Whipple (Estados Unidos): Descubrimiento de la vitamina B12 y causalidad de la anemia perniciosa.

1937. A. Szent-Giörgi (Hungría): Vitaminas y oxidación, vitamina B6. Este año hubo también premios en Química: W.N. Hawort, carbohidratos y vitamina C. P. Karrer, vitaminas A, B12, Flavinas y carotenoides.

1938. R. Kuhn (en Química): Carotenoides y vitaminas.

1943. E.A. Doisy (Estados Unidos), H.Dam (Dinamarca): Vitamina K. En 1927, H.O. Wieland había sido galardonado en Química por su descubrimiento de los ácidos biliares, íntimamente ligados con la absorción de la vitamina K.

1955. A.H. Theorell (Suecia): Vitaminas y enzimas.

1964. - D. Hodking (Estados Unidos), Nóbel de Química: Cristalografía de la vitamina B12 (y de la penicilina).

Paul Ehrlich (1854-1915) fue un eminente investigador alemán, nacido en Prusia oriental que actualmente es territorio polaco. Fue él un médico muy bien entrenado en la clínica, pero que decidió dedicarse a la investigación, particularmente en inmunología. Asociado con Behring y luego con Koch (con quien desarrolló la primera prueba directa de la existencia de micobacterias sobre la base de la resistencia ácida de estas bacterias),

identificó antitoxinas diftéricas y las produjo para uso terapéutico. Inicialmente trabajó con el uso de colorantes en histología, y en su tesis de grado se incluía el descubrimiento de los mastocitos. Hizo contribuciones importantes en el campo de las enfermedades hematológicas y estudió la coloración vital con el azul de metileno. Durante su investigación sobre el efecto de la antitoxina diftérica, Ehrlich descubrió que los efectos venenosos de las toxinas sobre el organismo no actuaban de manera paralela con la capacidad de fijación por las antitoxinas. Así nació el primer concepto inmunológico consistente, el de la reacción complementaria de fijación o la teoría de las cadenas colaterales. Posteriormente, trabajando en el Instituto de Enfermedades Infecciosas (actualmente Instituto Koch), trabajó en la extracción del suero diftérico, en la determinación de su concentración y valencia y desarrolló una unidad de medida que tuvo reconocimiento internacional. Principalmente por estos hallazgos recibió el Nóbel de Medicina en 1908.



Fig.33-1. El medicamento antisifilítico Salvarsán. www.isciii.es



Fig.33-2. Paul Ehrlich
www.2.hu-berlin.de

Cuatro años antes de este particular reconocimiento, y después de algún tiempo de investigar en cáncer, pasó a estudiar la quimioterapia experimental de las tripanosomiasis. Buscando la cura para “la enfermedad del sueño”, encontró un compuesto arsenical que funcionaba, pero que era muy fuerte (a pesar de que llevaba el nombre de “Atoxil”) pues el arsénico es venenoso. Buscando “la bala mágica” que matara al germen mas no al enfermo, después de haber ensayado en ratones más de 900 compuestos, Ehrlich y su asistente Sahachiro Hata (1873-1938) encontraron el # 606 (que denominó “Salvarsán”); este medicamento no servía para la enfermedad del sueño pero si funcionaba para matar el *Treponema pallidum*, causante de la sífilis (Fig.33-1). En tres semanas curaron la enfermedad en diferentes tipos de animales, sin que muriera ninguno de ellos, así que el

producto empezó a fabricarse en forma industrial por Hoechst y a ser comercializado para uso general. Posteriormente aparecería el “Neosalvarsán”(compuesto # 914), mejor tolerado. Alexander Fleming se interesó en este producto y lo utilizó en Inglaterra en su forma intravenosa, antes de descubrir la verdadera “bala mágica” de la penicilina que fuera de inmensa utilidad, no sólo en el tratamiento de la sífilis sino en el de muchas otras enfermedades infecciosas. Cuando este alemán nacido en Silesia se dedicó a la investigación en quimioterápicos, lo hizo basado en la idea, implícita en su tesis de grado, de que la constitución química de las drogas que se usaran debía estudiarse en relación con su modo de acción y su afinidad por las células de los organismos contra las que estas se dirigían. Estas serían “balas mágicas”, al estilo de las antitoxinas que atacan las toxinas. Sería un efecto al estilo de la llave que encaja en la cerradura. Aunque Ehrlich (Fig.33-2) no habló de receptores, su idea dio la base para su descubrimiento y para el desarrollo años más tarde de los anticuerpos monoclonales, que constituyen el 90% de las más de 200 proteínas que se ensayan clínicamente. La importancia de Ehrlich estuvo en que con paciencia y método, inició la nueva era de la quimioterapia para las enfermedades, así el Salvarsán hubiese sido utilizado por sólo unos pocos años, antes de ser ventajosamente sustituido por la penicilina de Fleming, Florey y Chain. Habría entonces forma de luchar exitosamente contra la “fiebre purulenta”. Continuando las investigaciones con azocolorantes, en 1932 Gerhard Domagk (1895-1964), quien trabajaba para la Bayer (perteneciente al consorcio alemán I.G. Farbenindustrie, posteriormente Hoechst) descubrió uno que contenía un grupo sulfonamida y que se llamó “Prontosil”. Siguió él los postulados de Koch para investigar – al igual que lo hizo Ehrlich-, los efectos terapéuticos de diversas sustancias químicas, encontrando que ese colorante, el rojo prontosil, tenía acción bactericida contra los estreptococos. Fue esta la primera de las sulfas que tendría efecto antibacteriano contra estos y otros gérmenes, como los causantes de meningitis y enfermedades venéreas. Autor de libros sobre la patología y quimioterapia de las enfermedades infecciosas, le fue otorgado en Nóbel de 1938. Posteriormente aparecieron otras sulfas solubles en orina (como la sulfadiazina) de baja toxicidad renal, y más adelante algunas más que tuvieron notoriedad durante varios años y de las cuales sólo se utiliza ampliamente el sulfametoxazol en combinación con el trimetoprim. De las 2,4 diaminopirimidinas sintetizadas para detectar su actividad antimicrobiana, la antipalúdica pirimetamina y el mencionado trimetoprim son las aún se usan en terapéutica. El entusiasmo despertado por la sulfas fue más bien efímero, ya que producían problemas alérgicos severos y la introducción de la penicilina ocurrió pocos años después. Las sulfas fueron eficaces en reducir la mortalidad de muchas infecciones, pero –como es típico en Colombia- compraron en Bogotá tanto sulfatiazol que cuando fue ventajosamente sustituido, en las bodegas quedaron decenas de miles de tabletas sin utilizar. Podríamos decir que esta fue la era pre-antibiótica, unos años en los cuales la lucha contra las infecciones mortales empezó a ver una luz al final del túnel.

34

ANTIBIÓTICOS

En 1936 se inició la era de la quimioterapia contra la infección con el uso clínico de la sulfanilamida, pero el clímax llegó con la producción en gran escala y la aplicación masiva de la penicilina en 1941.

Una observación de Pasteur sobre el crecimiento del ántrax en orina estéril que era antagonizada por la contaminación concomitante del fluido con bacterias comunes del aire,

por lo que él y Joubert postularon que en las especies inferiores la vida destruía la vida y que este concepto podría ser utilizado más adelante en terapéutica. Pasteur había acabado con la teoría de la Generación Espontánea, merced a un experimento en el que mostró que cuando el aire no podía llegar a un caldo de cultivo estéril dentro de un matraz con cuello de cisne curvado, este permanecía estéril; si el aire le podía llegar, por hacerlo accesible al caldo, ahí sí crecían bacterias. Luego no era cierto que seres vivos pudiesen generarse de materia inerte, y que en el aire había contaminación por microorganismos. Fig. 34-1)



Fig. 34-1. Louis Pasteur, Padre de la Bacteriología
<http://www.educa.aragob.es>

Los “Postulados de Koch” fueron también definitivos en la investigación microbiológica, que llevaría después a la terapia antibiótica. Fueron ellos: 1) Aislar el agente sospechoso de una víctima de la enfermedad. 2) Lograr que dicho agente crezca en un cultivo puro. 3) Infectar un huésped saludable y demostrar que ese organismo causa la clínica clásica de la enfermedad. 4) Aislar el mismo organismo de la nueva víctima enferma. Estos postulados funcionan para la mayoría de los casos de infección, mas no en todos; hay enfermedades virales del hombre que no pueden infectar animales; en los casos de sífilis, lepra y el germen de las verrugas genitales, es prácticamente imposible hacerlo crecer en un cultivo “in vitro”.

LOS QUE (CASI) DESCUBRIERON LA PENICILINA

El cirujano inglés Joseph Lister (1827-12) observó en 1871 que cuando una muestra de orina estaba contaminada con un hongo, no crecían bacterias en ella. Trató de identificar el agente que inhibía el crecimiento bacteriano, pero al no tener éxito abandonó sus esfuerzos

y se dedicó a introducir procedimientos antisépticos y a esterilizar instrumentos en el teatro operatorio. En 1897, el estudiante francés de medicina Ernest Duchesne escribió una disertación en el que informaba del descubrimiento, refinación parcial y pruebas exitosas en animales de una sustancia con propiedades antibióticas. La fuente de la sustancia de Duchesne fue el hongo *Penicillium*. El francés –conocido por otros aportes a la medicina– falleció prematuramente en 1912, pero su importante descubrimiento pasó al olvido como le hubiera podido pasar a Alexander Fleming, cuyos hallazgos fueron rescatados por Florey y Chain.

El uso terapéutico de *la vida que destruye la vida* en efecto fue un hallazgo del escocés Alexander Fleming (1881-1955), por serendipia, algo que no ha sido infrecuente en los grandes descubrimientos. Hay una historia que habla de los príncipes de Serendipity, quienes buscando una cosa siempre encontraban otra. Este fue descubridor de la lisozima (la que encontró en su propio moco nasal, guardado en caja de Petri que se contaminó con bacterias del aire, las que se lisaron); Fleming, quien fue cirujano por entrenamiento y bacteriólogo por ocasión, observó en 1928 una lisis de los estafilococos que estaban en cercanías del hongo contaminante *Penicillium notatum*, que ya en siglo XIX había sido considerado bactericida por Duchesne. El moho había crecido de una mota que, flotando en el aire, se ubicó en el medio agar-agar donde tenía los cocos. El caldo de cultivo de dicho hongo fue inhibidor y bactericida para numerosas bacterias, habiendo de esta manera nacido la penicilina. Aunque el doctor Fleming nunca pudo purificar la penicilina, fue el primero en publicar su efecto bactericida.

Este hallazgo permaneció prácticamente estancado como una curiosidad de laboratorio por años, hasta que en Oxford los investigadores Howard Florey (1898-1968), Ernst Chain y Norman Heatly redescubrieron el trabajo de Fleming. El patólogo Florey se interesó en el estudio de las propiedades antibacterianas de la lisozima y del moco intestinal. Chain fue tiempo después encargado por Florey para que estudiara la acción molecular de la lisozima, y fue cuando en una revisión de la literatura sobre la bacteriolisis, se encontró con el informe publicado sobre la penicilina. Pensó que esta era similar en su acción a la lisozima, por lo que tiempo más tarde – con la participación de Norman Heathly-, se aisló la penicilina y se observaron sus efectos quimoterapéuticos en ratones. Luego lograron desarrollar a la penicilina como agente antibacteriano para uso sistémico; entonces no sólo se empezó a trabajar en la biosíntesis y extracción del betalactámico del caldo de cultivo, sino que también se descubrieron las propiedades físico-químicas del antibiótico. La efectividad antiestreptocócica (y antiestafilocócica) de este caldo de bajo grado de pureza se demostró primero en ratones y luego en humanos. La penicilina se recuperaba entonces de la orina de los pacientes tratados, ya que no se podía desperdiciar ninguna unidad de esta milagrosa droga. Como el *Penicillium* necesita mucho aire para crecer, se observó que el bombeo continuo de aire estéril en tanques de fermentación profunda favorecía el crecimiento, particularmente si el cultivo contenía licor de maíz remojado, producto de desecho del procesamiento del maíz. Se empezaron a hacer estudios clínicos en Yale y en la Mayo, en el ejército de los Estados Unidos y en los hospitales militares.



Fig.34-2. Gladis Hobby –que fue miembro del equipo de Penicilina y de Terramicina de Pfizer, con Alexander Fleming, quien descubrió la penicilina. www.pfizer.pt

Llegó el momento de acudir a la industria farmacéutica, y fue necesario dirigirse a los americanos pues la industria inglesa estaba maniatada por la intensidad de la Segunda Guerra Mundial. Había que mejorar la pureza del preparado y fabricarlo en gran escala para que pudiese ser utilizado en los soldados heridos en batalla. Los laboratorios de investigación del Departamento de Agricultura en Peoria, Illinois, lograron la biosíntesis a gran escala por el procedimiento de fermentación profunda. Aunque el moho original se llevó allí, se instó al personal que se trajesen los productos que enmohecían fácil, por lo que Mary Hunt llevó un melón que resultó tener otro género de *Penicillium*, el *P. Chrysogenum*. Tres laboratorios farmacéuticos fueron entonces encargados de colaborar en esta producción masiva de penicilina, habiendo sido escogidos Pfizer, Merck y Squibb.

Los científicos Davenport y Cragwall de Pfizer asistieron en 1941 a un simposio organizado por investigadores de la Universidad de Columbia donde se mostró la efectividad del antibiótico en el tratamiento de infecciones, por lo que comprometieron a Pfizer y a sus recursos en esta búsqueda de fabricación a gran escala. Los primeros resultados no fueron muy entusiasmadores por su pobreza y porque el antibiótico era muy inestable. La decisión financiera de Pfizer para invertir y tener éxito era muy riesgosa, particularmente cuando Jasper Kane sugirió utilizar los métodos de fermentación profunda en tanques que estaban destinados a producir el rentable ácido cítrico, poniendo además en riesgo de contaminación por las esporas del *Penicillium* a la planta de producción. Los ejecutivos de Pfizer resolvieron gastar millones de dólares en este negocio, poniendo a riesgo el dinero de los inversionistas, por lo que compraron una planta vecina de hielo que estaba desocupada y la equiparon adecuadamente, por lo que pronto esta compañía empezó a producir cinco veces más penicilina que la que se había presupuestado originalmente (Fig.34-2). Esta tecnología fue cedida a diecinueve laboratorios, pero no todos pudieron producir las mismas cantidades de penicilina, destacándose los tres laboratorios iniciales y algunos otros como Wyeth, en la producción a gran escala. A pesar de que había orden expresa de utilizar el antibiótico en pacientes no militares, el presidente de Pfizer donó algo

de droga para tratar una paciente con endocarditis bacteriana en el cercano Hospital Judío, lográndose la curación. La cesión de la droga maravillosa a algunos otros pocos enfermos empezó a poner gran presión a los laboratorios farmacéuticos para que dieran más medicamento (Fig. 34-3).



Fig.34-3. Primeros frascos de penicilina.

<http://www.educa.aragob.es>

Colombia entró más rápido de lo esperado en la era penicilínica. Al farmacéutico Pablo García Bernal le propuso alguien que venía de los Estados Unidos que ensayaran un polvo blanco que allí vendían –penicilina- útil en las infecciones. Era impura, un subproducto de la producción comercial del whisky “Cuatro plumas” e insoluble en agua. En su laboratorio, y bajo condiciones estériles, dispersó la penicilina en un vehículo a base de aceite ajonjolí mezclado con algo de cera-que le agregaba viscosidad- y lo envasó en frascos de 10 ml, para aplicar un mililitro que contenía según entiendo 500.000 unidades. El “estudio clínico” fue realizado en 10 pacientes blenorragicos por el Profesor Jorge Cavelier en el Hospital de la Samaritana, nosocomio conocido por el manejo de las enfermedades venéreas. Como los resultados fueron muy buenos –y era imposible importar la penicilina debido a la Guerra- el Hospital continuó comprándole a García Bernal el preparado local.

Pasó la Guerra y la penicilina se constituyó en el tratamiento curativo de elección para infecciones como la sífilis, la neumonía, las estreptococias de garganta y la escarlatina, la difteria, las meningitis bacterianas y las septicemias. En 1945 Fleming, Florey y Chain ganaron por este descubrimiento milagroso el Premio Nóbel de Medicina. **Con la primera aplicación clínica en el hombre de la penicilina en la posguerra, se inicia la edad de oro de la aparición de los antibióticos. En el año de 1944 se presentó la estreptomycin, primer aminoglicósido (para gérmenes gramnegativos) y segundo antibiótico en importancia después de la penicilina; fue el primer antimicrobiano que se empleó para el tratamiento de la tuberculosis.**

Los macrólidos –efectivos contra Gram-positivos-, y una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina, iniciaron su itinerario con la eritromicina en 1952; este antibiótico efectivo por vía oral es producido por el *S. Erythreus*, cepa obtenida de suelo del archipiélago filipino. Otros macrólidos como la lincomicina y los nuevos azitromicina y claritromicina han hecho aparición posterior, y hoy se utilizan en infecciones respiratorias y de otros tejidos y órganos. Encontrado en los suelos de Borneo e Indiana, el *S. Orientalis* dio lugar en 1956 a la Vancomicina. Durante muchos años la este fue el único antibiótico glucopéptido de uso clínico. Hoy es de gran importancia en el tratamiento de las infecciones por grampositivos resistentes. Le siguió la teicoplanina (1988).

Para mediados de siglo se introduce el cloranfenicol, antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, de utilidad en la fiebre tifoidea y actualmente de poco uso por su toxicidad sobre la medula ósea. En 1957 se aisló el ácido 6-aminopenicilánico (APA), núcleo activo de la bencilpenicilina, que dio lugar a la penicilina benzatínica de larga acción. El APA fue una clave intermedia para la obtención de nuevas penicilinas semisintéticas que expandieron el espectro de acción de la penicilina a las bacterias gramnegativas; también se introduce la fenoximetilpenicilina para uso oral y las penicilinas antiestafilocócicas de espectro intermedio. En 1961 aparece la ampicilina, primera penicilina a la que se aplicó la expresión de "amplio espectro" para indicar su buena actividad antibacteriana contra una serie de bacterias gramnegativas y grampositivas. Le siguieron la amoxicilina (1972), la ticarcilina (1975) y la azlocilina (1977). Algunas excelentes penicilinas como la ampicilina han perdido su popularidad por la resistencia bacteriana que se generó por el abuso de su prescripción. Actualmente la generación de resistencia bacteriana a diferentes antibióticos constituye una de las mayores preocupaciones de la Organización Mundial de la Salud, y en muchos países en vía de desarrollo –donde los antibióticos se expendían sin receta médica- ahora son de exclusiva prescripción, medida muy útil aunque un poco tardía.

La selección sistemática de muestras de suelos de todo el mundo, hecha con el fin de descubrir nuevos microorganismos cuyas enzimas pudiesen destruir bacterias letales, dio como resultado la aparición de nuevos antiinfecciosos de amplio espectro. Esta investigación fue iniciada por Rene Dubos, del Instituto Rockefeller para investigación médica (y autor de una estupenda biografía sobre Pasteur); Dubos descubrió en 1939 la Tirotricina, un bacilo del suelo que curaba las infecciones neumocócicas de los ratones. Luego un consultante de Laboratorios Lederle, el Profesor Benjamín Duggar de la Universidad de Wisconsin, aisló la clortetraciclina (Aureomicina), del *Streptomyces aureofaciens*, un inhibidor de la síntesis proteica con efecto sobre al menos unas cincuenta bacterias patógenas.

Pfizer fue exitoso en el desarrollo de otras tetraciclinas, una de ellas llamada "Terramicina" pues procedía de la tierra. La tetraciclina, ampliamente usada hoy en el manejo crónico del acné o en la prevención de infecciones respiratorias en los bronquíticos crónicos, fue el resultado de haber dilucidado la estructura química de los primeros compuestos de este grupo. La minociclina y la doxiciclina aparecieron posteriormente. El cloramfenicol fue aislado del suelo venezolano por Burkholder en 1947, se obtuvo de un actinomiceto y tenía efecto contra bacterias Gram.-negativas y rickettsias; como contenía también cloro se llamó "Cloromicetina" (Parke & Davis), y se utilizó con éxito en

epidemias de tifo en Bolivia y en Malasia, y luego en casos de fiebre tifoidea – donde aún conserva una utilidad terapéutica-, a pesar de haberse observado poco después de su amplio uso que generaba una discrasia sanguínea conocida como anemia aplásica.

La estreptomycinina fue –como hemos mencionado- el primer aminoglucósido que se conoció, y fue aislado en 1944 del *S. griseus* por Selman A. Waksman (quien ganó el Nobel en 1952 por este descubrimiento). En aquel tiempo se presentaron cientos de miles de muertes por tuberculosis en Europa, mientras que cerca de diez millones de personas sufrían esta enfermedad, y en los primeros años de la post-guerra fue el único agente disponible para tratarla. Se utilizó ampliamente, lo que dejó ver su toxicidad y la capacidad de producir resistencia, por lo que luego se asoció a otros agentes tuberculostáticos como el PAS y la isoniazida. El descubrimiento de este último medicamento se inició cuando Chorine en 1945 anunció que la nicotinamida era activa contra el bacilo de Koch y que muchos derivados de la piridina (entre ellos el ácido isonicotínico) poseían actividad tuberculostática; el primer intermediario estudiado fue la isonicotinilhidrazida o isoniazida. En 1964 se presenta el etambutol como fármaco antituberculoso y tres años más tarde la rifampicina, antibiótico rifamicínico para el tratamiento de la tuberculosis. Le siguieron la rifaximina (1987), la rifapentina (1988) y la rifabutina (1992). La rifapentina, un antibiótico del grupo de los macrólidos, se introdujo en 1988 para el tratamiento de la tuberculosis.

Otro aminoglucósido que se utilizó por un tiempo contra Gram negativos fue la kanamicina (aislada en el Japón por Umezawa), pero resultó particularmente tóxica, por lo que fue reemplazada por la gentamicina; esta resultó de un espectro más amplio que la kanamicina, y mejor tolerada, por lo que se utiliza por ejemplo en la gonorrea en dosis altas, o asociada a betalactámicos con inhibidores de la betalactamasa, en infecciones hospitalarias severas.

Aparece la trimetoprima, inhibidor del ácido fólico, asociada con sulfametoxazol, de lo que resulta un incremento en el empleo de las sulfonamidas. En 1962 se descubre el ácido nalidíxico, antibacteriano naftiridínico. Las quinolonas aparecieron como un importante grupo de agentes antiinfecciosos.

El advenimiento de las cefalosporinas fue también un gran avance en la terapia antibiótica. Cerca de una boca de desagüe en la costa de Cerdeña, el italiano Giuseppe Brotzu de la Universidad de Cagliari aisló el nuevo beta-lactámico del *Cephalosporium acremonium*, primera fuente de estos medicamentos. El descubrimiento posterior de del núcleo activo de la cefalosporina C y la posibilidad de agregarle cadenas laterales hizo factible desarrollar nuevos compuestos semisintéticos con una actividad antibacteriana mucho mayor. La primera fue la cefalotina, para uso inyectable. Después se han introducido al menos treinta y seis cefalosporinas, clasificadas en primera, segunda, tercera o cuarta generación según su espectro de actividad antibacteriana. Por ejemplo, en 1968 se introduce la cefalexina, primera cefalosporina oral. Le siguieron la cefazolina (1971), la cefradina (1972), la cefixima (1987), la cefpodoxima (1989) y el cefprozil (1992).

En 1981 se introduce el ácido clavulánico, inhibidor de betalactamasas, para su uso en asociación con penicilina. Le siguió el tazobactam (1992). En 1983 sale el norfloxacin, fluoroquinolona antibacteriana. Las fluoroquinolonas se derivan de una amplia variación de sustituyentes del anillo y del sistema de anillo del ácido nalidíxico (1962). Se han

presentado, al menos once, entre ellas ofloxacino (1985), ciprofloxacino (1986), levofloxacino (1993) y moxifloxacino (1999). Aparece el aztreonam, primer antibiótico betalactámico con núcleo monocíclico. Se comercializa el carbapenémico imipenem, un derivado de la tienamicina, junto con la cilastatina (para prevenir el metabolismo de imipenem). Luego se introdujo el panipenem/betamipron (1993). En 1986 aparece el sulbactam, un inhibidor betalactámico, para ser utilizado en combinación con cefalosporinas y penicilinas. Se comercializa el faropenem, primer antibiótico del grupo de los penemes. Aparece el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado. Aparece la solución por inhalación de tobramicina, el primer antibiótico por vía inhalatoria en el tratamiento de la fibrosis quística. En 1999 se comercializa la quinupristina-dalfopristina, un antibiótico del grupo de las estreptograminas, como nueva estrategia en el tratamiento de las infecciones resistentes. Estos antibióticos son de un precio considerable –en relación con los primeros que aparecieron- y muchos de ellos están limitados al uso hospitalario, para el manejo de sepsis.

Las sulfonas llamaron la atención debido a su relación con las sulfonamidas, encontrándose que la **dapsona** era treinta veces más activa (pero algo menos tóxica) en las estreptococias de ratones. De allí siguieron las investigaciones con esta **dapsona** y con la glucosulfona, que llevaron a la observación de que funcionaban en la lepra de la rata, a lo que siguieron exitosos estudios clínicos en humanos, posicionándose estas sulfonas para el tratamiento de la lepra, una enfermedad que asoló a la humanidad por muchos siglos y que tuvo enormes costos sociales, pues los enfermos eran parias que debían vivir fuera de los núcleos urbanos; más frecuentemente vivían en leprocomios, situados en pueblos fantasmas adonde llegaban aquellos que habían dejado atrás toda esperanza. **Después que se comercializó la talidomida para el tratamiento de las náuseas del embarazo, se tuvo que retirar del mercado por una epidemia mundial de malformaciones congénitas en niños nacidos a finales de la década de los cincuenta, que padecieron de un marcado hipodesarrollo de las extremidades superiores conocida como focomielia, pues recuerda a las focas. Hoy sin embargo tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de manifestaciones cutáneas del del eritema nodoso leproso, como inhibidor del TNF-alfa, y obviamente está absolutamente contraindicada en embarazo.**

Según S.K. Noorden, experto en lepra de la OMS en Ginebra, para 1998 el número de leprosos que se habían curado con la terapia multidrogas ya había sobrepasado las diez millones de personas. La lepra – Sida bíblico- es ahora una endemia curable. 99.3% de los pacientes registrados reciben gratis (la mayoría a través de la OMS) la rifampicina, dapsona y clofazimina, con unos porcentajes de recurrencia tan bajos como 0.03 % por año, y con las tres drogas no se han detectado casos de resistencia. En 122 países del mundo todavía existen millón y medio de casos no detectados ni tratados, pero la idea de la OMS es la de reducir la prevalencia de la otrora espantosa lepra a menos de un caso por cada diez mil personas.

El metronidazol, un parasiticida muy frecuentemente usado **por vía oral** en amibiasis **intestinal y extraintestinal** y tricomoniasis, es de amplia eficacia en el tratamiento de las infecciones causadas por anaerobios, **usado por vía parenteral**. El uso de combinaciones antibióticas es lo más recomendado en infecciones intrahospitalarias, usualmente caracterizadas por su virulencia y multiresistencia, lo que las hace mortales,

particularmente en pacientes con grados variables de inmunosupresión. Al metronidazol le siguió el tinidazol (1971). Por supuesto existe la diodoquina, de acción intraluminal para erradicar quistes de *E. histolytica*.

Muchas enfermedades tropicales y parasitarias no tenían tratamiento específico. La helmintiasis (o presencia de lombrices intestinales) empezaron a manejarse con piperazina, tal vez el primer antihelmíntico eficaz. En la posguerra se introduce la suramina para el tratamiento de la tripanosomiasis. Le siguen entre otros el isotionato de pentamidina (1989) y la eflornitina (1991). Aparece el tiabendazol como antihelmíntico. Le siguieron el mebendazol (1972) y el albendazol (1982). En 1991 se comercializa la eflornitina para la tripanosomiasis. La leishmaniasis se trata con glucantime.

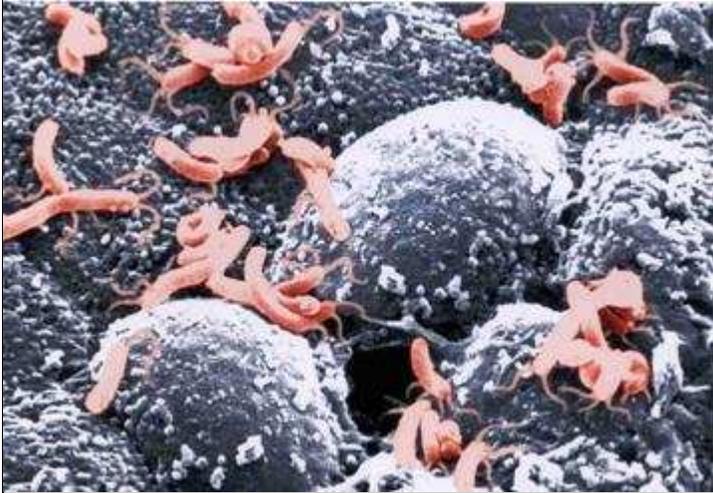
El tratamiento específico para las enfermedades causadas por hongos comienza a mediados del siglo XX cuando se presenta la nistatina, antibiótico poliénico antifúngico activo por vía oral. Le siguieron la amfotericina B (1958) y la mepartricina (1975). En 1957 se presentó la griseofulvina, antibiótico antifúngico activo por vía oral. Tres lustros más tarde se presentó el miconazol, antifúngico imidazólico tópico. Este compuesto y el clotrimazol (1973) son los antifúngicos más prescritos en el mundo. En las dos últimas décadas se han desarrollado unos veinte agentes antifúngicos de uso tópico pertenecientes a la denominada clase azol, que comprende los imidazoles y los triazoles. Se introduce el ketoconazol, agente imidazólico activo oralmente. Le siguieron el fluconazol (1988) y el itraconazol (1993).

RANAS Y ANTIBIOTICOS

En el inconsciente de los científicos actuales reina la serendipia. Por ejemplo, después de cinco años de estar removiendo óvulos de rana en su laboratorio de la capital estadounidense, el médico y biólogo molecular Michael Zasloff logró un sorprendente descubrimiento dentro de un estudio genético que realizaba. Él había seleccionado ranas africanas por su dureza: después de haber suturado sus incisiones, colocó a estos anfibios dentro de su medio natural, un tanque lleno de agua sucia repleta de bacterias, sorprendiéndose después de unos días de que estos animales no se infectaban. Esta pregunta – y un estudio posterior sobre la piel de las ranas- dio lugar al descubrimiento de una nueva familia de antibióticos naturales denominados las magaininas, de amplio espectro. Uno conocido como Losilex, está siendo sometido a pruebas clínicas para su uso en las úlceras del pie diabético. Zasloff notó que en las heridas frescas no había sabor azucarado sino agua sucia. Pero por siglos, los teguas tribales de cuatro continentes habían atado ranas muertas a heridas humanas para su sanación.

UNA BACTERIA EN EL PÍLORO

John Robin Warren -patólogo del Hospital Royal Perth en Australia- observó hace más de dos décadas que en la mucosa gástrica de algunos pacientes con gastritis había bacterias. Como es lógico, no pudo aceptarse que en semejante medio ácido pudiesen vivir gérmenes.



Barry J. Marshall años más tarde se propuso investigar el tema, y - con la ayuda del microbiólogo C. Steward Goodwin- vieron que dicha bacteria parecería ser del género *Campylobacter* -ya que era curva y Gram-negativa. Se inocularon las muestras - incubándolas por 48 horas a 35°C en una atmósfera microaerofílica - pero los resultados siempre fueron negativos, aún cuando en esas

smas muestras se observaban las bacterias en los cortes histológicos. En la Semana Santa de 82 -y en un hecho que recuerda lo que le pasó a Pasteur cuando se fue de vacaciones- a Marshall se le olvidó sacar de la incubadora los platos inoculados. Cinco días más tarde -a su regreso- al revisar los platos encontró que en todos aparecían unas pequeñas colonias convexas y transparentes, que al hacerles una tinción de Gram mostraban una bacteria morfológicamente similar a las que había observado en los cortes de mucosa gástrica. Se trataba de un bacilo micro-aerofílico, Gram-negativo, de crecimiento lento, que requería por lo menos cinco días de incubación a 35°C para lograr formar colonias de < 1 mm de diámetro (p. 34-4). La publicación original que apareció en el *Lancet*, hablaba de un *Campylobacter* *lori*, que un tiempo después se reclasificó a *Helicobacter pylori*. El género actualmente incluye unas veinte especies adicionales, la mayoría de las cuales habitan el estómago de sus hospederos. La explicación de cómo sobrevive *H. pylori* en el estómago -con un pH menor de 2- se debe a que estas bacterias siempre se observan en los surcos intercelulares, justo por donde se excreta la urea en el estómago. La bacteria tiene una actividad de ureasa tan acerbada, que la reacción de hidrólisis, aún in vitro, tarda menos de un minuto. En el estómago desdobra la urea, produciendo CO₂ y NH₄⁺, que neutraliza su entorno; con ello también se inicia parte de la patología que induce este microbio, pues el NH₄⁺ desdobra el moco gástrico y debilita el gradiente de bicarbonato, barrera protectora que evita el daño del ácido sobre la propia mucosa. Lo del premio Nóbel de Medicina en 2005 a estos investigadores es historia posterior

(Adaptado de: Hernández F, Rivera P. Serendipia e investigación en microbiología. <http://www.colegiomicrobiologoscr.org/Revista/Serendipia.pdf>.)

Semejante gesta a favor de la salud se ve hoy ensombrecida por la resistencia bacteriana a los antibióticos, producida por su mal uso y abuso. En forma jocosa, un autor anónimo se refiere a un supuesto paciente que sufre un dolor de oído y consulta a su médico en diferentes épocas de la historia; obtiene como respuesta lo siguiente:

- 2000 A.C. Cómase esta raíz.
1000 D.C. Las raíces son para los salvajes. Más bien, rece esta oración.
1850 D.C. Esa oración es para supersticiosos. Tómese esta poción.
1940 D.C. ¿Sabía que esa poción es aceite de culebra? Aquí tiene esta píldora para que tome.
1985 D.C. Esa píldora es un placebo. Ingiera en cambio este antibiótico.
2000 D.C. Ese antibiótico es artificial. Tome cosas naturistas, como esta raíz.

Eso nos indica que el futuro estará en más y mejores vacunas que fortalezcan el sistema inmune.

Tabla. Los Nóbel de las infecciones.-

- 1901. E.A. von Behring (Alemania): Antitoxina diftérica.**
1902. R. Ross (Reino Unido): Transmisión de malaria.
1905. R. Koch (Alemania): Bacilo tuberculoso.
1907. A. Laveran (Francia): Plasmodios.
1908. P. Ehrlich (Alemania), I. Mechnikov (Rusia): Inmunidad. El primero desarrolló también el Salvarsán.
1919. J. Bordet (Bélgica): Inmunología y microbiología.
1928. C. Nicolle (Francia): Transmisión del Tifo.
1939. C. Domagk (Alemania): Descubridor de las sulfas.
1945. A. Fleming, E.B. Chain y H.W. Florey (Reino Unido): Descubrimiento de la penicilina.
1951. M. Theiler (Sudáfrica): Fiebre Amarilla.
1952. S.A. Waksman (Estados Unidos): Descubrimiento de la estreptomicina.
1954. T.H. Weller, F.C. Robbins y J.F. Enders (Estados Unidos): Cultivo de virus.
1976. B.S. Blumberg y D.C. Gajdusek (Estados Unidos): Transmisión de infecciones (Virus de la hepatitis B, “virus lentos”, en realidad Priones).
1997. S.B. Prusiner (Estados Unidos): Descubrimiento de los priones, causantes entre otras, de la “Enfermedad de las Vacas Locas”.
2005. Warren JR, Marshall DJ. (Australia). Descubrimiento del Helicobacter pylori y su participación en el desarrollo de la gastritis y de la úlcera péptica.

La endocrinología es una rama moderna de la ciencia que nació prácticamente en el siglo XX. No olvidemos que fueron Sterling y Bayliss en 1905 los que acuñaron el término “hormona” (del griego “hormao”, “yo excito...”) para referirse a un mensajero químico que

procedente de la mucosa intestinal viajaba a través de la corriente sanguínea para estimular la producción de jugo pancreático, el que denominaron “secretina”. Ernest Henry Starling y su cuñado William Maddock Bayliss eran un par de sensacionales fisiólogos británicos que aportaron mucho al conocimiento de la fisiología cardiovascular y neurovegetativa (recordemos la Ley de Starling, entre otras). Poco después se descubrió la gastrina, se desarrolló el campo de las hormonas cerebro-intestinales (“brain-gut hormones”) y estas dos hormonas quedaron reducidas a un uso diagnóstico muy limitado en trastornos gastrointestinales del tipo del Síndrome de Zollinger-Ellyson.

Muchas moléculas –inicialmente estudiadas para alguna indicación diferente- terminan siendo exitosas en otro trastorno. Tales son los casos por ejemplo del minoxidil y del finasteride, que terminaron siendo útiles en el manejo de la caída del cabello, pero que en un comienzo eran un antihipertensivo el uno y una droga para la hiperplasia prostática el otro. Para esta última indicación se consolidó la prazosina, un antihipertensivo alfa-bloqueador. Para la hipertensión era también el sildenafil, que tenía como efecto secundario que mejoraba la potencia sexual en los pacientes tratados, y resultó ser uno de los medicamentos más exitosos de nuestra época.

Pero volviendo a nuestro tema histórico, en 1849 Berthold había realizado un experimento que aunque pionero, fue opaco, pues incluso él mismo le restó importancia: demostró que al castrar y trasplantar los testículos de gallo a la cavidad abdominal no se producían los síntomas deficitarios que se ven en el capón; habla de la influencia de su secreción en la sangre, y a través de esta sobre el organismo en general. Tampoco olvidemos que Claude Bernard, de quien se dijo que “no era un fisiólogo sino la fisiología misma”, hablaba unos años más tarde del “Medio Interno” al considerar la glucosa -un combustible metabólico y no una hormona-, la “secreción interna” del hígado: pero él fue más allá y habló de la homeostasis o equilibrio de ese medio interno hormonal.

Poco después en Londres, Addison describió la enfermedad que lleva su nombre; las suprarrenales eran una de las tantas glándulas en que numerosos anatomistas habían fracasado en demostrarles un conducto excretor; pero no fue sino hasta 1889 cuando la endocrinología tomó cuerpo, pues Charles Edouard Brown-Sequard, discípulo de Bernard y a la sazón presidente de la Sociedad de Biología de París, dio a conocer los resultados de su sensacional aunque falaz experimento: su esposa y él se habrían “rejuvenecido” al usar inyecciones de jugo testicular canino. El gran despliegue publicitario que se le dio a la información despertó mucho interés en este campo.

Los antiguos habían usado la organoterapia, mas no con la idea de que hubiera sustancias activas en las vísceras sino en la creencia de que un órgano enfermo podía ser curado por la ingestión del mismo órgano, pero sano (Similia, similibus...) Así los egipcios prescribían pene de asno molido para curar la impotencia y los romanos –tal vez mejor encaminados-, testículos del mismo animal para curar la afección. Como los egipcios empleaban hiel y otros componentes del mismo animal para tratar las más disímiles afecciones, el historiador Guthrie afirma que por lo visto “el farmacéutico de aquellos tiempos era también un hábil cazador”. Y fue en esa época cuando se escribió el Papiro de Kahum, que parece ocuparse de los trastornos vaginales y uterinos, como si fuera un texto de ginecología.

Pero hasta el siglo XVII, llamaban al ovario “el testículo femenino”, aunque le asignaban una función reproductiva correcta pues debían “regar el útero a la manera de un jardín, para que el suelo sea fértil y el semen masculino pueda germinar”.

Vesalio, Falopio, Fabricio, Malpighi, Haller, De Graaf y Baer están en la lista de famosos anatomistas e investigadores que estudiaron el aparato genital femenino. Vesalio en su “Fabrica” critica a Galeno; en el tomo V, donde habla de “los órganos de la generación”, hace un progreso muy considerable en el conocimiento de los genitales masculinos y femeninos así como en la anatomía del útero grávido. Falopio, su sucesor en Padua, rectifica algunos asertos de la “Fabrica”, es crítico más asiduo de Galeno y más perfecto que Vesalio en sus descripciones anatómicas como las de las trompas que llevan su nombre. Fabricio De Aquapendente se considera el fundador de la embriología comparada moderna y de la misma fisiología pues a la morfología genética consagró toda una serie de investigaciones sobre la formación del feto en el útero y el pollo en el huevo. Los inmunólogos lo recuerdan por la Bolsa de Fabricio. Fue De Graaf en 1672 sin embargo el que hizo una descripción magistral del folículo que lleva su nombre, cuya secreción se llamaría siglos más tarde “foliculina” para referirse al estradiol, el estrógeno predominante en la mujer en su etapa reproductiva; Baer descubrió luego el óvulo de los mamíferos, falsamente identificado hasta entonces con el folículo de De Graaf.

En el siglo XIX hubo varias observaciones que sugerían una secreción endocrina del ovario. Negri planteó que la menstruación dependía de la formación ovárica; Kundrat y Engelmann informaron las variaciones cíclicas del endometrio y Lataste las de la mucosa vaginal. Loeb reconoció que la función del cuerpo lúteo era la de modificar el endometrio de modo que pudiera realizarse la implantación del óvulo. Kisch en 1874 estudió los cambios que ocurrían en la menopausia y 20 años más tarde Marie Bra, una estudiante de Brown-Sequard sugirió que las secreciones ováricas podrían usarse para tratar la insuficiencia de este órgano. Luego sería Regis el que declararía haber curado un caso de psicosis menopáusica mediante la administración subcutánea de tejido ovárico. Durante los años siguientes se usaron varias preparaciones en terapéutica, entre ellas ovarios crudos, jugo de ovarios, ovarios en polvo y tabletas de ovario en polvo. Estos preparados opoterápicos tenían una variedad de indicaciones, entre ellas la menopausia fisiológica y la quirúrgica, la obesidad y la dismenorrea. El éxito de estas preparaciones fue variable, ya que muchos de estos extractos eran inertes o tenían muy poca actividad estrogénica.

En 1897, John Beard de la Universidad de Edimburgo sugirió que la ovulación era suprimida en mamíferos con la preñez avanzada y que el cuerpo lúteo desempeñaba una función necesaria en esta supresión. Durante las siguientes dos décadas varios investigadores dilucidaron la función del cuerpo lúteo y en general del ovario. Charles Edouard Brown- Sèquard (1817-1894) fue básicamente un neurólogo experimental recordado en los textos de medicina por el síndrome (idealizado, pues en la clínica no se observa tan perfecto) de la hemisección medular que lleva su nombre; fue uno de los padres de la endocrinología, algo que tuvo en común con Claude Bernard, francés y literato frustrado como él, pero no-obstetra, profesor del idioma gálico o ideólogo político, como si lo fue aquel investigador formidable, mauritano de nacimiento, americano y francés por sus padres y endocrinólogo por pura casualidad, como lo demuestra su anecdotario. Comprobó

Brown-Séquard que la adrenalectomía experimental ocasiona la muerte de los animales; pero como dicha aseveración no pudo ser reproducida por otros, atribuyó entonces el fallecimiento de los animales a la gravedad de la intervención, es decir, que no se debía a una insuficiencia suprarrenal aguda completa y real. Cuando en su senectud creyó ver que la administración de extracto testicular mejoraba a los conejos seniles, él y su esposa se lo auto administraron, para luego informar acerca de los excelentes resultados en la Sociedad de Biología de París en 1889. Según él, en aquel preparado estaba la fuente de la eterna juventud, ya que se había rejuvenecido ¡al menos 40 años! Este erróneo mensaje publicado de inmediato en francés en un importante medio científico, originó sin embargo el **interés por** la endocrinología, y a juzgar por los avisos que he encontrado en el primer número de los Anales Franceses de Endocrinología en 1939, eran básicamente las hormonas sexuales las que en aquella época campeaban en la opoterapia (Fig. 35-1).

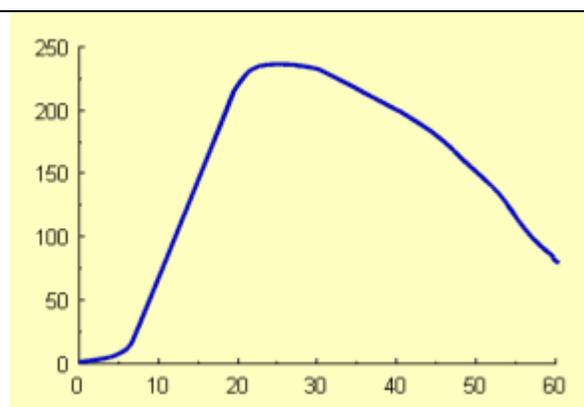


Fig. 35-1. Curva promedio de la secreción de testosterona en el hombre, entre el nacimiento y los sesenta años. Nótese el descenso del nivel plasmático que se observa con la edad.

<http://www2.hu-berlin.de/sexology/ECS1/testosterona.html>



Fig.35-2. *Dioscorea mexicana elephantipes* (fuente de progesterona, a partir de la sapogenina de sus raíces)

www.terrapijn-gardens.com

La atracción por estos tópicos hizo posible experimentos que hoy día no se permitirían por antiéticos. Un médico residente de la prisión de San Quintín de nombre Leo L. Stanley, trasplantó testículos de los recién ejecutados en otros prisioneros, algunos de los cuales dijeron que se habían curado de una impotencia. Algunos cirujanos se volvieron ricos trasplantando testículos, que terminaron siendo de diversos mamíferos (venados, chivos, micos); otros investigaron las propiedades androgénicas de material obtenido de testículos animales y de orinas de voluntarios.

Doisy y Butenandt comunicaron en 1929, cada cual por su lado, el aislamiento de la estrona de la orina de mujeres embarazadas y al año siguiente se descubrió la estructura de la estrona cristalizada. Doisy descubrió también el estradiol y el estriol, y aunque fue un

experto en hormonas sexuales habiendo escrito dos autorizados libros sobre el tema, curiosamente se vino a ganar el premio Nóbel de Medicina en 1943 por sus estudios sobre la vitamina K (que encontró en la alfalfa y en el pescado) y por describirlo como un terpeno denominado filoquinona; Adolf Butenandt por otro lado ganó diez años más tarde el premio en Química, por su trabajo con las hormonas sexuales. Había por ejemplo aislado unos cuantos miligramos de androsterona de 15.000 litros de orina de un policía. Con fondos suministrados por la Schering alemana, y con la colaboración de G. Hanisch, desarrolló métodos sintéticos para preparar testosterona, hormona aislada de los testículos en forma cristalina por Karoly G. David y Ernst Laqueur. Otros que trabajaron en la testosterona fueron los científicos de Ciba en Suiza, Leopold Rusicka (quien compartió el Nóbel de Química con Butenandt) y A. Wettstein.

En 1935 se aisló el 17- beta estradiol, considerado el estrógeno natural más potente, y esto se logró a partir de 4 toneladas de ovarios porcinos; de esta enorme cantidad de tejido, sólo se sacaron 10 mg de hormona cristalizada por McCorquellades. En el mismo 1929 se descubrió la progesterona –el elemento activo del cuerpo lúteo-, y en 1934 Carl Slotta y sus colegas en Breslau identificaron su estructura.

Mención aparte merecen los trabajos de Asheim y Zondek, quienes en 1928 observaron que la orina de las mujeres embarazadas tenía una potente actividad estrogénica. Posteriormente en 1931 ellos mismos descubrieron grandes cantidades de sustancias estrogénicas en la orina de yeguas preñadas, la cual es actualmente la fuente de los estrógenos equinos conjugados. Los primeros esteroides que se reconocieron en dicho preparado fueron el sulfato de estrona (48%), el sulfato de equilina (26%) y el sulfato de 17-alfa dihidroequilina (15%).

El primer medicamento estrogénico que lanzó la farmacéutica Ayerst en el Canadá -en asocio con investigadores de la Universidad de McGill- fue el Emmenin, un estrógeno oral de poca potencia, obtenido de la orina de mujeres que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo. Además de su baja actividad era un producto costoso, con olor y sabor desagradables. En 1937, los científicos de Ayerst descubrieron que el estrógeno urinario de las yeguas que están entre el 4º y el 9º mes de los 11 meses que dura su preñez, es dos y media veces más potentes que el obtenido de la orina humana. Como la cantidad y tipo de los estrógenos urinarios varían de mes a mes en el embarazo de dichas yeguas, para poder garantizar potencia y composición uniformes hay que mezclar y refinar material de cada lote cada año, para poder obtener variaciones no mayores del 3%. En 1941 se lanzó el Premarin en el Canadá y un año más tarde en la Unión Americana. Su nombre se deriva de “Pregnant Mares Urine”. Basados en la información química, de fabricación y controles aceptados para aquella época, la Administración de Alimentos, Drogas y Cosméticos aprueba la indicación de terapia de suplencia hormonal para la menopausia. **Ese mismo año se presentó el estradiol como terapia de sustitución estrogénica. Le siguieron el etinilestradiol (1938) -el cual es el constituyente estrogénico preferido para los anticonceptivos orales de baja dosis por su extraordinaria potencia- el estriol (1945), el valerianato de estradiol (1958), el mestranol (1958) y el estradiol transdérmico (1995).**

El dietilestilbestrol es el primer estrógeno sintético que Dodds y Lawson descubren en 1938. Su uso fue masivo, pero décadas más tarde debió ser retirado del mercado, ya que las

hijas de las madres que lo tomaron, padecieron de una alta frecuencia de cáncer vaginal. También se observó en 1938 que el agregar un grupo etinil en la posición 17 le confiere actividad al estradiol para su uso en la vía oral.

Fellner en 1913 y Butenandt en 1934, lograron el primer preparado del cuerpo lúteo capaz de producir cambios endometriales y su síntesis parcial respectivamente. En los años 30 y 40, las hormonas sexuales, principalmente las estrogénicas, se utilizaron en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, supresión de la lactancia después del parto, tratamiento del cáncer de la próstata y para evitar los desenlaces adversos del embarazo. En marzo de 1939 aparece el primer número de los Anales de Endocrinología de Francia, donde puede uno ver anuncios relacionados con hormonas sexuales o hipofisarias, opoterapia que recuerda los consejos de Brown-Sequard pues habla de “Complejos de las glándulas de energía” para “astenias, deficiencias físicas y psíquicas”. Toda clase de órganos, endocrinos o no, se recomiendan en estas terapias. Se ven allí marcas que todavía nos son familiares. Progynòn, Prolutòn, Testoviròn, este último indicado como antagonista ginecológico para “mastopatias e hiperfoliculinismo”. El estrógeno Progynòn se recomienda en problemas menstruales, pubertad y menopausia. Para la menopausia también recomiendan el “Gynecalción”, sugiriendo que ya desde esa época estaban pensando en los problemas óseos de la osteoporosis. Hay drogas para la andropausia, y la casa Byla ofrece toda la gama de hormonas hipofisarias, gonadohormona, tirohormona, lactohormona, somatohormona, ocitohormona, leiohormona y neurohormona, esta última para el manejo de las “migrañas hipofisarias”. En ese mismo histórico ejemplar, hay un artículo sobre el desarrollo artificial del aparato genital humano escrito por Moricard, en el que informa que aun con la ausencia de progesterona se puede inducir una menstruación foliculínica por medio de una inyección de benzoato de estradiol. “Desde el punto de vista terapéutico”, afirma, “el interés del benzoato de estradiol nos parece muy importante. En su notable estudio sobre la foliculina, Simmonet (autor de un libro sobre el tema, que se anuncia en la misma revista), resta importancia a esta forma de opoterapia. Yo, por el contrario, considero que ella es la base fundamental de la hormonoterapia ginecológica”.

Russell Marker, un químico orgánico excéntrico, resolvió el problema del abastecimiento de progesterona al observar que este esteroide podía extraerse de las plantas, y después de ensayar en las de todo el mundo encontró que la respuesta estaba en la raíz de la Dioscorea o cabeza negra, una especie de papa de sabor dulce. No obtuvo respaldo financiero para la fabricación a gran escala de la progesterona, por lo que renunció a su cargo de profesor en la Universidad del Estado de Pensilvania y se mudó a Ciudad de Méjico, donde en un galpón de alfarería estableció un laboratorio, habiendo manufacturado en dos meses más progesterona (a partir de los esteroides de la Sapogenina de estas plantas) de la que había visto anteriormente. Syntex fue el nombre de la empresa que Marker y sus colegas fundaron, compañía que en 1949 abandonó por disputas financieras, habiendo destruido todas sus notas y archivos. Sin embargo uno de los jóvenes científicos que Syntex contrató ese mismo año, Carl Djerassi (quien había trabajado en la síntesis de cortisona a partir de la diosgenina), trabajó en la síntesis de una progesterona mejorada para su uso por vía oral y así apareció en 1951 la noretindrona.

En la década de los cincuenta se iniciaron también los estudios de la inhibición hormonal de la ovulación en grandes grupos de población. La reproducción había jugado un papel

fundamental en poblar la tierra, particularmente cuando tantas vidas se perdían por pestes, guerras y tragedias naturales. Pero la creciente urbanización y la sociedad post-industrial se asociaron con hacinamiento, desnutrición y retraso social en los segmentos más vulnerables de la población; en el inicio del siglo XIX se empezó a generar conciencia sobre la superpoblación, en particular por ensayos como los de Malthus y Edmonds. Planificar la familia, costumbre que se había intentado tímidamente con métodos artesanales, de barrera, o naturales, encontró una respuesta farmacéutica (los anticonceptivos orales) que por lo efectivos y tolerados pronto se popularizó.

En esta historia participaron personajes como Sanger, McCormick, Marker, Pincus, Djerassi y Rock. La enfermera Margaret Sanger era una activista de causas radicales, Catherine McCormick, la heredera de una gran fortuna; Gregory Pincus era el fundador de la Fundación Worcester de Biología Experimental y un científico interesado en la fisiología sexual de los conejos, y había podido fertilizar “In Vitro” óvulos de conejo. Sanger y McCormick le pidieron a Pincus que desarrollara un anticonceptivo fisiológico, que este consideró era la progesterona, una hormona que prevenía el embarazo. La consecución de los progestágenos fueron los aportes de Marker y Djerassi. Pincus se asoció luego con el ginecólogo John Rock, quien usaba la progesterona para bloquear la ovulación, y luego por medio de un fenómeno de rebote, lograr de esta manera la fertilidad de las mujeres; en realidad Rock había demostrado que la progesterona podía prevenir los embarazos.

Los anticonceptivos orales (que tienen además reconocidas ventajas no contraceptivas y otros usos médicos) salieron al mercado entonces, gracias a las investigaciones de Rock, Pincus y García con la píldora “Enovid”, que contenía 10 mg de noretinodrel como progestágeno y 150 mcg de mestranol (3-metil-éter de etinilestradiol) como estrógeno. La casa G.D. Searle (ahora de Pfizer) la introdujo en 1957 para los trastornos menstruales e infertilidad y en 1960 como el anticonceptivo “Enovid-E” (Fig. 35-3), con dosis menores (noretinodrel 2.5 mg, mestranol 100 mcg). En 1962, Schering A.G. Berlin introdujo el Anovlar (50 mcg de etinilestradiol y 4 mg de hidroxiprogesterona) indicado para “el reposo terapéutico del ovario”. El amplio uso de “la píldora” se fue asociando con dosis cada vez mas bajas, que disminuyeron sensiblemente los riesgos trombo-embólicos y los efectos indeseables del tipo náuseas y otros. En las sociedades industriales este tipo de contracepción hormonal se asoció con los nuevos derechos de la mujer al estudio y al trabajo, y a su progreso personal como individuo social, sin impedirle su natural instinto a ser madre. En los países pobres por otro lado, tiende a predominar una cultura machista que asocia virilidad con fecundidad y regulación de los embarazos con infidelidad femenina, terminando en aborto con sistemas antihigiénicos por lo demás, la frecuente ocurrencia de embarazos indeseados. Este, y todos los impresionantes desarrollos tecnológicos actuales y los que vendrán han generado amplios debates ético-religiosos y legales que en las centurias pasadas nunca fueron fuente de controversia.

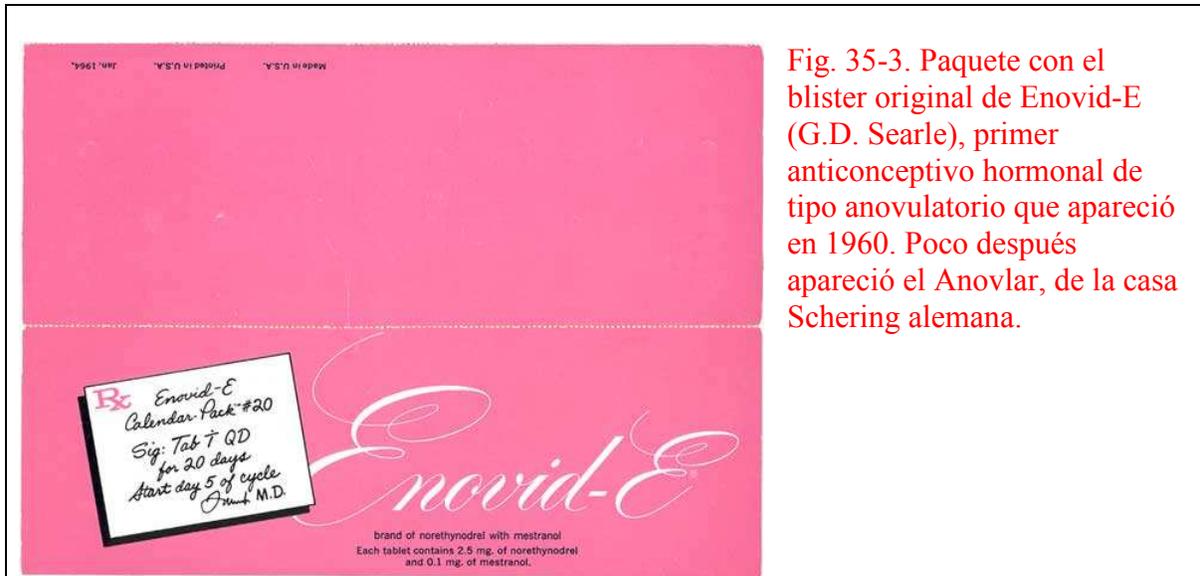


Fig. 35-3. Paquete con el blister original de Enovid-E (G.D. Searle), primer anticonceptivo hormonal de tipo anovulatorio que apareció en 1960. Poco después apareció el Anovlar, de la casa Schering alemana.

En esa década de 1950, los médicos comenzaron a usar también estrógenos para el tratamiento a largo plazo. El estrógeno también demostró evitar la aterosclerosis en polluelos y aumentar el colesterol HDL. En ese tiempo se iniciaron también los estudios de estrógeno en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular. Los estudios promisorios iniciales han sido contradichos en parte por otros realizados con una mejor metodología, por lo que se ha venido insistiendo que la terapia de suplencia hormonal, si se prescribe, debe ser altamente individualizada. Las hormonas gonadales y las hipofisiarias se han venido usando en otras indicaciones como los trastornos menstruales, la infertilidad, el inicio precoz o tardío de la pubertad, el control de la neoplasia hormono-dependiente y prevención de la osteoporosis entre otras cosas.

En los setenta se añaden otros compuestos concomitantes en la lista de los estrógenos equinos conjugados, sólo unos pocos de ellos aceptados pero que podrían llegar a 200. Uno muy importante es el sulfato de delta 8,9 dihidroestróna. **A finales del siglo XX aparecieron una serie de estudios que cuestionaron la seguridad cardiovascular y teratogénica de los progestágenos y estrógenos, por lo que la terapia hormonal ha declinado (al menos para uso a largo plazo); actualmente la ley del péndulo ha llevado a la formulación popular de derivados de la soya (y de sus constituyentes químicos como la genisteína y la ipriflavona) para el tratamiento de los fenómenos vasomotores como los bochornos y los calores (de las plantas medicinales a los productos químicos y de ahí, de nuevo al hierbas).**

Un premio Nóbel se concedió en 1997 a tres investigadores en el campo de las hormonas: Roger Guillemin, Andrew Schally y Rosalyn Yalow. Los dos primeros investigaron los neuropéptidos hipotalámicos, siendo Guillemin el descubridor de la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), de la somatostatina u hormona antagonista de la del crecimiento, y estudioso de las endorfinas, u opiáceos endógenos; Schally por su parte estudió la TRH trabajando en medio millón de hipotálamos de cerdo, identificó sus aminoácidos y finalmente la sintetizó. En cuanto a la somatostatina, encontró que inhibe el crecimiento, evita la ceguera en los diabéticos y modula la secreción de una serie de péptidos en el aparato digestivo, entre ellos la insulina. Su aporte más conocido fue tal vez el aislamiento

y síntesis de la gonadorelina, la hormona liberadora de las gonadotropinas que ha sido utilizada en tratamientos para la fertilidad y cuyos análogos son ampliamente usados en el cáncer de próstata, endometriosis y otras enfermedades. Yalow y Berson por otro lado diseñaron el método del radioinmunoanálisis, procedimiento de laboratorio que permite medir partículas muy pequeñas como las hormonas en sangre.

En 1978 nació Louise Brown, la primera niña concebida por fecundación *in vitro*. El descubrimiento de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos como el tamoxifeno y el raloxifeno, con efecto estrogénico en algunos tejidos y antiestrogénico en otros, aunado con el descubrimiento de más de un receptor estrogénico y la capacidad de una misma sustancia para actuar como agonista o antagonista, parcial o total según el tejido, muestran las potenciales diferencias de acción entre los estrógenos. En 1999 se comercializó el cetrorelix, un antagonista de LHRH para la prevención de la ovulación prematura en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada. Desde 1988 se encuentra disponible bajo restricciones estrictas la mifepristona, un contraceptivo antiprogesteroónico o píldora del día después; este es un medicamento cuestionable desde el punto de vista de la seguridad y de los aspectos religiosos y políticos, por lo que ha sido el centro de muchas polémicas. El misoprostol es una protaglandina que ha sido usada ilegalmente en muchos países como abortivo, o legalmente en Francia en asociación con la mifepristona. El misoprostol está legalmente autorizado para el tratamiento de la gastropatía por AINE, pero su mayor venta es como abortivo en los países latinoamericanos.

La suplencia androgénica no se ha usado tan frecuentemente como la estrogénica. Por supuesto que desde Brown-Sequard se han usado estos preparados con fines de rejuvenecimiento, recuperación de la potencia, tratamiento de la homosexualidad masculina, aumento de la libido, prevención de la osteoporosis o utilización de sus propiedades anabólicas. Los parches de testosterona disponibles, o bien resultan inconvenientes por su necesidad de aplicarse diariamente sobre el escroto, o porque producen dermatitis de contacto. La testosterona más barata y más usada en hipogonadismo masculino es el dipropionato para aplicación parenteral de depósito, pero tiene el problema de los picos altos iniciales y los niveles bajos posteriores, lo que además genera preocupación sobre sus efectos en la próstata.

Otro gran capítulo de la opoterapia –aunque este se ha dedicado más a la historia de las hormonas gonadales- es el de las hormonas de la tiroides. El aislamiento en 1914 de la tiroxina cristalizada por E.C. Kendall de la Clínica Mayo (y anteriormente de los laboratorios Parke Davis) estuvo precedida por numerosos aportes en el conocimiento del bocio endémico, del hipotiroidismo (Gull), del hipertiroidismo (Basedow, Graves) y de la tiroidina y luego la tiroglobulina (Baumann, Oswald).

En 1891 un paciente mixedematoso recobró dramáticamente su salud después de que se le administró extracto de tiroides. Esto hizo pensar a los académicos que sus investigaciones tenían importancia para su uso en la cama del enfermo, mientras que los prácticos encontraron aquí una razón más para utilizar preparados opoterápicos de múltiples glándulas (especie de “teriacas” a base de órganos); esta costumbre tuvo como líder al doctor Henry Harrower, quien no sólo prescribía sino que fabricaba productos organoterápicos. No sólo ofrecía unos 40 órganos con sus correspondientes dosis e

indicaciones, sino que respaldó dicha terapia con 67 artículos “científicos”, tres libros y numerosas conferencias. Golpe mortal a la organoterapia se la comenzó a dar Harvey Cushing en 1921, destacado neurocirujano y endocrinólogo que inició una campaña contra estas verdaderas “sopas de mondongo”; cuando la literatura endocrina se volvió explosiva, Harrower intentó mantenerse al día con una teoría, la “homoestimulación”, que tenía la ventaja de que el terapeuta no tenía que preocuparse por sobre-tratar a los pacientes, que adicionalmente veían a ser todos, pues según él, todas las enfermedades tienen algún componente de disfunción endocrina.

Algunos laboratorios que existieron en Colombia en los 40 fueron famosos por su opoterapia, entre ellos Labrapia (cuyos productos se denominaban órgano-cerebral, órgano-hepático, etc.) y Hormona, casa mejicana que se estableció en Colombia con inversiones locales de la familia Lleras, y que tuvo a Carlos Lleras Restrepo como presidente de su Junta y patrocinó por años un recordado premio científico llamado “Federico Lleras Acosta”. Llama la atención que en el PLM de 1944 que se ha re-editado en la conmemoración de los 60 años de su primera publicación, entre los numerosos productos que anuncia este laboratorio en Méjico pude contar no menos de 44 opoterápicos, la mayoría de “glándulas sin conducto” y que incluían extractos no sólo gonadales sino de próstata, mama, epíffisis, placenta, timo, paratiroides, y una curiosa hormona antitiroidea llamada “Tirofen”. Para los “trastornos neurovegetativos de la mujer con hipertiroidismo” tienen el “Poliglandin femenino antitiroideo” que contiene extracto de glándulas frescas (ovario, mama, timo, suprarrenal) más foliculina y más “hormona antitiroidea”. Semejante menjurje opoterápico se recomienda dar “entre una y tres grageas tres veces al día, junto con una dieta lacto-vegetariana”. Laboratorios Hormona en Colombia fue posteriormente adquirido por la casa Ayerst, que luego se fusionó con Wyeth, de la misma corporación AHP de Nueva York.

Lo de Kendall fue la obtención de una cantidad demasiado pequeña de cristales, por lo que en los siguientes años debió él intentar una serie de experimentos adicionales – la mayoría fracasados- para conseguir suficiente hormona que le permitiera estudiar su actividad fisiológica, lo que consiguió al encontrar que debía utilizar un tanque de níquel y no de hierro galvanizado o que no debía recolectar glándulas tiroides en otoño e invierno para sus extracciones, pues su contenido de yodo varía con las estaciones; con estos y otros trucos logró en el curso de varios años obtener 33 gramos de tiroxina.

El costo resultaba demasiado alto y su uso en terapéutica era difícil. Recordemos que en las épocas de Gull se recomendaba a los hipotiroideos almorzar y comer tiroides completo de buey, que como es obvio, tenía un sabor horrible. Después vendrían los extractos de tiroides y el tiroides desecado USP, y el de la casa Armour (una compañía de procesamiento de carnes que se metió en la opoterapia para poder darle un uso a las vísceras) llegó a tener mucho prestigio.

La síntesis de la tiroxina se debe a Harrington, quien logró solventar un problema al parecer insoluble de reducción del doble enlace del compuesto, pues los métodos utilizados removían los átomos de yodo. Tal vez por tratarse de ser un químico poco experimentado, intentó un método “como hacer un disparo en la oscuridad” que le funcionó, ante el asombro de profesores más doctos que él, que consideraron poco ortodoxa su metodología.

La tiroxina –más que la triyodotironina- se considera la terapia de suplencia tiroidea ideal, pues el mismo organismo metaboliza T4 a T3 (la hormona activa) sólo en las cantidades que se necesiten; **sólo hasta 1955 aparece un preparado estable de esta hormona, usada ya rutinariamente a finales del siglo XX.** En cuanto a las tioureas (o drogas antitiroideas), estas fueron descubiertas por “serendipity” por Ritcher y Clisby en 1942, cuando al hacer unas pruebas del gusto en las ratas, encontraron que les producía bocio. **En 1958 se administró hormona del crecimiento (GH) extraída de cadáveres humanos para el tratamiento del hipopituitarismo, la que tuvo que retirarse apresuradamente años más tarde por la contaminación con priones de las “vacas locas”, que causaban una mortal encefalitis espongiiforme bovina. Le siguió en 1985 la GH recombinante de primera generación y luego la de segunda generación (1987), con las mismas secuencias de aminoácidos que la GH endógena. En la década de 1960 se descubre la calcitonina, hormona hipocalcemiante. En 1988 aparece la octreotida, un análogo sintético de la somatostatina, para el tratamiento de la acromegalia. Le siguió la lanreotida (1995). Se comercializa la eritropoyetina humana recombinante para el tratamiento de la anemia renal en pacientes en hemodiálisis, la que (con la GH) ha resultado de amplio uso en algunos deportistas famosos, que –con los esteroides- las usan como doping.**

Otros aportes importantes en farmacología endocrina han sido las drogas para la osteoporosis. La expectativa de vida continúa su tendencia ascendente al paso de los años, y cada vez hay más mujeres con problemas asociados al climaterio, siendo la osteoporosis uno de los más reconocidos. El 95% de los casos de osteopenia o de fracturas osteoporóticas se presenta después de la menopausia y en general en la senilidad. Esto ha hecho tan populares los suplementos de calcio con vitamina D, y otros medicamentos como el flúor (más usado en Europa) o la calcitonina, más importante para el manejo de la enfermedad de Paget. Últimamente han aparecido los bisofonatos del tipo alendronato y risendronato, y próximamente se podrá utilizar uno que –administrado en infusión endovenosa- mantendrá sus efectos por un año. **En 1994 Se comercializa el paricalcitol, un análogo de la vitamina D, para el tratamiento del hiperparatiroidismo. Le siguió el doxercalciferol (1999).**

La historia de los corticoides y del descubrimiento de la insulina se trata en capítulos aparte. Esta hormona hipoglucemiante se produce hoy por métodos de DNA recombinante, los que también han servido para producir otras hormonas peptídicas como la somatotrofina u hormona del crecimiento humana. En el campo de la fertilidad se han utilizado los factores liberadores de hormonas gonadales o los estimulantes de la liberación de LH como el clomifeno. El descubrimiento de que la hiperprolactinemia causada por microtumores hipofisarios generaba infertilidad, llevó al perfeccionamiento de las drogas dopaminérgicas del tipo de la bromoergocriptina. De los órganos endocrinos que contenían cantidades negligibles de hormonas, se pasó a preparados –muy potentes, con sólo unos pocos microgramos- que resultan altamente efectivos y potencialmente tóxicos cuando se utilizan en dosis altas.

LA HISTORIA DEL REGAINE

La calvicie tiene frecuentemente causas genéticas, pero a menudo también de tipo hormonal androgénico, y es preocupación de hombres y mujeres por igual. No es raro que

cuando se conduce una investigación clínica de una droga en una determinada indicación, resulte que un efecto colateral es más interesante –desde el punto de vista de un nuevo uso terapéutico- que el que estaban investigando. Así ocurrió con el Viagra, y también con el minoxidil, cuya marca se conoce como Regaine. En ambos casos se trataba de drogas antihipertensivas, pero en cuanto al Regaine, los médicos participantes de finales de los años setenta empezaron a recibir informes de pacientes que se quejaban de crecimiento de vello. Los científicos de la Upjohn comprobaron el hallazgo, y prepararon una crema útil en hombres (y en mujeres) que empezaban a presentar alopecia, con resultados estadísticamente positivos en la mitad de los casos, aunque cosméticamente aceptables sólo en el 10%. Algo bueno es que no se presentaban situaciones de hipotensión en esta forma farmacéutica. Una teoría es que el minoxidil revierte la miniaturización del cabello, en la que el cabello se vuelve más pequeño y débil antes de caer totalmente.

La humanidad ha buscado desde el comienzo de la historia sustancias que le calmen el dolor, la tristeza, la angustia y el insomnio. En cuanto a la locura, bien sabemos que la edad contemporánea se consideraba un mal del demonio, una lepra mental, que hacía del individuo afectado un indeseable social que había que aislar y tratar como a alguien que lleva adentro el alma de un condenado. Las pociones para la sedación y la hipnosis fueron las bebidas alcohólicas, el láudano, la mandrágora y más adelante, los agentes alucinógenos, que hacen parte de la medicina folklórica. Medicamentos como tal (los bromuros, el hidrato de cloral y otro par) se usaron antes de 1900 como hipnóticos y sedantes, mas no como agentes anestésicos pues no lo son. La reserpina es de extracción **ayurvèdica**, pero su uso en psiquiatría duró **sólo** unos años e hizo parte de la terapéutica contemporánea. Los barbitúricos dominaron la escena en la primera mitad del siglo XX, inicialmente con el barbital, y luego desde 1912 con el fenobarbital, aún utilizado en el control de la epilepsia tipo “Grand mal”, y parte de sobredosis mortales que muchos personajes de cierta fama se auto administraron al abusar de esta droga somnífera y combinarla con el indispensable alcohol.

La nueva ciencia de la psiquiatría biológica, basada más en la comprensión bioquímica de los procesos mentales que en el mismo proceso psicoanalítico, nació en los cincuenta. Un esfuerzo adicional para tratar de categorizar los cuadros clínicos de los desórdenes mentales –tratando de evitar la dispersión diagnóstica que psiquiatras de todas las latitudes usaban para denominar los trastornos psicológicos según su propia escuela o sus maestros individuales- fue la aparición del manual estadístico diagnóstico que ya en su cuarta versión, conocido como el DSM-IV. Esto claro sin dejar de lado realidades tales como la estructura del yo (con sus mecanismos de defensa y su desintegración en la locura), el súper-yo y el ello o los diversos complejos que se deben resolver durante el desarrollo psicobiológico, que pioneros como Freud, Jung, Adler y otros psicoanalistas aportaron al conocimiento de la psiquis. Un tiempo después de Freud, Emil Kraepelin (Fig. 36-1) fundó en Dorpat el primer laboratorio de psicofarmacología para valorar en el humano el efecto de las drogas con acción sobre los estados de ánimo, los trastornos emocionales o los modificadores de la conducta en general. Posteriormente algunos de estos centros, dirigidos por prestigiosos psicofarmacólogos, se volvieron de obligatoria consulta experimental con el advenimiento de las estrictas regulaciones impuestas por la FDA y otros entes de su categoría. Kraepelin fue quien describió la psicosis maníaco- depresiva (ahora llamada bipolar) y la diferenció de la esquizofrenia, en cuanto a que no tenía un curso hacia la demencia y el deterioro. Describió también la melancolía involutiva que afecta a mujeres menopàusicas y a hombres que inician la tercera edad. Con la idea de que algo en la unidad sellada debía estremecerse si se quería aliviar a los severamente enfermos de la mente, se iniciaron las terapias convulsivas (insulínica, por tetrazol, la piroterapia y la terapia electroconvulsiva), la última de las cuales mantiene sus indicaciones. Estos tratamientos se dejan por lo general a deprimidos graves y “toreados”, pues ahora han aparecido drogas para la depresión refractaria, que inhiben la recaptación, tanto de la serotonina como de la norepinefrina. El DSM-IV ha dejado de lado las antiguas clasificaciones de neurosis y psicosis, o de psicopatías. Hoy se habla de síndromes más específicos como el trastorno de ansiedad generalizada (GAD), la histeria, la psicosis bipolar o la depresión psicòtica, la esquizofrenia, el estrés post-traumático o el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) para

mencionar sólo unos cuantos. La personalidad tiende a clasificarse según sus características, con su ansiedad o depresión concomitantes, lo que viene en parte a reemplazar el antiguo grupo de los “neuróticos”; y cuando el trastorno de la personalidad es más definido, ya venimos a hablar propiamente de psicópatas. El conocimiento de la neurofisiología y de la acción de los diferentes neurotransmisores en el sistema nervioso permitió el acceso a las modernas drogas de que hoy disponemos, tanto para el manejo de las enfermedades psiquiátricas propiamente dichas como para trastornos neurológicos, la epilepsia, el Parkinson, el Alzheimer y algunos otros.

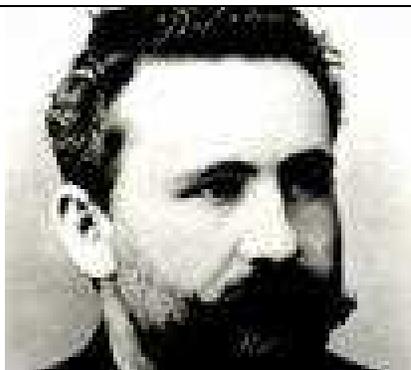


Fig. 36-1. Emil Kraepelin, padre de la psicofarmacología.

www.historiadelamedicina.org



Fig. 36-2. Caricatura de la época del diazepam, cuando en alguna población se propuso ponerlo en el agua, para combatir el estrés. Modificado de

www.caglecartoons.com

Para mediados del siglo XX ya se hablaba de “tranquilizante” al referirse a la acción de la reserpina, añadiéndole el apelativo de “mayor” si se trataba de la clorpromazina, para indicar su indicación como antipsicótico. Fue tranquilizante “menor” el meprobamato, antes de que comenzara el reino de las benzodiazepinas; antidepresivo fue la iproniazida, un mal agente antituberculoso pero inhibidor de la monoaminoxidasa, por lo que se inició la utilización de los IMAO y los nuevos grupos farmacológicos para tratar la melancolía.

Una droga que se llamó “maravillosa”, desarrollada por el científico checo Frank A. Berger, fue desde luego el meprobamato, que se comercializó con las marcas “Miltown” y “Ecuamil”. Alcanzó a prescribirse ampliamente antes de que se comprobara su poder adictivo, su marcada sedación o sus sobredosis fatales, como análogo que era de los barbitúricos. Fue la época de los comentarios jocosos como el del famoso cómico norteamericano Berle, que hacía llamar Miltown en vez de Milton, su verdadero nombre; o el del éxito del Ecuamil como antidiarreico, que aunque no trancaba las deposiciones líquidas hacían que al enfermo no le afectara la frecuencia inusitada de visitas al inodoro.

El clordiazepóxido de Richard Sternbach lo desbancó en 1957. Y poco tiempo después el famoso “Valium” de Roche, se convirtió en la droga más prescrita de la historia, como el ansiolítico benzodiazepínico número uno (Fig. 36-2). Amas de casa y ejecutivos empresariales por igual lo utilizaban para suavizar su nerviosismo, y hasta se llegó a hablar de la conveniencia de mezclar algunas partes de diazepam en el agua de los acueductos, para mantener tranquilos a los pobladores. El lorazepam y otros ansiolíticos de esta categoría han sido de mucha utilidad terapéutica, pero su uso debe ser controlado y en general de corto plazo. La molécula básica de benzodiazepina tiene efectos hipnóticos, sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivantes, pero la inclusión de estas sustancias en la categoría de controladas (o de francamente prohibidas), evitó la proliferación de genéricos, y hoy se mencionan más bien los nombres comerciales de compuestos que tienen más notoriamente alguna de las propiedades antes descritas, aunque algunos problemas extraordinariamente publicitados lograron un franco descenso de su popularidad inicial.

El manejo psicofarmacológico de la psicosis comenzó con el uso del carbonato de litio. Las sales de litio se usaron en el tratamiento de la gota, o como sustitutos de la sal de cocina en cardiacos, lo que llevó a su notoriedad por las severas intoxicaciones que produjo. En experimentos en animales para aumentar la solubilidad de los uratos, el australiano Cade encontró que el carbonato de litio tornó letárgicos a los cobayos, por lo que procedió a utilizarlo en los agitados y en los maníacos. Aunque en 1949 informó su efecto específico sobre la manía, este tratamiento se demoró en ser aceptado por el cuerpo médico.

La siguiente droga importante en el manejo de la psicosis fue la clorpromazina, una fenotiazina (conocida en los Estados Unidos como “Thorazine” y en nuestro medio como “Largactil”). El conocido estudio de los colorantes de la anilina dio lugar a la síntesis de fenotiazinas; Ehrlich –quien postuló las interacciones específicas entre las drogas y los tejidos, incluso sugirió que las psicosis podían tratarse con azul de metileno. La prometazina un tiempo más tarde resultó tener propiedades antihistamínicas y fuertemente sedantes, y su descubridor Charpentier aisló posteriormente la clorpromazina. Dado que esta droga tiene gran número de acciones farmacológicas, primordialmente su acción central (denominada entonces ataràxica o neuroléptica) fue estudiada por importantes investigadores. La historia es como sigue: la clorpromazina era uno de los antihistamínicos que poseía Rhone-Poulenc en su portafolio, pero a nadie se le había ocurrido usarla en psiquiatría. En 1952 el cirujano parisiense Henry Laborit encontró que esta droga le quitaba la ansiedad a los pacientes quirúrgicos antes de salir para el quirófano, por lo que empezó a divulgar la idea de que debía ser un producto con utilidad en psiquiatra. Uno de sus amigos cirujanos tenía un cuñado psiquiatra de nombre Pierre Deniker, quien lo usó en sus pacientes más agitados y por lo tanto incontrolables. En aquellos momentos la droga ya

pertenecía a los laboratorios Smith Kline de Filadelfia, que lo había lanzado como antiemético. Cuando se enteraron de que los franceses de la historia habían tenido un tremendo éxito con sus pacientes psiquiátricos, SK invitó a Deniker a convencer a sus colegas americanos a hacer ensayos clínicos con la droga, pero estos insistían en que era un sedante más, y su interés radicaba en el psicoanálisis y en el conductismo. Al fin lograron ensayarlo en los hospitales mentales estatales, con lo que consiguieron la aprobación de la FDA en esta indicación en 1954. Diez años más tarde, 50 millones de pacientes en el mundo habían sido tratados con el Largactil. Además de Laborit, cuyo trabajo era el de mejorar la potencia de los agentes anestésicos y de Deniker, Curvoisier, Delay y Paraire por separado estudiaron su uso en psicosis; resultó tan efectivo, particularmente en el tratamiento de la manía y de la excitación psicomotora, que finalmente estas fueron las indicaciones primordiales para el Largactil. Los cocteles anestésicos que incluían drogas como la clorpromazina y el Fentanyl entre otras, se empezaron a ensayar por su poder sedante y analgésico. Investigando los efectos analgésicos de las propiofenonas, el belga Paul Janssen produjo una butirofenona que resultó de añadir un grupo metileno a una propiofenona, y de allí salió el Haloperidol, sustancia con actividad neuroléptica prácticamente pura. Otras fenotiazinas han sido utilizadas para el insomnio, como antieméticos, antialérgicos, en medicamentos para la tos, y de allí se han derivado los agentes procinéticos antidopaminérgicos como la metoclopramida, muy usadas como antieméticos, en el manejo de la dispepsia no ulcerosa y en el síndrome de intestino irritable. Nuevos antipsicóticos han sido la olanzapina, clozapina, queitapina y risperidona

La depresión ha sido descrita en viejos libros como la Biblia, que muestra una depresión clásica en la historia del rey Saúl, o el suicidio de Ajax narrado en La Iliada. Hipócrates, Celso, Galeno y Areteo entre otros hablaron de este cambio en el estado de ánimo, y el primero acuñó los términos de manía y de melancolía. Así como las fenotiazinas provinieron de los colorantes de anilina, los inhibidores de la MAO se originaron en un derivado de la isoniazida. La molécula antidepressiva de los tricíclicos –el iminodibenzilovenía de Thiele y Holzinger a finales del XIX. Cuarenta derivados que tenían propiedades antihistamínicas, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos fueron sintetizados por Häflinger y Schindler, uno de ellos la imipramina (Tofranil), molécula fenotiazinica modificada. Quien comprobó su utilidad como antidepressivo, pues era más bien un pobre antipsicótico, fue Kuhn; fue él quien demostró por medio de estudios clínicos que los pacientes con depresión endógena caracterizados por su inactividad, pero en cambio los deprimidos ansiosos y agitados empeoraban con este compuesto; de allí se derivaron otros conocidos agentes tricíclicos entre los cuales queremos destacar a la amitriptilina (muy utilizado hoy para el dolor neuropático). El mejor conocimiento de los neurotransmisores y de sus receptores en el sistema nervioso, y de las concentraciones de estos en líquido cefalorraquídeo u orina por ejemplo, dio lugar a la aparición de un nuevo grupo de inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI), amina biogénica que como sabemos es necesaria para mantener un buen estado de ánimo, mientras que la ingestión de drogas alucinógenas produce un lavado del cerebro con un aumento súbito y masivo de la concentración de dopamina. Basado en las investigaciones de Arvid Carlsson, el bioquímico Ray Fuller sintetizó en 1972 la fluoxetina, que quince años más tarde se lanzaría con éxito rotundo. La marca original de la fluoxetina se popularizó tanto (se calcula que 40 millones de pacientes reciben tratamiento con esta droga), que recientemente apareció un libro que defiende las posturas filosóficas de Platón para afrontar

las penas de la vida en vez de la frecuente utilización del mencionado antidepresivo. Otros SSRI han aparecido después, como sertralina, paroxetina, fluvoxamina, al igual que otros tipos de antidepresivos con más efecto sedante como la trazodona o que además bloquean la norepinefrina como la venlafaxina. El manejo inicial de los casos de depresión leve a moderada ha caído dentro del campo de la medicina general. Otras entidades otrora de control insatisfactorio como el TOC, el GAD, los trastornos relacionados con la ingesta de alimentos por ejemplo, se pueden tratar de una manera más eficaz con estos nuevos compuestos.

Tabla.- Hitos en psiquiatría biológica

1869. Lanzamiento del hidrato de cloral para el tratamiento de la manía y de la melancolía; *también como agente hipnótico y sedante.*

1875. Freud propone que se use la cocaína como psicofármaco.

1882. Se introduce el paraldehído.

1892. Kraepelin inicia investigaciones en sujetos sanos con drogas como la morfina, alcohol, éter y paraldehído.

1903. Salen al mercado los barbitúricos: *aparece el barbital, primer barbiturato, como agente hipnótico-sedante, seguido del fenobarbital, al que por casualidad se le encontró después su efecto antiepiléptico (1912) y el secobarbital, o Seconal, usado como hipnótico de acción rápida y en premedicación anestésica (1934).*

1917. Julius Wagner-Jauregg, un experto en bocio endémico utiliza la piroterapia (inyección de plasmodios) para unos casos de psicosis por sífilis, por lo que recibió el premio Nóbel diez años más tarde.

1922. Se produce coma inducido por barbitúricos.

1927. Dos años después del descubrimiento de la insulina, Manfred Sakel la utiliza en el tratamiento de los esquizofrénicos, generando choques hipoglicémicos.

1931. La reserpina, alcaloide de una planta utilizada folclóricamente en la India antigua, se introduce en occidente por Sen y Bose.

1934. Ladislav von Meduna produce convulsiones inducidas por el pentilene-tetrazol.

1937. Antonio Caetano (De Abreu Freire) Egas-Monis, un neurocirujano, político y diplomático portugués, introdujo la leucotomía prefrontal para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Aunque a este discípulo de Cajal se debe el método de la arteriografía cerebral, se le dio en 1949 el Premio Nóbel por la psicocirugía, procedimiento que cayó en desuso por sus catastróficos efectos sobre el psiquismo.

1938. La terapia electroconvulsiva, aún utilizada en depresión severa, se introduce en medicina por los italianos Ugo Cerletti y Lucio Bini.

1943. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es sintetizada por Albert Hofmann.

1949. El psiquiatra australiano John Cade describió el tratamiento de la excitación maníaca con Eskalith, marca del carbonato de litio. Inicialmente había observado en animales que el Litio los aletargaba.

1952. Se lanza la clorpromazina. Dos años antes Charpentier la había sintetizado con el fin de conseguir un histaminérgico que sirviera como

potenciador anestésico. El cirujano francés Laborit mostró que producía una hibernación artificial. Pero su verdadero (y actual uso) en agitación y psicosis se debe a los grupos de Paraire y Sigwald, Delay y Deniker, Lehmann y Hanrahan. La clorpromazina -análogo de la prometazina antihistamínica- se presentó entonces como un agente antipsicótico. Le siguieron la perfenazina (1957), la trifluoperazina (1957), la metotrimeprazina (1957), la tioridazina (1958), la flufenazina (1959), la periciazina (1964) y la pipotiazina (1973).

1953. Nathan Kline confirma que la reserpina (Serpasol) puede utilizarse en el tratamiento de la esquizofrenia. Este mismo investigador fue uno de los primeros en informar en 1958 la utilidad de los IMAO en el tratamiento de la depresión. Sobre estos IMAO se comunicó que los pacientes tuberculosos tratados con el agente antituberculoso iproniazida - primer inhibidor de la MAO- experimentaban una gran sensación de bienestar. Como consecuencia se propuso su aplicación en psiquiatría y se informó (1957) de su buena actividad antidepresiva. En 1959 aparece la fenelzina, inhibidor de la MAO-A irreversible, como antidepresor; le siguió la tranilcipromina (1960). La popularidad de los inhibidores de la MAO decayó a principios de los años 1960 por sus importantes interacciones adversas con otros medicamentos y algunos alimentos.

1954. Berger descubre el meprobamato.

1955. Thomas Kuhn encuentra que la imipramina sirve para la depresión, mas no para la agitación. Este es un análogo estructural del antipsicótico promazina. Le siguieron la amitriptilina (1961), la trimipramina (1961), la desipramina (1962), la nortriptilina (1963), la carbamazepina (1963), la doxepina (1964), la clomipramina (1969), la dosulepina (1969), la butriptilina (1974), la amineptina (1976) y la amoxapina (1980).

1955. La casa Ciba-Geigy introdujo el metifenidato (Ritalina) para diversos trastornos mentales, pero sólo hasta 1967 queda con su indicación actual, para el trastorno hiperactivo y de déficit de atención (ADHD).

1957. Se señala la función de la serotonina como neurotransmisor. Los antidepresivos tricíclicos que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina (5-HT) en las neuronas se convirtieron en los fármacos de primera elección para el tratamiento de las enfermedades depresivas a principios de los años 1960.

1959. Paul Janssen, quien luego tuvo su propio laboratorio farmacéutico, sintetizó el haloperidol, una butirofenona usada como agente antipsicótico. Le siguen el droperidol (1963) y el benperidol (1966). Este mismo año se observa la deficiencia de dopamina en el estriado de pacientes fallecidos con parkinsonismo o síntomas acinéticos e hipertónicos.

1960. Richard Sternbach, de Laboratorios Roche, inaugura la era de las benzodiazepinas al descubrir el clordiazepóxido (Librium) para el tratamiento de la ansiedad y trastornos afines, cinco años después de que se sintetizaran las primeras benzodiazepinas. Le siguieron más de veinte de estas moléculas, entre ellas el diazepam (1961), el clorazepato (1967), el lorazepam (1971), el bromazepam (1974), el clobazam (1975), el alprazolam (1983) y el metaclazepam (1987). Las benzodiazepinas han sido a menudo los fármacos de elección cuando se ha necesitado un efecto ansiolítico, sedante o hipnótico. En 1964 se introduce el diazepam parenteral como fármaco antiepiléptico; le siguen en esta indicación el lorazepam inyectable (1971), el clonazepam (usado por vía oral) y el clobazam.

1962. *Se postula la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia. Se selecciona el receptor D2 de la dopamina como objetivo de los fármacos antipsicóticos. Aparece el zuclopentixol, primer tioxanteno, como agente antipsicótico. Le siguió el flupentixol en 1966.*

1970. *Los anticonvulsivantes carbamazepina y ácido valproico resultan útiles en el trastorno bipolar tipo I.*

1971. *Se introduce la sulpirida, primera benzamida sustituida, como agente antipsicótico. Le siguieron la amisulprida (1986), la levosulpirida (1987) y la remoxiprida (1990). Se demuestra la eficacia de la levodopa en la enfermedad de Parkinson.*

1972. *Ray Fuller, basado en investigaciones previas de Arvid Carlsson, sintetiza la fluoxetina. Aparece la clozapina, neuroléptico con poca propensión a producir síntomas extrapiramidales. Aparece la combinación de levodopa más carbidopa, inhibidor de la dopa-descarboxilasa. Le siguió la levodopa más benserazida (1973).*

1973. *Nóbel por el estudio del comportamiento animal, hecho por los austriacos K. Ritter von Frisch y Konrad Lorenz, además del holandés Nikolaas Tinbergen.*

1982. *Se demostró que la gravedad de los síntomas extrapiramidales de los neurolépticos convencionales se reducía con la coadministración de un antagonista de los receptores 5-HT₂. El siguiente paso lógico fue el desarrollo de fármacos con las propiedades antagonistas de los receptores D₂ y 5-HT₂, que condujo a la aparición de la risperidona en 1993. Aparece también la zotepina, dibenzotiepina tricíclica.*

1986. *El ansiolítico no benzodiazepínico Buspirona - una azapirona relacionada con el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}- es aprobado por la FDA. Se introduce el carbonato de litio para el tratamiento de la manía y dieciocho años más tarde se comunica su actividad estabilizadora del ánimo.*

1987. *Aparece la fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) para el tratamiento de la depresión. Le siguieron la fluoxetina, el citalopram (1989), la sertralina (1990) y la paroxetina (1991).*

1989 *Se comercializa el acamprosato, un agente GABAérgico, para el tratamiento del síndrome de abstinencia en el alcoholismo.*

1991. *Aparece la toloxatona, un inhibidor reversible selectivo de la MAO-A, en el tratamiento de la depresión. Le siguió la moclobemida (1990). Los inhibidores reversibles selectivos de la MAO-A presentan menos efectos sistémicos y un menor riesgo de interacciones farmacológicas y dietéticas que los inhibidores irreversibles de la MAO. Aparece el modafinilo para el tratamiento de la narcolepsia.*

1992 *Aparece la mirtazapina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, en el tratamiento de la depresión. Aparece la nefazodona, antagonista serotoninérgico (5-HT₂) e inhibidor de la recaptación de la serotonina, en el tratamiento de la depresión. Luego viene la venlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina.*

Aparece la risperidona, un antagonista dopaminérgico (D₂) y serotoninérgico (5-HT₂), para el tratamiento de la esquizofrenia. Le siguieron el sertindol (1996) y la olanzapina
1997 *Se comercializa la amfebutamona (bupropión) la primera medicación por prescripción sin nicotina para el abandono del hábito tabáquico.*

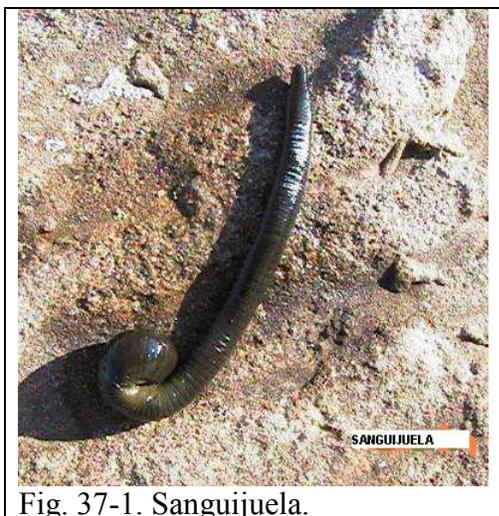
1998 *Aparece la reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, para el tratamiento de la depresión.*

1999. Se comercializa el zaleplon, un agente hipnótico, sedativo, no benzodiacepínico, para el tratamiento del insomnio. Del mismo grupo son el zolpidem y la zopiclona.

37

DE LAS SANGUIJUELAS A LAS TRANSFUSIONES

Sangrías, lavativas y sanguijuelas (Fig. 37-1) estaban a la orden del día en la terapéutica tradicional de los médicos que practicaban en aquellas sociedades. La cantidad de sangre derramada en las sangrías realizadas por algún galeno exitoso podía compararse con lo que sucedía en alguno de los combates de las más sangrientas batallas. Los más destacados médicos estimulaban su utilización, y personajes como Benjamin Rush (1745-1813), tenido por padre de la medicina americana, la consideraba de mucha utilidad en la terapéutica general y en la de las enfermedades crónicas en particular. Para ilustrar el peligro del abuso de sangrías, comento aquí el caso del paciente Miguel Saturnino Uribe, quien debió ser atendido por el médico Antonio Vargas Reyes en 1846 y que se incluyó en el libro biográfico de este último escrito por Roberto De Zubiría. El señor Uribe era un importante comerciante santandereano que residía en Bogotá, y al presentar algunos síntomas de ansiedad, precordialgias y palpitaciones, se puso en manos de los médicos que le diagnosticaron “un aneurisma de los vasos que emergen del corazón”. Se le iniciaron las consabidas sangrías, lavativas, dieta estricta y reposo absoluto, y entre más los sangraban, más astenia y disnea presentaba. Cuando ya estaba desahuciado lo vio Vargas, quien observó que el soplo, descrito como “ruidos de fuelle en el corazón”, era sistólico, irradiado a cuello y a arterias periféricas, sin cardiomegalia, por lo que le diagnosticó anemia muy severa, que trató con “buen vino, carne, huevos, leche, hierro y baños fríos”. Con esto, el buen señor Uribe se recuperó y sólo vino a morir ¡17 años después! Me pregunto si lo que inicialmente tuvo no sería algo de estrés y tal vez algún soplo de esos tan comunes que se asocian con el prolapso de válvula mitral. La iatrogenia – que he de reconocer que los médicos somos tan propensos a causar – es debida en parte al olvido sistemático que hacemos del “Primum non nocere”. En cuanto a las sanguijuelas, en un solo año se importaron en Francia 41 millones de ellas, y en Estados Unidos una sola firma importó medio millón y su competidor, 300.000. Drogas eventualmente tóxicas, que contenían mercurio, plomo y arsénico –popularizadas desde la época de Paracelso-, además de fuertes hierbas purgantes, hacían parte del armamentario terapéutico de un médico del siglo XIX.



<http://www.bellavistaordesa.com>

Toda esta terapéutica era fruto de la manera de pensar de la época: había que extraer el mal de la sangre por medio de las sanguijuelas, o del aparato digestivo por la inducción del vómito (emesis) con la administración de laxantes. Pero lo contrario, reponer sangre –o líquidos con cristaloides- también era válido, en los heridos de la guerra, en las parturientas con hemorragias severas, y en algunos otros casos. La primera transfusión sanguínea de que se tenga noticia ocurrió en 1492 –el año del descubrimiento de América- y no se realizó en cualquier paciente: fue nada menos que el Papa Inocencio VII, a quien se le administró sangre de tres individuos sanos según recomendación de sus médicos. Pero el enfermo pontífice no se repuso de su mal y falleció poco tiempo después, no dice la historia si por razón de su enfermedad, o por complicaciones de la transfusión. Tampoco se conocía la fisiología de la circulación, la que se vino a describir en el siglo XVII gracias al William Harvey (la circulación mayor o que circula por el cuerpo) y a Miguel Serveto (la circulación menor, o que lleva la sangre a los pulmones para su oxigenación). La siguiente experiencia no fue en otro Obispo de Roma. Con más sentido común, el médico inglés Richard Lower transfundió sangre de unos perros a otros en 1665, y tuvo éxito, pues la mayoría de los animales de experimentación sobrevivieron. Pero este investigador –y su colega francés Jean-Baptiste Denis, estaba seguramente en la creencia de que todas las sangres eran iguales. Entonces –también manos a la obra- se pusieron a extraer el líquido púrpura de ovejas y corderos para aplicárselo a seres humanos, e informaron que el procedimiento había sido también exitoso. La práctica se extendió pero en la primera década de su uso se informaron varias muertes, por lo que se declaró ilegal la intervención y dejó de pensarse en transfusiones por el siguiente siglo y medio. Para esta época se utilizaron también métodos poco ortodoxos que incluyeron hasta el uso de leche humana y de cabra como sustituto de la sangre. No conocemos la técnica exacta de la transfusión, pues no existían las agujas hipodérmicas ni medios de preservar la sangre; pero asumimos que de alguna manera se extraía de una vena por medio de una incisión con un objeto cortante y se colocaba un tubo que conectaba al donante con el receptor.

En el Barroco se impulsó el uso del agua como medicamento. Se recomendaba beber agua, lavarse las manos y el cuerpo. Algunas centurias después, las inyecciones intravenosas y las transfusiones sanguíneas son utilizadas para dar fuerza y vigor a la sangre, se usan como medicamentos, más que como terapia de reemplazo.

Como ocurría con frecuencia en esas épocas, la falta de comunicación hacía que experiencias exitosas quedaran en el olvido. Tal fue el caso de Syng Physick, quien en 1795 –por los años de la iniciación de los dos primeros hospitales americanos en Filadelfia- logró la primera transfusión exitosa de humano a humano, pero este logro americano nunca se publicó. En Gran Bretaña, el obstetra James Blundell le sacó sangre en 1818 al esposo de una parturienta que tuvo una hemorragia post-parto severa y se la aplicó exitosamente, controlando el episodio. Repitió el procedimiento en un total de diez casos, obteniendo beneficios en cinco de ellos.

Algún tiempo después –en 1853- se realizó un invento extraordinario. Dos científicos lograron de manera independiente desarrollar una jeringa (o tubo que contenía un émbolo), con una aguja hueca adaptada al final, que permitía penetrar la piel sin necesidad de incisión, y además también la vena, para permitir el paso del líquido de cualquier naturaleza (medicamentosa, coloidal, o sanguínea. Estos científicos fueron el médico escocés Alexander Wood (1817-1884) y el cirujano francés Charles Gabriel Pravaz (1791-1853). Wood era el secretario del Colegio Real de Médicos de Edimburgo y había hecho experimentos con estos pequeños instrumentos, lo que lo impulsó a publicar un artículo científico sobre su uso en las neuralgias con la administración de opiáceos, en el que se observó que el procedimiento se podía ampliar a la administración de cualquier otro líquido. La Jeringa de Pravaz se volvió popular en los quirófanos.

Volviendo a las transfusiones, estas se facilitaron con la aparición de las agujas, pero se continuaban presentando dos problemas mayores: se formaban coágulos durante el procedimiento (no hubo anticoagulantes antes de 1914) y la presencia de reacciones transfusionales severas en la mitad de los casos, frecuentemente letales. Para esto último, la aclaración vino en 1900, cuando el austriaco Karl Landsteiner (más adelante premiado con el Nóbel) descubrió tres de los grupos sanguíneos (A, B y O) y apenas dos años después, dos de sus estudiantes encontraron el otro grupo importante, el AB. Más adelante Landsteiner describió otros dos grupos (el MN y el P) y otros más se encontrarían años más tarde, el más importante de ellos el factor Rhesus (del macaco, que sirvió para detectar el anticuerpo que da el Rh positivo –en el 85% de los casos- o negativo). En la segunda década del siglo se acuñaron los términos “donante universal” (los del grupo O pueden darle sangre a todos) y “receptor universal” (los del AB pueden recibir sangre de todos). Este aporte de Roger Lee fue pronto complementado con la aparición de anticoagulantes, en particular la solución citrato-glucosa (Francis Rous y J.R. Turner) que-añadida a la sangre extraída, podía conservarse en frascos que se refrigeraban. El primer banco de sangre se inició en el Hospital de Leningrado (San Petersburgo actual) y el término correspondiente se acuñó en 1937, cuando Bernard Fantus estableció el Banco de Sangre del Hospital Cook County en Chicago.

En cuanto a las jeringas, estas fueron evolucionando en tamaños, materiales y medidas. Se utilizaron también para colocarlas al final de tubos plásticos o de goma, que en el otro extremo estaban conectados a un frasco –inicialmente de vidrio- de polietileno, que contiene agua estéril con cristaloideos o coloides (tales como cloruro de sodio, glucosa, bicarbonato, lactato), sangre o medicamentos. Algunos fisiólogos y bioquímicos como Sidney Ringer, Thomas Graham y Alexis Hartmann estudiaron la importancia de los electrolitos para las células vivas y desarrollaron importantes soluciones que empezaron a ser usadas en el laboratorio y en los hospitales, como terapia de suplencia hidroelectrolítica. En 1882, Ringer desarrolló su famosa solución para sus estudios en corazón de rana, usando cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y bicarbonato de sodio en las concentraciones usuales en los líquidos corporales. Bayliss –discípulo de Ringer y co-descubridor con Starling de la primera hormona- la utilizó en sus investigaciones, y también en pacientes, para tratar la hipotensión arterial. Hartmann modificó la solución de Ringer para tratar acidosis infantiles, añadiéndole lactato; de esta manera el lactato-Ringer –muy usado en cirugía, acidosis metabólica o en quemados- se denominó la solución de Hartmann. La administración de soluciones hidratantes y de suplencia es ahora rutinaria en

los hospitales, lo que ha venido de la mano con nuevos desarrollos en el campo de los equipos para administrar soluciones, como las bombas de infusión continua, que permite el microgoteo para dar drogas como la insulina, antibióticos y otros, o para dosis infantiles. Las jeringas fueron progresando en su tecnología. Benjamin A. Rubin inventó la aguja para vacunación –usada para la vacunación de un millón de niños americanos con la vacuna de Salk- y para pruebas como la tuberculina o las usadas en alergia, Arthur E. Smith logró patentar muchas de las jeringas desechables en los Estados Unidos, en 1954, la compañía Becton & Dickinson inició la producción en masa de jeringas de vidrio y agujas desechables. Inmediatamente después aparecieron las jeringas plásticas desechables de Productos Roehr y las de Colin Murdoch, un farmacéuta de Timaru, Nueva Zelanda, quien además ha sido un inventor prolífico que ha obtenido cuarenta y seis diferentes patentes, como alarmas para evitar robos, jeringas automáticas para la vacunación de animales, los frascos sellados a prueba de apertura por niños (lo que les da seguridad contra una eventual intoxicación), y una pistola que dispara tranquilizantes, de amplio uso en veterinaria para poder inmovilizar animales que necesitan por ejemplo atención o una intervención quirúrgica, o en caso de que estén agrediendo humanos y haya que sedarlos a distancia. La vía parenteral incluye también la alimentación con aminoácidos, usada en quemados y en pacientes severamente desnutridos o con cirugías mayores que necesitan este reemplazo. Otras vías de administración adicionales a las tradicionales formas farmacéuticas por vía oral son las de la vía aérea, como los diferentes inhaladores de medicamentos, de amplio uso en asmáticos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La oxigenoterapia es también algo muy importante en estos pacientes y en los cardiacos, al igual que en la anestesia, procedimiento en el cual se utilizan numerosos gases anestésicos. El oxígeno nos recuerda a Scheele y a Lavoisier, el químico francés que llevó adelante el proyecto de Boyle, usó la balanza a en forma sistemática, escribió un tratado elemental de química en el que describió treinta elementos, usó la ecuación química y planteó que el peso de los productos, antes de una reacción es el mismo que después de la reacción. Por esos altibajos de la política francesa de aquellos días, Lavoisier fue procesado y murió en la guillotina.

38 **NEUROTRANSMISORES EN NEUROLOGÍA Y MUSCULATURA LISA**

Las terminales nerviosas liberan en el espacio sináptico unas sustancias generalmente aminadas, que se forman a partir de substratos y por la acción de unas enzimas que se activan debido a los cambios generados por el transporte nervioso de electrones. Estas sustancias son las responsables de la transmisión sináptica de mensajes interneuronales y han recibido diferentes nombres: autacoides (auto-remedios), hormonas locales, y más recientemente neurotransmisores. Entre los más conocidos están la acetil-colina, epinefrina, norepinefrina y dopamina, histamina y serotonina, endorfinas, neuropéptidos y algunos más. El conocimiento de este novedoso campo empezó a ampliarse en el siglo XIX, con el aislamiento de los diferentes alcaloides contenidos en las plantas con efectos farmacológicos. La nueva biología molecular estudia estos fenómenos, al igual que otros muchos como los del sistema inmunológico, observándose una relación estrecha entre este y otros como el endocrino y el neurológico.

Precisamente una parte de este último, el así llamado sistema nervioso autónomo o neurovegetativo, funciona basándose en neurotransmisores. En general podríamos decir que el parasimpático o vagal (ya que el neumogástrico o X par craneal regula buena parte de este sistema, controlando vísceras que contienen músculo liso o el miocardio), funciona basándose en la acetil-colina, por lo que se denomina “sistema colinérgico”, inhibidor, para el descanso o la huida. Por otro lado el simpático funciona con aminas presoras del tipo norepinefrina, epinefrina y dopamina, denominado “sistema adrenérgico”, excitador, para el estado de alerta y para la lucha; lleva el nombre de adrenérgico pues uno de los sitios más importantes donde se producen es la medula adrenal; la primera epinefrina usada en terapéutica se llamaba comercialmente “Adrenalina”, y esta marca se popularizó tanto que se usan indistintamente los términos adrenalina o epinefrina. Fibras simpáticas que controlan las glándulas sudoríparas por otro lado, funcionan con acetil-colina y no con norepinefrina. La neurona pre-ganglionar siempre funciona con el primer neurotransmisor, tanto para el sistema simpático como para el parasimpático. Igual ocurre con el control de los músculos voluntarios. Quiero citar algunos nombres de pioneros del concepto neurohumoral y del sistema neurovegetativo: Lewandowski, Langley, Elliott, Dixon, Hunt, Loewi (al que mencionamos mas adelante).

Se fueron encontrando entonces sustancias que tenían actividad colinérgica (colinomiméticos) o anticolinérgica (atropínicos), adrenérgica (simpático-miméticos) o antiadrenérgicos (simpático-líticos); posteriormente se desarrollaron los conceptos de antagonistas y bloqueadores, o de moduladores, de los receptores de membrana o intracitosólicos, que se basaron en estudios pioneros de investigadores como Alquist o Black. Buena parte de las drogas que se utilizan actualmente en terapéutica pertenecen a estos grupos, o son inhibidores enzimáticos, así que la fisiología y la farmacología mejoraron notoriamente con el conocimiento de la bioquímica.

El desarrollo de las ciencias neurológicas se fue logrando al tiempo que se conocía el metabolismo y función de los neurotransmisores, que intervienen en las enfermedades psicosomáticas y han influido en la creciente importancia de la psiquiatría biológica. Muchos investigadores lograron sus premios Nóbel en este campo del conocimiento (ver Tabla), contribuyendo a un mejor conocimiento de la neurona, de su estructura histológica y de su fisiología, que incluyó el estudio del oído interno, de la visión y de los otros órganos sensoriales. Entre los primeros científicos en obtener esta presea estuvo Henry Dale, británico que trabajó en universidades y en los Laboratorios Wellcome, y que estudió el cornezuelo de centeno, descubrió la histamina y la acetilcolina; otro colega, el alemán Otto Loewi en un elegante experimento pudo retardar la frecuencia cardíaca de las ranas por medio de estímulos nerviosos, logrando el mismo efecto bradicardizante al extraer líquido intersticial que le inyectó a una segunda rana. El neurotransmisor que allí había era la acetilcolina de Dale, lo que lo llevó a un cuidadoso estudio de la transmisión química de los impulsos nerviosos que se hace cuando la distancia sináptica entre la terminal de la primera neurona y las dendritas de la segunda es grande, pues cuando es corta, el estímulo interneuronal es simplemente eléctrico. Un oftalmólogo, el suizo Walter Hess, fue otro de los galardonados en Estocolmo, que a punta de estimular eléctricamente a los animales de experimentación, logró ubicar los centros nerviosos del sistema neurovegetativo, responsable de los comportamientos automáticos; base del cerebro, bulbo raquídeo e hipotálamo fueron los sitios anatómicos en que localizó dichos centros.

La historia de los *antiepilépticos* se inició con la información –en 1857- de la eficacia antiepiléptica del bromuro, que por cincuenta años fue el tratamiento principal para la epilepsia, hasta que lo sustituyó el fenobarbital. Luego se intentó buscar un derivado no sedante que inhibiera las convulsiones por electroshock en animales de experimentación, lo que dio lugar a la fenitonia (difenilhidantoinato sódico), descubierto por Blitz en 1908 pero introducido en la práctica como anticonvulsivante por Merritt en 1938; dos años después Tracey Putnam da a conocer su experiencia con la fenitoína, como un tratamiento antiepiléptico. El descubrimiento de otros neurotransmisores como el GABA (**ácido gamma-aminobutírico**) dio lugar a la aparición de nuevos y modernos antiepilépticos que permiten un mejor manejo de los diversos trastornos convulsivos, que en casos refractarios requieren manejo de polifarmacia. En 1963 se introduce la carbamazepina como antiepiléptico con amplio espectro de actividad. Le siguió la oxcarbazepina (1990). El NIH estableció en 1975 el Programa para el Desarrollo de Anticonvulsivos para hallar fármacos anticonvulsivos más eficaces y más seguros, pero no se comercializó ninguno nuevo hasta la aparición en 1985 de la progabida, un agonista GABA. **(Este ácido es segregado por las células gabaérgicas de la médula espinal –o interneuronas- y también por células del cerebelo, ganglios basales y corteza y su secreción produce inhibición de las convulsiones).** Al año siguiente se introduce el valproato sódico, que mejora la liberación de GABA y en 1988 la vigabatrina, un inhibidor reversible de la transaminasa del GABA (enzima implicada en su catabolismo) como fármaco antiepiléptico. Tres años después se comercializa la lamotrigina, un inhibidor de la liberación de ácido glutámico, como tratamiento coadyuvante antiepiléptico. En 1993 aparece la gabapentina, un análogo del GABA, para el tratamiento de la epilepsia. Unos años después se comercializa la tiagabina, un inhibidor de la recaptación de GABA, como tratamiento coadyuvante en las convulsiones parciales epilépticas.

En 1975 se descubren déficit colinérgicos significativos en pacientes fallecidos de enfermedad de **Alzheimer**. Veinte años después comenzaron los ensayos clínicos a gran escala con inhibidores de la acetilcolinesterasa. En 1996 se comercializó la tacrina, el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa y primer fármaco para tratar específicamente los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, que fue ventajosamente sustituido por la galantamina (1994), el donepezilo (1996) y la rivastigmina. Aparecen drogas para el tratamiento de la enfermedad de **Parkinson**, como la dopa, la carbidopa, el antiviral amantadina y la selegilina, inhibidor selectivo de la MAO-B. También la bromocriptina, agonista de los receptores de la dopamina, como terapia antiparkinsoniana y para la supresión de la lactación puerperal; le siguió la cabergolina (1993), la quinagolida y la tergurida. Se comercializa el sumatriptán, el primer agonista del receptor 5-HT₁ en el mercado, para el tratamiento de la **migraña**. Le siguieron el zolmitriptán (1997), el naratriptán y el rizatriptán. Aparece el interferón beta 1b, el primer tratamiento para la **esclerosis múltiple**. En 1999 aparece el acetato de glatiramer, un copolímero sintético, como primer fármaco no esteroideo, no interferón, para disminuir la frecuencia de los ataques en pacientes con esclerosis múltiple en remisión con recaídas. También el riluzol, un inhibidor de la liberación de ácido glutámico, para el tratamiento de la **esclerosis lateral amiotrófica**.

LA HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA O BOTOX

Jean Carruthers -un oftalmólogo canadiense- decidió tratar en 1987 con pequeñas cantidades de Botox a una paciente que presentaba **blefarospasmo**, droga que reduce la actividad de músculos hiperactivos al bloquear los impulsos nerviosos. El blefarospasmo causa parpadeo excesivo y en ocasiones cierra bruscamente el ojo, por lo que la toxina botulínica –el veneno más fuerte en su más pura concentración- no luciría como un medicamento para aplicar a un enfermo con una patología ocular. La paciente se tornó asintomática, pero en visitas posteriores hizo énfasis en el hecho de que había notado que las arrugas presentes entre sus párpados desaparecían, dándole una expresión facial relajada, lo que parecía rejuvenecerla. El esposo de la señora –dermatólogo- también se sintió intrigado, y –en conversaciones con la almohada- pensó en la posibilidad de una indicación cosmética de la toxina botulínica. De acuerdo a la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos Estéticos, se aplicaron tres millones de tratamientos de Botox en 2004. En cirugía cosmética se utiliza actualmente para relajar las líneas entre los párpados y para suavizar las arrugas faciales causadas por la edad, el cigarrillo y el sol. Hay que anotar que la terapia botulínica es utilísima en el manejo de enfermedades musculares que se caracterizan por espasticidad, así el público la reconozca más por su uso cosmético. Las especialidades de neurología y medicina neuro-muscular se han beneficiado dramáticamente con el advenimiento de las toxinas botulínicas. Aunque su nombre sugeriría el de un producto peligroso y perjudicial, es sin embargo una terapia muy segura y tremendamente beneficiosa. Es cierto que la idea original se basó en las observaciones de los diferentes efectos de las toxinas producidas por el clostridio botulínico; se identificaron alrededor de siete variedades de las cuales dos o tres no tenían efectos letales; hace quince años se logro purificar la toxina tipo A y hace cinco años la tipo B. La toxina tipo A se ha rediseñado varias veces convirtiéndola en un producto más efectivo y con menos efectos secundarios que el original.

ZUECOS ORTOPÉDICOS

A veces los avances médicos se logran por fuera del ámbito profesional. Una paciente que padecía **esclerosis múltiple** (EM) usó silla de ruedas por un par de años y con gran dificultad podía caminar con la ayuda de un bastón. Carolyn Clawson –de Rexburg, Idaho, tenía un amigo que un día fue a su casa –de regreso de Dinamarca- usando un par de zuecos. A la señora Clawson (de sesenta y cuatro años) se le ocurrió probar estos zapatos daneses de madera, y –para su sorpresa serendípica- pudo caminar por su cuarto. Sólo había un diseño de estos zuecos que podían servir a los pacientes con EM, y cuando ella solicitó un par para ella a Dinamarca, ocurrió que le enviaron el diseño correcto para su enfermedad. Como los fabricantes hacían el tacón una pulgada más alta de lo necesario, los zuecos no duraban mucho y entonces no servían a los enfermos. Sin desfallecer en su descubrimiento, la señora Clawson viajó a Dinamarca y les mostró su hallazgo a estos zapateros daneses, que no tenían idea que su producto pudiese tener fines médicos. Trabajando juntos, lograron unos modelos útiles para pacientes totalmente incapacitados, pues algunos enfermos con EM, artritis, accidente cerebro-vascular y daño cerebral que tienen problemas musculares, no pueden flexionar adecuadamente los músculos de la rodilla o de los tobillos, pero el zueco de madera le permite a la pierna del enfermo arrastrarla con cada paso que da. La doctora Perry- una ortopedista californiana- hizo un estudio con pacientes que sufren de esclerosis múltiple, y gracias a sus hallazgos aún le formula estos zapatos de madera a algunos de sus pacientes. Por su parte, la señora Clawson y su familia se dedicaron a fabricar sobre pedido los zuecos en su pueblo, y –a través de la compañía Clawson Rocker Shoe han suministrado alrededor de seis pares de zapatos a pacientes que los solicitan.

La historia de la histamina guarda parecido con la de la acetil-colina, pues ambas eran contaminantes del cornezuelo de centeno, producidas por una acción bacteriana; las dos se consideraron con este último como estimulantes uterinos, y su importancia no se vino a reconocer sino tardíamente. La histamina se creyó que era un producto de la putrefacción, pero luego se hizo evidente que se encontraba en tejidos normales y que era un componente importante en las manifestaciones de una reacción alérgica, ya que las reacciones de hipersensibilidad a proteínas eran similares a las de la toxicidad por histamina. Esto abrió el camino de la investigación en alergia y para el desarrollo de los compuestos **antihistamínicos**, el primero de los cuales fue descubierto en Roma por el suizo Daniel Bovet, quien también logró sintetizar análogos del curare, útiles en la **relajación muscular** necesaria durante la anestesia general. Una mejor comprensión de la transmisión química de los impulsos nerviosos fue lograda por los científicos Axelrod, Katz y von Euler, lo que dio lugar a la aparición de nuevos medicamentos, particularmente por los métodos más lógicos utilizados por Black, Elion y Hitching, que lograron apartarse del tradicional estudio de las plantas medicinales o del de los hallazgos casuales.

Tabla. Premios Nóbel en neurociencias (y algunos de Biología Molecular).

1904. I.P. Pavlov (Rusia): Reflejos condicionados.

1906. C.Golgi (Italia), Ramón y Cajal (España): Neurohistología.

1914. **R. Barany (Austria): Oído interno.**
1932. **C.S. Sherrington y E.D. Adrian (Reino Unido): Neuronas.**
1936. **H.H. Dale (Reino Unido) y O. Loewi (Austria): Neurotransmisores.**
1938. **C. Heymans (Bélgica): Receptores carotídeos.**
1944. **J. Erlanger y H.S. Gasser (Estados Unidos): Neurofisiología.**
1949. **W.R. Hess (Suiza) y A. Egas Monis (Portugal): Centros nerviosos autónomos.**
1957. **D. Bovet (Italia): Antihistamínicos y análogos del curare.**
1961. **G. von Bèkesy (Estados Unidos): Oído interno.**
1963. **A.F. Huxley, A.L. Hodgking (Reino Unido) y J.C. Eccles (Australia): Fisiología muscular.**
1967. **R.A. Granit (Suecia), H.K. Hartline y G. Wald (Estados Unidos): Fisiología y bioquímica de la visión.**
1970. **B. Katz (Reino Unido), U. von Euler (Suecia) y J. Axelrod (Estados Unidos): Neurotransmisores.**
1981. **D.H. Hubel (Canadá), T.N. Wiesel (Suecia) y R.W. Sperry (Estados Unidos): Fisiología de la visión.**
1982. **J.R. Vane (Reino Unido), S.K. Bergström y B.I. Samuelsson (Suecia): Prostaglandinas.**
1988. **G.B. Elion, G.H. Hitchings (Estados Unidos) y J. Black (Reino Unido). Receptores. Metodología para descubrir nuevos medicamentos como el propanolol y la cimetidina.**
1991. **E. Neher y B. Sakmann (Alemania): Neurotransmisores. Pinza zonal y funcionamiento de canales iónicos, lo que dio lugar al posterior descubrimiento de medicamentos del tipo de los calcio antagonistas y de muchos otros que están siendo desarrollados.**
1998. **R. Furchgott, L. Ignarro y F. Murad (Estados Unidos): Papel del óxido nítrico como una molécula señaladora en el sistema cardiovascular, que ha dado origen a medicamentos tipo Viagra. Los nitratos venían siendo usados para la angina de pecho.**
2000. **A. Carlsson (Suecia), P. Greengard y E. Kandel (Estados Unidos): Transducción de señales en el sistema nervioso.**
2001. **Química. Knowles WS, Noyori R, Sharpless KB (Estados Unidos). Desarrollo de la imagen en espejo de las moléculas quirales.**

El conocimiento de la anatomía y la fisiología del corazón y de los grandes vasos tuvo un gran impulso con los aportes de William Harvey (descubridor de la circulación mayor) y de Miguel Serveto (quien hizo lo mismo unos años antes con la circulación menor o pulmonar). En la parte de medicamentos, no hay duda de la hoja de digital de Withering revolucionó el manejo de la falla cardiaca y otras patologías de este órgano vital. Aunque el tratamiento actual de numerosas lesiones estructurales (valvulares, de grandes vasos y de arterias coronarias es quirúrgico, o al menos invasivo), el aporte farmacológico al tratamiento de estas enfermedades ha sido masivo y revolucionario.

Lo más importante en este campo ha sido la identificación y tratamiento de los riesgos coronarios modificables. Aparte de las tradicionales medidas sanitarias relacionadas con la dieta, el ejercicio y la supresión del tabaquismo, han aparecido una gran cantidad de drogas para la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia, al igual que para tratar sus complicaciones. La dieta debe ser balanceada, idealmente fraccionada, normo o hipocalórica (para corregir el sobrepeso y la obesidad) pobre en grasas saturadas, rica en fibra, potasio y antioxidantes, que elimine o reduzca los azúcares refinados, no debiéndose abusar de la sal. Como quien dice, rica en verduras y cereales, frutas que aporten fibra, vitaminas y antioxidantes, con calorías de lenta absorción; carnes blancas, no fritas, especialmente el pescado, leche descremada y de golpe la copita de vino tinto, que en forma moderada mejora la función endotelial. El ejercicio, al menos moderado, es recomendable y disminuye el riesgo de enfermedades como la diabetes.

Tomemos el caso de la **hipertensión arterial sistémica**, que afecta al 20% de la población adulta, y que se ha convertido en una frecuente causa de consulta al aumentar cada vez más la expectativa de vida de la gente. Pues resulta que para mediados del siglo XX no había drogas para tratarla, y las medidas debían ser higiénicas, es decir dieta hiposódica, hipocalórica, ejercicio, etc. La reserpina (extraída de la planta *Rauwolfia serpentina*) fue tal vez lo primero que recordamos en este campo, proveniente de la medicina folclórica de la India (Fig.39-1), que es un magnífico antihipertensivo por vía parenteral (para las crisis), un mal antihipertensivo por vía oral, por su poca potencia y sus efectos colaterales, pero una terapia aceptable y muy barata, si se asocia con diuréticos; se observó que la reserpina, alcaloide de la *Rauwolfia*, reduce la norepinefrina y la epinefrina de los tejidos animales incluyendo el cerebro. Se supuso que ésta era la causa de los muchos efectos de la reserpina en los animales (por ejemplo el tranquilizante). Por otro lado, los iniciales gangliopléjicos y luego la guanetidina, eran indudablemente efectivos para bajar la presión, pero las crisis hipotensivas y ortostáticas eran muy poco toleradas.

Una serie de hormonas y neurotransmisores están involucrados en el control de la tensión arterial, y la investigación en este campo ha sido importante en el desarrollo de fármacos para tratar los cambios en la presión de la sangre, particularmente de la hipertensión. La adrenalina de Abel y Takamine fue de los inicios del siglo XX; su descubrimiento hizo olvidar por décadas el interés en otras hormonas suprarrenales. Cincuenta años más tarde aparecía la electrocortina (Grundy, 1952), una hormona cromatográficamente aislada de la

“fracción amorfa” suprarrenal que en ratas adrenalectomizadas generaba 30 veces más retención de sodio y 5 veces más de kaliuresis que la 11-DOCA ya conocida; se había observado igualmente que la hipofisectomía no frenaba la producción de dicha hormona pero que la nefrectomía no la dejaba actuar. Se cambió su nombre luego por el de Aldosterona, cuando poco tiempo después se le aisló en forma pura, se identificó químicamente, se le sintetizó y se le describió su cuadro clínico en Ann Arbor, por Jerome Conn. Como los incidentalomas córtico-suprarrenales son frecuente hallazgo de autopsia, se creyó tener la llave secreta de la hipertensión y hasta algo así llegó a ser postulado por el Profesor Conn en algún número de la revista JAMA de la época, aunque las cosas no eran así de simples.



Fig. 39-1. Rauwolfia serpentina, planta de la India de donde se obtenía la reserpina, el primer antihipertensivo de amplio uso. www.botanic.jp

La hipertensión arterial es el enemigo silencioso –causante de enfermedades cardiovasculares, daño renal y ocular- que mata prematuramente a muchos seres humanos en la plenitud de su vida productiva. No en vano los medicamentos que la controlan son uno de los grandes logros de la farmacología. Los primeros antihipertensivos de los años sesenta fueron de acción central, entre el que se destaca la alfametildopa, reina indiscutible del mercado por un cuarto de siglo, pero que igual convenía asociar con el diurético para controlar la hipervolemia que seguía. El descubrimiento de receptores adrenérgicos y de otras enzimas que intervienen en el control de la tensión arterial, además del conocimiento de los canales de calcio –que intervienen en la concentración intracelular del calcio- y por consiguiente en la contracción del músculo liso, han redondeado el panorama. Black aportó muchísimo a la moderna farmacología cuando encontró que una serie de receptores,

principalmente de membrana, se pueden bloquear total o parcialmente, o estimular, y que puede haber compuestos con selectividad suficiente como para lograr el efecto deseado evitando al tiempo desagradables y peligrosos efectos colaterales.

Así nació en los sesenta el propranolol y otra serie de **bloqueadores beta-adrenérgicos**. En el periodo de 1967 a 1988 aparecieron veinticinco moléculas de esta clase, algunas todavía disponibles como agentes no selectivos que igualmente bloquean los adrenoreceptores β_1 y los β_2 , y como agentes cardiosselectivos que tienen mayor afinidad por los adrenoreceptores β_1 . Los **alfa bloqueadores** –como la prazosina, antagonista selectivo de los receptores α_1 que se lanzó en 1974, la terazosina y la doxazosina- por otro lado, más potentes pero de más cuidado por sus efectos secundarios, han tendido a “posicionarse” (anglicismo típico de mercadeo) en la hiperplasia prostática.

A mediados del siglo XX el agente **vasodilatador hidralazina** -que disminuye la resistencia vascular periférica por relajación directa del músculo liso vascular- se introdujo para el tratamiento de la hipertensión; un tiempo más tarde se observó que podía producir un síndrome clínico parecido al lupus eritematoso. Por aquella época se introdujo la **guanetidina**, bloqueador alfa adrenérgico que producía severos efectos colaterales del tipo de hipotensión postural. La **clonidina** (1966) –de acción central, que todavía se usa como medicamento de segunda línea- y los antihipertensivos **diazóxido** –droga que se usa más bien en el tratamiento de hipoglicemias severas y refractarias como las generadas por los tumores secretantes de insulina, o insulinomas- (1970) y el **minoxidilo** –que bajo la marca Regaine se usa para atacar la alopecia o calvicie (1980).

Un **calcioantagonista**, el verapamilo -fenilalquilamina de clase I- comenzó en 1962 con la indicación de la angina de pecho por su acción depresora sobre el miocardio, al igual que los betabloqueadores. Si se van a asociar estos dos tipos de medicamentos en un paciente, es necesario dar la mitad de la dosis de cada uno, por el peligro de falla cardiaca. En el periodo de 1974 a 1992 aparecieron dieciseis nuevos calcio-antagonistas, entre ellos el nifedipino (1975), el diltiazem y otros más que tuvieron presencia fugaz en el mercado. El amlodipino (1990), potente antihipertensivo de esta clase, es de acción vasodilatadora periférica exclusiva.

Verdaderamente revolucionario resultó la intervención medicamentosa del eje renina-angiotensina-aldosterona. La renina, como mencionábamos antes, había sido descubierta en 1898 por Tigerstedt y Bergman, quienes demostraron la existencia de una sustancia con acción presora presente en los extractos salinos crudos de riñón; más de medio siglo antes ya se había planteado por Bright la relación entre enfermedad renal e hipertensión, mientras que 36 años después de conocerse la renina, Goldblatt produjo hipertensión al pinzar las arterias renales de los perros; las células yuxtaglomerulares se conocían desde 1925 y que este aparato actuase como una glándula y produjese la sustancia en mención, se barruntaba desde la pre-guerra, aunque pronto se conoció que la renina era en realidad un enzima. La fisiología de este mecanismo de control de la volemia y de la tensión arterial vino a saberse después, particularmente al conocer las situaciones clínicas en las cuales subía (o bajaba) la renina y que actuaba sobre su substrato (angiotensinógeno hepático) dando lugar a la angiotensina I, un decapeptido sin actividad fisiológica que sólo circula en sangre durante un minuto. En el endotelio -situado en las paredes internas de los vasos sanguíneos de

órganos como el corazón, pulmón, riñón, vasos sanguíneos, células de músculo liso y en el plasma- la angiotensina I es convertida en su forma activa, la angiotensina II, un octapéptido vasoconstrictor muy potente. Este paso es gobernado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuyo funcionamiento fue explicado en 1956 por Leonard Skeggs Jr. La angiotensina II interactúa con los receptores que estimulan la esteroidogénesis para producir aldosterona., según los estudios de Gross en 1958 quien además mostró que el sistema renina-angiotensina interviene en el balance electrolítico. Inicialmente se subestimó la importancia de dicha ECA en la regulación de la tensión arterial, aunque tres lustros más tarde el farmacólogo Sergio H. Ferreira descubrió que el veneno de la jararaca o víbora lanceolada in vitro inhibe esta enzima. Asimismo, con el pentapéptido BPP5a contenido en este veneno de serpiente se aisló uno de los componentes efectivos. Fue así como se descubrieron los ***inhibidores de la ECA*** (captopril en 1980, enalapril, ramipril, quinapril y lisinopril). Los inhibidores de la ECA son importantes agentes terapéuticos para la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. Posteriormente se diseñaron los ***antagonistas de los receptores de angiotensina II*** (o ARA II), el primero de los cuales fue el losartán en 1991, el primer antagonista de la angiotensina II no peptídico. Le siguieron el valsartán (1996), el irbesartán (1997), el candesartán (1997) y el telmisartán (1999). Es muy importante su uso en diabetes y en nefrología, por la especial protección renal de presta; también es una clase de antihipertensivos que reduce la hipertrofia ventricular izquierda y es útil en el manejo de la cardiomiopatía dilatada.

El desarrollo de los ***diuréticos*** tiene una historia interesante. Mencionemos aquí los diuréticos mercuriales como el “Mercurhydrin” o el “Esidròn”, sólo para decir que fueron las únicas drogas en este campo por varios lustros, hasta que en los años treinta Boughton descubrió la anhidrasa carbónica y algún tiempo después, con el auge de las sulfas, se encontró que estas tenían la acidosis metabólica como un efecto secundario, debido a que interferían con la acidificación normal de la orina e “in vitro” inhibían la anhidrasa carbónica. De aquí surgieron los nuevos inhibidores de esta enzima, débiles diuréticos pero bien tolerados, dentro de los que aún existe la acetazolamida para una indicación muy concreta, el control de la hipertensión intraocular, lo que se conoce como glaucoma. Las tiazidas vinieron luego, y fueron un aporte que persiste de manera importante en la práctica clínica. Estos compuestos se sintetizaron a partir de estudios sobre inhibidores de la anhidrasa carbónica. Se comprobó una hipercloruria causada por algunas benceno-disulfonamidas, en lo que tenía que ver el cierre de un anillo dentro de la estructura molecular, lo que posteriormente mostró tener un efecto directo sobre el transporte directo de sodio y cloro a nivel tubular renal, aunque independiente de su efecto sobre la enzima estudiada. El primero que se lanzó al mercado fue la clorotiazida (1957) y casi enseguida la hidroclorotiazida, que sigue utilizándose en forma masiva, bien sola, o principalmente acompañada de toda clase de agentes antihipertensivos, incluso en dosis muy inferiores a las diuréticas propiamente dichas, algo así como la cuarta parte; también aparecieron la clortalidona y las flumetiazidas. Un diurético suave de aparición posterior (1960) -la espironolactona- es inhibidor de la aldosterona y retenedor de potasio; también se usa actualmente en dosis 75% más bajas –con utilidad en falla cardiaca- o combinándose con la furosemida (1964), el diurético de asa más potente que se usa en la actualidad, con indicaciones en insuficiencia cardiaca, en falla renal y en edema pulmonar. Del grupo de la espironolactona son el triamtereno (1962) y la amilorida (1967). Aparece el ácido

etacrínico como diurético, que fue seguido por la furosemida (1964) y otros más de poco o ningún uso.

¿Qué **antihipertensivo** usar? Y ¿cuándo? Las guías clínicas han ido variando a través de los años. Es posible inicial el tratamiento con casi cualquiera de las moléculas de los diferentes grupos terapéuticos, pero en general se recomienda usar un betabloqueador en pacientes jóvenes y ansiosos, o en aquellos con angina de pecho, al igual que los calcio-antagonistas. Con estos dos grupos es necesario tener especial cuidado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con bloqueos cardíacos, aunque en pequeñas dosis es posible usar betabloqueadores como el carvedilol en los enfermos con falla cardíaca. Los betabloqueadores no son recomendables en asmáticos, pacientes con enfermedad arterial periférica o diabetes, y son menos eficaces en adultos mayores como antihipertensivos, aunque son antiarrítmicos poco potentes, pero de especial uso en las taquicardias; la taquiarritmia más común, la fibrilación auricular, se maneja con digoxina (un digitálico) y se procede a la cardioversión eléctrica. Si esta no funciona, se mantiene al paciente con antiarrítmicos y agentes que frenen la taquicardia, que si es severa lleva a falla cardíaca. Los diuréticos tiazídicos se recomiendan en dosis bajas para potenciar el efecto de otros antihipertensivos, y de hecho participan en algunas de las pocas asociaciones de fármacos que se permite. El diurético es también más efectivo en personas de raza negra, y para reducir la hipertensión sistólica de los adultos mayores, indicación esta última en la que también se usan los bloqueadores o antagonistas del calcio. Los IECA y ARA II son especialmente recomendados en diabéticos, por su efecto reno-protector. Una vez que la creatinina sérica está en > 3 mg/dL, es necesario suspenderlos por el peligro de una hipercalemia, y vienen a reemplazarse por furosemida en dosis altas.

Otra terapia que estuvo de moda en la posguerra fue la de los **cardiotónicos**. El alcanfor, una sustancia conocida desde remotos tiempos en el Asia, fue estudiado en Europa en el siglo XIX y se consideró un carbonilo. Al alcanfor le asignaron muchos usos, entre ellos en los “colapsos febriles”, por lo que el aceite alcanforado empezó a utilizarse en diferentes situaciones de hipotensión. Luego aparecieron drogas como el pentametilentetrazol (Cardiazol Knoll) que se asociaba con efedrina o quinina, para mayor potencia y que un tiempo se usó también en el tratamiento de las psicosis. Otro “analéptico, estimulante respiratorio y circulatorio de acción heroica, con efectos seguros y rápidos, dosificación exacta” fue la dietilamida del ácido piridin carbónico (Coramina Ciba), que gozó de cierta popularidad y que aun se usaba en los años cincuenta. Wyeth comercializó la mefentermina (derivado adrenérgico de las anfetaminas) que se indicaba como cardiotónico vasoconstrictor y fue usado como “doping” en los caballos de carrera. Después de que la droga había sido retirada del mercado, los anesthesiólogos encontraron que tenía en dosis altas y por infusión, un efecto vasodilatador que permitía que la sangre secuestrada en el “pool” venoso esplácnico pudiese ser recuperada, por lo que resultaba de utilidad en muchos casos de shock. Aunque aún se utiliza la adrenalina intracardiaca para iniciar maniobras de resucitación, por lo general los vasoconstrictores han perdido vigencia en el manejo de estas situaciones clínicas. A propósito, “Adrenalina” fue una marca registrada de Parke-Davis, y es epinefrina en solución oleosa. Un moderno cardiotónico inotrópico –la dopamina- es de uso frecuente en unidades de cuidado intensivo.

El manejo médico de la *angina pectoris* (más modernamente tratada con “stents” implantados por cateterismo –a menudo medicados- o por puentes coronarios realizados con injertos de la vena safena), incluye el uso de los ya mencionados betabloqueadores y calcioantagonistas, pero también de los nitratos orgánicos del tipo de la nitroglicerina. Con un poder explosivo mayor que el de la pólvora, el químico italiano Ascanio Sobrero descubrió la nitroglicerina en 1846; este compuesto se usó en minería antes de que Nóbel produjera la dinamita; se observó entonces que producía intensa cefalea si se colocaba una pequeña cantidad debajo de la lengua. Constantin Hering un año después empezó a preconizar el uso de la nitroglicerina sublingual, pero en un anginoso recurrente quien era paciente del prestigioso médico inglés T. Lauder Brunton (1844-1916), no se pudo controlar el dolor precordial excepto al practicarle una flebotomía, por lo que el galeno dedujo que era necesario bajar la presión arterial en estos casos. El nitrito de amilo fue usado con más éxito en forma de inhalación por este mismo colega, pero su efecto era transitorio y su dosis difícil de ajustar, por lo que se regresó a la nitroglicerina y después a los "isosorbides" (dinitrato y mononitrato), de más larga acción. El manejo agudo del infarto del miocardio –y de la trombosis cerebral- sufrió una importante modificación en 1958, cuando se presentó la estreptocinasa para esta indicación, veinticinco años después de haberse descubierto sus propiedades trombolíticas. Le siguieron la urocinasa (1962), la anistreplasa (1987), la silteplasa (1991), la tirocinasa (1991), la reteplasa (1996) y otras. Estos anticoagulantes se introducen directamente en las coronarias (ya no en forma intravenosa), y disuelven el trombo, disminuyendo el tamaño del infarto o evitando su aparición. De inmediato se procede a la implantación del stent por angioplastia (PTCA), o al puente aorto-coronario. En 1995 se comercializó el abciximab, el primer bloqueador de los receptores de las plaquetas gpIIb/IIIa, como tratamiento coadyuvante a la PTCA para disminuir las complicaciones isquémicas agudas. Le siguieron el tirofiban (1998) y la eptifibatida (1998). Aparición de los antagonistas del receptor gpIIb/IIIa como una nueva clase de agentes antiplaquetarios.

Quiero aprovechar el tema de los *nitratos* para hacer un breve comentario sobre el químico, ingeniero, industrial, millonario y filántropo sueco Alfred Nóbel; su vida me recuerda al pediatra, filántropo y coleccionista de arte, el alemán Gustav Rau. Trabajó con su padre en la construcción de minas explosivas, y a raíz de un accidente, trató de ingeniárselas para lograr un manejo más cuidadoso de la nitroglicerina; estando en esas inventó la dinamita, de menor volatilidad. Su fortuna se incrementó de manera exponencial, y a la par de los benéficos efectos en la construcción de túneles y carreteras, también hizo más catastróficas las guerras. Nóbel experimentó con explosivos hasta su muerte, no sin antes haber hecho una importante donación en Estocolmo para promover la investigación, lo que daría lugar a su famoso premio. Gómez Gutiérrez refiere un episodio de enfermedad cardíaca que sufrió en París este filántropo, al que los médicos le ofrecieron un tratamiento que el ilustre paciente no aceptó, diciendo que “por una ironía del destino me han prescrito nitroglicerina ingerida. La llaman Trinitrina para no asustar al público...”. 108 años más tarde –continúa Alberto Gómez- se daría el premio de Estocolmo a Luis Ignaro y Ferid Murad “por su descripción de la acción de la nitroglicerina como inductora de la liberación de óxido nítrico en la capa endotelial de los vasos sanguíneos... pues al difundirse este hacia el músculo liso adyacente, causa la relajación de sus miofilamentos y de esta manera se promueve el aumento de la luz vascular, permitiendo la llegada al músculo cardíaco de la sangre oxigenada, con la consecuente reducción de las dolorosas contracciones”.

La diabetes y la **obesidad** son dos factores de riesgo cardíaco en los que también se ha utilizado la farmacoterapia, en la primera con gran éxito desde el descubrimiento de la insulina y el posterior uso de hipoglicemiantes orales; en lo segundo no tanto, pues aunque se ha insistido en la capacidad supresora del apetito de drogas derivadas de anfetaminas o que afectan la acción de neurotransmisores, o producen algún tipo de malabsorción, la solución al grave problema de la obesidad (sea por medios médicos, quirúrgicos o nutricionales) no parece aún al alcance del hombre; los descubrimientos de la leptina y de una hormona de la saciedad son un paso adelante en el largo camino investigativo que sigue. En cuanto al hábito de fumar, se han intentado con relativo éxito terapias de grupo, buenos consejos, chicles o parches de nicotina, o por último drogas con efecto antidepresivo como el bupropión.

La **hiperlipidemia** se puede controlar mejor con medicamentos hipolipemiantes, cuando la dieta y el ejercicio fallan. En 1955 la administración de ácido nicotínico en grandes dosis produjo una disminución significativa de los títulos de colesterol sérico en el humano, pero sus efectos secundarios (vasomotores, hiperglicemia, gota) lo han dejado de lado a pesar de su eficacia. La colestiramina, secuestrante del ácido biliar, para la reducción de lipoproteínas plasmáticas y el colestipol (1969) tuvieron su momento, pero el costo, dosis altas, efectos gastrointestinales indeseables y las múltiples dosis, le han hecho perder momento. Tiene utilidad en el manejo del prurito en la ictericia obstructiva. En 1967 surgieron nuevas moléculas como el clofibrato, derivado prototípico del ácido fibríco, que disminuyen más que todo los triglicéridos. Aparte de su efecto litogénico (al menos el doble de incidencia de colelitiasis), un estudio mostró aumento de la mortalidad total con este producto. Le siguieron el fenofibrato (1978), el bezafibrato (1978), el gemfibrozilo (1982) y el ciprofibrato (1985), de uso actual. En 1976 se aísla la compactina de un cultivo de caldo de hongos y se demuestra que inhibe la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La lovastatina, el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa, es aprobada por la FDA en un tiempo récord (nueve meses) e inmediatamente comercializada como un importante avance terapéutico. Se obtuvo del hongo *Aspergillus terreus* a finales de los setenta. Le siguieron la simvastatina (1988), la pravastatina (1989), la fluvastatina (1994), la atorvastatina (1997) y la rosuvastatina, la más potente de todas, y en que en las dosis más altas reduce la placa ateromatosa. La cerivastatina la lanzó Bayer con éxito en 1997, sólo para retirarla unos meses después por su toxicidad, fracaso que le ocasionó ingentes pérdidas de dinero al gigante alemán. Las estatinas se convierten en el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con hiperlipoproteinemia. Su desarrollo se basó en el conocimiento del metabolismo de las lipoproteínas en lo que fueron pioneros Fredrickson y Levy, y en el de la síntesis de colesterol que le mereció el Nóbel a Brown y Goldstein en 1985. Estos últimos, científicos solamente interesados en el estudio y en sus investigaciones, se negaron a dar entrevistas a la prensa, excepto quizá por la aparición alguna vez en el popular programa televisivo “Buenos Días, América”. Otra droga barata y efectiva, pero lamentablemente muy tóxica, ha sido el derivado vitamínico ácido nicotínico. Luego vino el clofibrato, derivado de ácidos ariloxiisobutíricos, usado regularmente por años hasta que algún estudio lo asoció con un incremento en muertes no cardíacas que lo desprestigió por completo y vino a ser reemplazado por el gemfibrozilo, que ha tenido mejor destino, particularmente para el manejo de las hipertrigliceridemias.

El manejo de las *arritmias cardiacas* ha tenido sus altibajos; la quinina y luego la quinidina han sido usadas por años, los betabloqueadores han resultado útiles, particularmente para aquellas favorecidas por la estimulación adrenérgica pero que son de carácter benigno. La elevación del umbral para la estimulación eléctrica lograda por Mautz en 1936 por medio de la aplicación intracardiaca directa, le dio a la procaína fama como antiarrítmico, especialmente después de que se descubrió la procainamida; luego vendría la lidocaína, droga que actualmente se utiliza en salas de urgencia y de cuidados intensivos. Posteriormente se inició el ensayo clínico CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) en la arritmia cardiaca, con los antiarrítmicos de la clase Ic flecainida (aparecido en 1982) y encainida (1987). Ambos fármacos empeoraron la supervivencia por sus efectos proarrítmicos y se detuvo el estudio (1989). En 1964 se introdujo en Europa la amiodarona, antiarrítmico de clase III que –aunque con cierta toxicidad- es de amplio uso por su marcada efectividad.

Ha habido progreso en el *tratamiento y la prevención de los trombos (o coágulos)* con las drogas antiagregantes de las plaquetas, que se han popularizado con las dosis infantiles de aspirina, y una serie de sucedáneos más efectivos pero de un costo notoriamente mayor; ni que decir de las enzimas estreptoquinasa y otros inhibidores de la coagulación, que exclusivamente se vienen usando en hospitales de alto nivel para el manejo del infarto del miocardio. La heparina, anticoagulante para uso hospitalario, es un mucopolisacárido hidrosoluble abundante en el hígado –de ahí su nombre- que fue descubierta por Howell en 1922. Seis años antes el estudiante de medicina McLean, que había trabajado en el laboratorio del anterior, por casualidad descubrió un fosfolípido anticoagulante mientras investigaba en los procoagulantes solubles en éter. La heparina empezó a utilizarse como anticoagulante in vitro, y a pesar de que algunos autores sugirieron su posible efectividad en trombosis venosas, los estudios clínicos no se iniciaron sino un par de décadas después. En 1985 aparece la deltaparina, una heparina de bajo peso molecular. Le siguieron la enoxaparina (1987) y otras moléculas menos conocidas. Los buenos resultados obtenidos en el fraccionamiento de la heparina llevaron a la aparición de las heparinas de bajo peso molecular. El dipiridamol, bloqueador de la recaptación de adenosina, como antiplaquetario fue de los años sesenta, y en 1965 se introduce el ácido tranexámico como agente antifibrinolítico.

Entre los *anticoagulantes* orales tenemos la warfarina (1950), reductor de la protrombina, que resultó una solución para el manejo crónico de las tromboflebitis o para el de fibrilaciones auriculares de tipo paroxístico, a la par que excelente raticida. La Wisconsin Alumni Research Foundation ha sido la dueña de la patente de la bishidroxycumarina, y el acrónimo resultante fue “Warfarina”. La búsqueda de pastos que sirvieran de alimento a los vacunos del Canadá y de las Dakotas, pero que crecieran en los suelos pobres de aquellas llanuras, dio lugar a la siembra de trébol dulce que terminó causando una enfermedad hemorráfrica en las vacas; Campbell y Link lograron identificar en ese trébol la cumarina, y Roderick observó que causaba una reducción tóxica de la protrombina plasmática.

Aunque las *diátesis hemorrágicas* no son un tema cardiovascular, es aquí el momento de mencionar las drogas coagulantes como el concentrado de factor VIII para el tratamiento de la hemofilia A, al que le siguieron el factor humano VIII (1988), el factor recombinante

humano (1992) y el moroctocog alfa (1999). Aparece el complejo factor IX para el tratamiento de la hemofilia B. Le siguió (1990) el factor humano IX, altamente purificado.

Dos patologías relacionadas con las válvulas cardíacas y las infecciones, como son la endocarditis bacteriana subaguda y la cardiopatía reumática, han sido relativamente controladas con medidas preventivas e higiénicas, así como con tratamientos efectivos. En los pacientes de riesgo, se ha tomado conciencia entre médicos y odontólogos de la necesidad de aplicar protocolos con antibióticos de amplio espectro antes de procedimientos urológicos o dentales. Prolongados tratamientos con penicilina cristalina en dosis muy altas, han resultado por otro lado efectivos en la endocarditis. En cuanto a la carditis reumática, las profilaxis primaria y secundaria con antibióticos, particularmente con la penicilina benzatínica, han reducido notoriamente esta complicación de las estreptococias de garganta, aunque el hacinamiento ha hecho recurrente el problema en los países en vía de desarrollo.

El manejo tradicional de la *insuficiencia cardíaca* ha sido con reposo, oxígeno terapia, digitálicos y diuréticos. En el caso previo a la falla de la hipertrofia ventricular izquierda, unos antihipertensivos de utilidad son los IECA y los ARA II; también betabloqueadores como el carvedilol en bajas dosis y la espirolactona en bajas dosis. En 1983 aparece la amrinona, inhibidor de la fosfodiesterasa, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la milrinona (1990) y la vesnarinona (1990). En 1986 se identifica al EDRF (factor de relajación derivado del endotelio) como óxido nítrico.

Una combinación de procedimientos diagnósticos, farmacológicos y quirúrgicos ha mejorado mucho el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, causantes de un alto porcentaje de morbimortalidad global.

La ciencia avanzó arrolladoramente en el siglo XX. La biología y la genética, algo que era rudimentario en épocas de los pioneros Virchow y Mendel, se convirtieron en campos tremendamente complicados. La biología molecular dio paso a la rama computacional; la bioquímica y la biofísica se volvieron estructurales y numerosos aparatos o nuevas técnicas se tornaron rutina en la investigación biológica y farmacológica.

Entrar en detalles sobre todos los desarrollos tecnológicos que ha habido y que vendrán en un futuro, va más allá del alcance de esta obra. La automatización del laboratorio y el desarrollo de la robótica se convirtieron en poderosos instrumentos. Al mencionar algunos inventos muy notorios, hay que incluir la Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), la Cromatografía de Gas mas la Espectrometría de Masa (GC/MS), que al ligarse permitieron realizar el análisis estructural de las moléculas (química analítica); máquinas para sintetizar DNA y proteínas, basadas en los trabajos iniciales del Nóbel Bruce Merrifield; radioinmunoanálisis, contadores automatizados de colonias de bacterias, avances en cultivo de tejidos, pruebas in vitro de medicamentos, técnicas de DNA recombinante, etc. Descubrimientos tales como el del código genético, el de las enzimas restrictivas o las modernas técnicas de clonación, han sido avances gigantescos en la ciencia biológica, que requieren riguroso manejo desde el punto de vista ético. Al finalizar la década de los sesenta, era común la utilización de los analizadores de aminoácidos, la ultracentrifugación, y la resonancia magnética nuclear de protones (PNMR) para el análisis de biomoléculas complejas.

Para un historiador resulta extraño hablar de cosas como la transferencia genética específica lograda en 1967, cuando el “lac operon” fue transferido del colibacilo a otras especies bacterianas. Cuando en una primavera caliente en el Parque Nacional de Yellowstone, en ese mismo año se descubrió el *Thermus aquaticus*, no se sabía que esa era la fuente última de la polimerasa termoestable, la enzima capacitante de la moderna Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR.

Con el PCR, los científicos pueden replicar “in vitro” uno o varios segmentos seleccionados de DNA, un millón de veces. En 1985, Kary Mullis (luego Nóbel de Química) de la Corporación Cetus en Berkeley, California, informó inicialmente este importante avance tecnológico, lo que fue inmediatamente seguido por la introducción en el mercado de máquinas automatizadas para realizar PCR.

La investigación se basó en una parte “dura” o basada en máquinas, y otra “húmeda”, basada en la química. Aunque se pudieron analizar estructuralmente las proteínas, y de esta manera conocer su función, esto en un comienzo no se tradujo en nuevas drogas maravillosas.

Antes de continuar, vale la pena mencionar a algunos personajes pioneros. Theodore Svedberg (¿recuerdan las unidades de peso de las inmunoglobulinas que llevan su nombre?) y su estudiante Arne Tiselius, desarrollaron la electroforesis. Este método se convirtió en el instrumento de trabajo de generaciones de biólogos que estudiaron la fisiología y la genética, el análisis y la purificación de las proteínas y de los ácidos nucleicos. El desarrollo racional de los medicamentos tuvo como requisito absoluto la electroforesis y se basó en la interacción de las drogas con las enzimas y los genes humanos. Un administrador de la ciencia, que acuñó el término “biología molecular” fue Warren Weaver, arquitecto de los programas de la Fundación Rockefeller para investigación en las ciencias naturales. Este físico matemático ayudó a desarrollar, con su entusiasmo, conocimiento y apoyo económico, muchos de los principales instrumentos utilizados en las ciencias físicas, que fueron aplicadas en forma novedosa en la química farmacéutica y en la biología molecular.

En 1990 y en general en la última década del siglo XX, la farmacología se transformó; dejó de ser la ciencia tediosa de la síntesis orgánica, del “ensayo y error” o del “acertar o equivocarse” y se convirtió en una ciencia firmemente basada en la fisiología y en la bioquímica compleja. El descubrimiento de las drogas se volvió racional, tanto en el diseño de medicamentos en el laboratorio como en la investigación de productos naturales. La eficiencia reemplazó a la casualidad.

Estos nuevos químicos se denominaron “combinacionales”. Lograron constituir bibliotecas enteras de productos químicos que se basaban en la modificación secuencial y controlada de ladrillos químicos marcados o inmovilizados. La conducta predecible o posible de las moléculas originalmente escogidas sobre una base de óptimo conocimiento, llevaban al hallazgo de una nueva droga, o de una proteína, un polímero o un pesticida. Los computadores jugaron un papel trascendental en el desarrollo de estas bibliotecas y en el de los modelos de los receptores celulares. Algoritmos computacionales que analizaban y predecían secuencias potencialmente útiles derivaron en estructuras múltiples, originados de bases de datos que contenían secuencias de genes o de proteínas; o basándose en información sobre la estructura de medicamentos ya conocidos y probados. Las moléculas iniciales, las que serían sometidas a modificaciones, se encontrarían en la naturaleza, sobre todo en las plantas. Y a este interés empresarial de la explotación de la biodiversidad, salieron al paso los ambientalistas y los “políticos verdes”, que quieren preservar esta herencia localizada en países subdesarrollados, tropicales o amazónicos. La agricultura tradicional se encuentra amenazada por las semillas genéticamente modificadas que incrementan su eficiencia y se protegen de las plagas, algunas de las cuales sólo pueden ser adquiridas de su inventor, pues no producen otras semillas que puedan ser re-utilizadas por estos agricultores. Cincuenta y tres millones de hectáreas sembradas con semillas transgénica indican la bondad económica de estos productos, aunque está por verse su seguridad.

La verdad es que estamos ante una explosión de químicos y de nuevos descubrimientos, que hacen muy difícil predecir lo que será la medicina del siglo XXI. Entre más se sofistican la medicina, los médicos son más una fuerza laboral presionada por la economía, por la racionalización del gasto, por la auditoría médica y por la industria del aseguramiento. La brecha entre la alta tecnología y la atención primaria es cada vez mayor. Pero el ser humano es cada vez más longevo, y la preservación de la salud y la atención médica son un derecho

de los ciudadanos. El contacto del médico con el paciente es cada vez más breve y abrumadoramente múltiple, la “fiducia” o el mejor interés del paciente pierde terreno ante la necesidad de cuidar el patrimonio del patrón, en este caso la empresa aseguradora, más con ánimo de lucro que sin ánimo de quiebra. Pero los listados de medicamentos lucen cada vez más pobres, ante la avalancha de nuevas moléculas que deben ser vendidas, para continuar con el ciclo de investigación- descubrimiento –mercadeo y utilidades, que hasta ahora parece el único sistema que lleve al desarrollo. La lucha entre el tiempo de exclusividad por patentes y el lanzamiento prematuro de genéricos continuará, aunque la presencia de estos últimos es una manera de abaratar, o de impedir el encarecimiento, de los costos de la salud. Para 2007, la FDA ha aprobado ya un centenar de medicamentos biotecnológicos (teniendo como producto pionero la insulina humana producida por la técnica del ADN recombinante en 1982), y en pocos años se considera que el 20% de la formulación estará constituida por este tipo de productos. El afán de contener costos ha hecho que empiecen a aparecer “genéricos” de estos sofisticados medicamentos, pero en Europa consideran que no lo pueden, y deberían llamarse biosimilares. Muchos de estos productos tienen una eficacia terapéutica que no se puede lograr con ninguna de las moléculas sintetizadas, disponibles en el mercado.

Los Nóbel tecnológicos en medicina han sido pocos, mientras que bastantes lo han logrado en el campo de la química o de la física, debido a grandes desarrollos en la espectrometría, la cromatografía o la química cuántica. Vale mencionar aquí un importantísimo aporte, el de Paul Berg (Nóbel de Química en 1980) quien estudió el DNA recombinante, la técnica para el desarrollo de numerosas hormonas peptídicas. La investigación científica, el desarrollo industrial y la medicina, cada vez se asemejan más en sus bases, porque un invento o un descubrimiento en cualquier campo, pronto se incorpora a la sabiduría convencional.

41 *MANIPULACIÓN DE LOS RECEPTORES CELULARES*

Los estudios ultra estructurales y de biología molecular han revelado que todo en la célula se hace por medio de interacciones de sustancias –naturales o sintéticas-, con unas estructuras celulares denominadas receptores. Desde la época del “segundo mensajero” de Sutherland (el AMP cíclico), se sabía que la activación o el bloqueo de un receptor tenía un efecto en la cascada de señales y eventos post-celulares, que eran los que en últimas explicaban la respuesta a la sustancia, llámese droga, neurotransmisor, u hormona.

El tema de los receptores (que pertenecería más al campo de la moderna endocrinología) se vino a conocer con los estudios del mecanismo de acción de las hormonas y de las drogas (Fig. 41-1). Habíamos dicho que un importante precursor –al menos de la idea- fue Ehrlich con sus famosas “balas mágicas”. El desarrollo de la biología molecular mostró la presencia de estructuras de naturaleza principalmente proteica, que se encuentran en las membranas celulares, pero también en el citosol y el núcleo. Una vez en contacto con la sustancia (agonista, antagonista, parcialmente agonista o antagonista) induce cascadas bioquímicas del otro lado de la estructura, que determina el mecanismo de acción, y que puede abrir canales para el intercambio iónico o para determinados procesos bioquímicos. De particular interés han resultado los receptores nucleares hormonales, que son proteínas ligadoras que cuando están en contacto con secuencias específicas de ADN sirven como interruptores de apagado-prendido (on/off) para la transcripción dentro del núcleo celular y regulan la expresión genética. Hay un proyecto que ofrece estos receptores hormonales para investigación, y que resultan también de mucha utilidad en investigación farmacológica.

En 1939 se introduce la teofilina, que sigue siendo el fármaco más prescrito para la terapia de mantenimiento de los pacientes con asma. En ese mismo año aparecen los antagonistas H₁ de la histamina (más comúnmente conocidos como antihistamínicos), que se convierten en los medicamentos más formulados para la rinitis alérgica. En 1948, Alquist propuso que los receptores adrenérgicos tenían los subtipos alfa y beta; los receptores adrenérgicos del miocardio eran del subtipo beta, lo cual condujo al desarrollo de antagonistas de receptores betaadrenérgicos para prevenir la angina. El descubrimiento del isoproterenol -un potente broncodilatador- dio comienzo a la química moderna de los agonistas beta-adrenérgicos. Se descubre la función de la noradrenalina como neurotransmisor. Se propuso entonces la subclasificación del receptor betaadrenérgico en tipos β_1 y β_2 , luego aparecieron los modernos inhaladores para el manejo del asma bronquial. En 1967 se introduce el cromoglicato disódico para la terapia profiláctica del asma, particularmente la causada por el ejercicio o el frío. Un descubrimiento accidental fue el del cromoglicato, que se logró al investigar los efectos broncodilatadores presentes en la cromona de una planta. Sucesivas modificaciones a esta molécula llevaron a las bis-cromonas y al cromoglicato, que con un mecanismo de inhibición de la liberación de histamina y leucotrienos, prevenía el bronco espasmo alérgico, dando lugar a una nueva clase de medicamentos. Le siguió el nedocromil (1986). En 1968 se introdujo el salbutamol, agonista adrenérgico β_2 . En 1974 aparece el bromuro de ipratropio, un agente anticolinérgico para el asma. Le siguieron el oxitropio

(1983) y el flutropio (1988). El asma bronquial, un padecimiento común, es una entidad inflamatoria pero con un gran componente de bronco-espasmo alérgico. El hecho de reconocerse ampliamente que el músculo liso bronquial está innervado por el sistema neurovegetativo, dio lugar al estudio de numerosos agentes agonistas adrenérgicos del tipo xantinas como la teofilina, la epinefrina por vía subcutánea y toda la gama de drogas para inhalación y nebulización; esto incluye a los corticoides, que cambiaron enormemente la historia natural de esta patología así como la calidad de vida de los enfermos.

Nuevos medicamentos en el campo bronco-pulmonar ocurrieron cuando en 1987 apareció el tensoactivo pulmonar de origen bovino para el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria en bebés prematuros. En 1991 aparece la dornasa alfa, una desoxirribonucleasa I recombinante humana en aerosol, para el tratamiento de la fibrosis quística. En 1988 se comercializa el ibudilast, primer antagonista del leucotrieno D4 (LTD4), para el tratamiento del asma. Le siguieron el pranlukast (1995) y el zafirlukast (1996). Aparece el pumactant y el palmitato de colfoscerilo, surfactantes pulmonares sintéticos, para el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria en bebés prematuros.

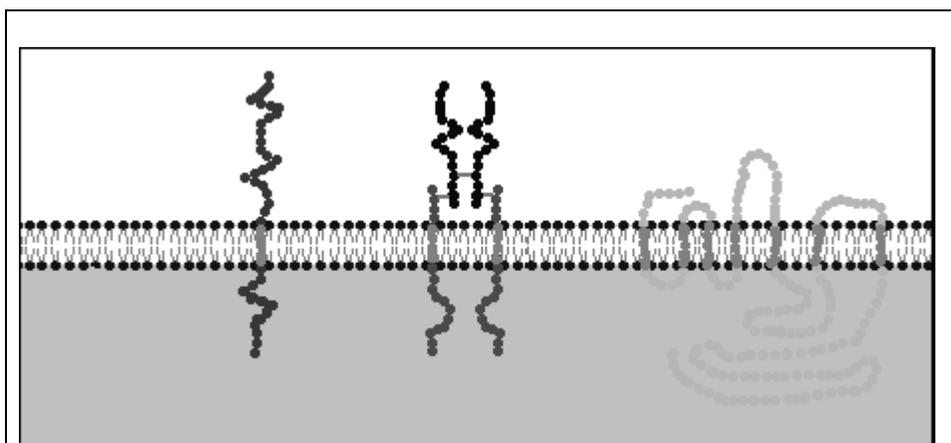


Fig. 41-1. Receptores insertados en la membrana citoplasmática (tomado de "Fisiología Endocrina", escrito por el mismo autor del presente libro).

Durante la década de los 60, un bioquímico británico nacido en 1924 desarrolló el propranolol, una droga que bloquea el efecto estimulante de la adrenalina sobre el corazón y vasos sanguíneos, que hemos mencionado en el capítulo sobre fármacos cardiovasculares. Sir James Black se dio cuenta del potencial que tenían los medicamentos bloqueadores de receptores celulares, sitios que aceptan sustancias químicas que gobiernan las acciones de las células donde estos están ubicados. Antes del propranolol, los medicamentos cardiacos funcionaban básicamente aumentando el suministro de oxígeno al corazón, pero la nueva droga por el contrario disminuía la necesidad de oxígeno de esta bomba muscular. El Dr. Black desarrolló sus trabajos en la Facultad de Medicina del Hospital del Colegio del Rey de la Universidad de Londres. En 1972 descubrió un grupo de receptores histamínicos, moléculas sobre la superficie de las células a las cuales otras sustancias se ligan, y que juegan un papel en la génesis de la enfermedad ácido-péptica; posteriormente desarrolló la cimetidina, medicamento que bloquea los receptores H2. En 1964 se lanzó el propranolol, el primer beta bloqueador de utilidad clínica en el manejo de la angina pectoris, la hipertensión arterial y el post-infarto del miocardio. En 1979 ganó el importante premio de

la Fundación Gairdner, que es casi un paso previo para el más conocido Premio Nóbel. Este lo recibió en 1988, en unión de los norteamericanos George Hitchings y Gertrudis Elion, que habían descubierto drogas para la leucemia, la malaria y el herpes. Generalmente las personas que reciben este galardón han marcado hitos en el conocimiento de la fisiología y de la medicina, pero rara vez sus descubrimientos tienen una utilidad práctica inmediata, como en el caso de estos científicos que diseñaron drogas que combaten enfermedades comunes, por todos conocidas. Se dijo que los aportes que hicieron estos investigadores trabajando en un laboratorio, habían aliviado más sufrimiento humano que miles de médicos al pie de los enfermos durante toda una vida. El trabajo del clínico es cada vez más artesanal –aunque guiado por la tecnología- y algo más automático y peor remunerado.

Las gotas utilizadas en **Oftalmología** usualmente incluyen solución salina, corticoides, vasoconstrictores y antibióticos especiales. En el manejo del glaucoma se han utilizado la acetazolamida –diurético suave- y el timolol, betabloqueador, además de midriáticos y mióticos. En los noventa se comercializa la unoprostona isopropilica, la primera prostaglandina para el tratamiento del glaucoma. Le siguió el latanoprost (1996). Se introduce la dorzolamida, el primer inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía tópica, para el tratamiento del glaucoma. Le siguió la brinzolamida (1998).

Por muchos años la **Hiperplasia prostática** no tuvo sino tratamiento quirúrgico. En 1988 aparece la alfuzosina, un antagonista adrenérgico α_1 , para su tratamiento sintomático. Le siguieron la prazosina (1987), la tamsulosina (1993), la terazosina (1993), la doxazosina (1995) y el naftopidil (1999). Luego se comercializó la finasterida, el primer inhibidor de la 5 α -reductasa, que es especialmente útil en la hiperplasia benigna de próstata voluminosa. Esta droga posteriormente se comercializó para el tratamiento de la calvicie en varones, pero con el inconveniente de que frecuentemente causa disfunción eréctil como efecto colateral (1997). En **disfunción eréctil** ha habido medicamentos que se han constituido en verdaderos éxitos de mercado. En 1994 aparece el alprostadil, mediante inyección intracavernosa. Le siguieron la fentolamina (1998), el aviptadil/fentolamina (1998) y el sildenafil (1998) y otras dos moléculas más, de amplio uso, con la contraindicación de la ingesta concomitante de nitratos. Hay también avances quirúrgicos significativos en el control de la erección del pene.

¿QUIÉN DESCUBRIÓ EL VIAGRA?

El citrato de sildenafil –cuya marca original es Viagra, de los laboratorios Pfizer- es mundialmente conocido y ampliamente utilizado. También muchos saben que se trataba de una droga para la angina de pecho y la hipertensión, que –como efecto colateral- producía erecciones de buena calidad ante estímulos eróticos, en quienes lo consumían; esto es debido a su efecto potenciador del óxido nítrico –compuesto que normalmente se libera durante la actividad sexual- que relaja el músculo liso. La única contraindicación absoluta es en aquellos pacientes que toman vasodilatadores como la nitroglicerina o el isosorbide. Cualquiera diría que hasta un Nóbel le quedaría chiquito al descubridor de un medicamento que ofreciera una solución para tan mortificante padecimiento; o –aún mejor- el que se encontró con semejante filón de oro (más de un billón de dólares anuales en ventas). También surge la pregunta: ¿cómo logró mercadearlo la superpoderosa multinacional

farmacéutica americana?

Esta molécula fue inicialmente conocida como el UK-92,480, y –tal como lo dicen las siglas- inició su proceso de desarrollo clínico en el Reino Unido, para el tratamiento del angor, con eficacia limitada para esta dolencia, pero con el informe frecuente de las erecciones masculinas. El producto se originó en los laboratorios Sandwich (de propiedad de Pfizer) en la ciudad de Kent. Como dice la empresa, el éxito se debió a los esfuerzos de un conglomerado de científicos y de otros empleados, para lograr un blockbuster o producto estrella de Pfizer; a los empleados no se les permite discutir su posición como inventores o no-inventores, hacen parte de un equipo, utilizan las instalaciones y el dinero de la empresa y punto. Pero la prensa inglesa insiste que los investigadores Peter Dunn y Albert Wood son los inventores, ya que su nombre aparece en la patente del proceso de manufactura # WOWO9849166A1. Bueno, hay que decir que en 1991, los doctores Andrew Bell, David Brown y Nicholas Terrett (empleados también de Pfizer en Kent) descubrieron que los compuestos químicos que pertenecen a la clase de las pirazolopirimidonas son útiles en problemas cardiovasculares como la angina. Como Terrett aparece en la patente británica en 1991, muchos lo consideran el padre del Viagra. Pero él dice que lideró un equipo que descubrió la utilidad del medicamento, y que lo que Dunn y Wood diseñaron fue un método de nueve pasos para la producción industrial del compuesto. Terrett y su colega Peter Ellis descubrieron en los estudios clínicos para el angor, que la droga aumentaba el flujo sanguíneo peneano, lo que mejoraba las erecciones; la FDA lo aprobó como la primera droga para el tratamiento de la impotencia en marzo 27 de 1998. La prensa americana considera que el inventor del Viagra fue el estadounidense Simon Campbell -hasta hace poco vicepresidente senior de descubrimientos medicinales en Pfizer- pues supervisó todo el proceso del desarrollo. Pero Campbell prefiere ser llamado el padre del amlodipino, un vasodilatador calcio-antagonista muy eficaz en la hipertensión. Otras drogas del mismo grupo –como el verapamilo- habían sido investigadas antes para el manejo de la disfunción eréctil, un nombre que describe el problema mucho mejor que el de la impotencia. En realidad –al contrario de lo que ocurrió con Fleming o con Banting, los descubrimientos de fármacos (exitosos o de éxito inicial y fracaso posterior que causan además ingentes demandas) son ahora el producto de una serie de investigaciones, inversiones y decisiones gerenciales de unos brillantes (o equivocados) empleados de una multinacional, pero sólo eso. En la rama gerencial, los aciertos se premian; pero los errores se cobran, de los grandes jefes para abajo en la cadena ejecutiva.

La Asamblea Nóbel en Estocolmo anotó que los tres bioquímicos sobrepasaron el método clásico para desarrollar medicamentos, que consiste en modificar químicamente productos naturales. Por el contrario, Black, Hitchings y Elion desarrollaron el conocimiento fundamental de cómo opera la fisiología humana. La periodista Judy Foreman del periódico “Boston Globe” destacó las palabras del Comité Nóbel, que consideraron al propranolol como “el mayor avance farmacéutico para tratar las enfermedades cardiacas desde que, 200 años antes, se había descubierto la digital”. Al conocer la noticia del premio, el Dr. Black dio una rueda de prensa en Londres, donde dijo que estaba algo nervioso o excitado y la adrenalina fluía por sus arterias, elevándole la presión y la frecuencia cardiaca. Medio en broma, medio en serio, comentó: “Ojalá tuviese a mano mis betabloqueadores”.

El 50% de las consultas en **gastroenterología** relacionadas con el tubo digestivo tienen un trasfondo psicológico, por lo que a menudo son trastornos funcionales. Por supuesto que hay elementos exógenos que pueden causar gastritis –además de la presencia del *Helicobacter pylori*- pero existe por ejemplo la personalidad ulcerosa. En síndrome del intestino irritable es muy común, al igual que la llamada dispepsia. El tradicional tratamiento médico de la úlcera péptica era a base de reposo, dietas lácteas de Sippy, anticolinérgicos y sedantes. Con la caracterización del receptor de la histamina H1 y la postulación de la posible existencia de más de una clase de receptor histamínico, posteriormente (1971) se definió el receptor de la histamina H2. En la década de los setenta se descubren los benzimidazoles sustituidos, inhibidores extremadamente eficaces de la secreción ácida gástrica con un nuevo mecanismo de acción. La actividad inhibidora de los benzimidazoles sustituidos se asoció a la actividad de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa (bomba de protones) en las células parietales (1979). Dos años antes había aparecido en el mercado la cimetidina, primer antihistamínico H2, descubrimiento del Nóbel Black. Le siguieron la ranitidina (1981) y la famotidina (1985) entre otros. En 1988 aparece el omeprazol, el primer inhibidor de la bomba de protones, como resultado de estudios realizados durante la década de 1970. Le siguieron el lansoprazol (1991) y el pantoprazol (1994). Los inhibidores de la bomba de protones representan otro avance farmacológico muy importante en el tratamiento de la úlcera péptica. Por otro lado empiezan a dejarse de lado los populares absorbentes antidiarreicos caolín, pectina y atapulgita y se reduce el uso de la loperamida y otros agentes antidiarreicos, ya que no modifican el curso de la enfermedad. Actualmente lo importante es la dieta y la hidratación con suero oral o soluciones electrolíticas parenterales. En cuanto a las náuseas, la dispepsia y la motilidad digestiva, en los setenta apareció el procinético metoclopramida. Le siguieron otros como la cisaprida (1988), que ha tenido inconvenientes cardiovasculares. El ondasetrón -el primer antagonista de los receptores 5-HT₃ altamente selectivo- para el tratamiento de los efectos secundarios de náuseas y vómitos en el tratamiento con fármacos citotóxicos resulta un potente antiemético. Aparece luego el alosetrón para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Para este último padecimiento se utilizan –además de los antiespasmódicos- drogas de acción local como la trimebutina. La observación de que la sulfasalazina es eficaz para el tratamiento de la colitis ulcerosa condujo a la obtención y presentación de los salicilatos mesalazina (1985) y olsalazina (1985) para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En 1999 aparece el infliximab, un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente al TNF-alfa, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Buena parte de las drogas que se usan en medicina tienen sus raíces en el estudio de los receptores de células efectoras de neurotransmisores. Así están los diversos medicamentos inhaladores utilizados en el tratamiento del asma bronquial, o medicamentos que afectan la célula muscular lisa, o por ejemplo las numerosas drogas que se utilizan en la enfermedad acidopéptica como la cimetidina del doctor Black, la ranitidina y los inhibidores de la bomba de protones. Las nuevas tecnologías permitirán el desarrollo de más y mejores drogas. El conocimiento de las enzimas, de los genes que las inducen, del flujo de iones, de las células endoteliales, macrófagos y citoquinas, ha revolucionado la farmacología moderna. Ahora se sabe qué elementos están generando la enfermedad en el ámbito molecular, y se conocen las estructuras químicas que pueden corregir el defecto; estas se pueden desarrollar además por medio de programas cibernéticos. El alto grado de desarrollo biotecnológico, ahora en curso, ha suministrado las drogas más increíbles por lo

sofisticadas y difíciles de fabricar, pero que auguran un “boom” de moléculas nuevas que mejorarán aún más la expectativa y calidad de vida, relegando muchos otros medicamentos antiguos a la categoría de “ventajosamente sustituidas”, como acostumbra decir los entes reguladores de los medicamentos, cuando de retirar alguna medicina obsoleta de un listado oficial se trata.

42

QUIMIOTERAPIA PARA EL CANCER

El tratamiento moderno para el cáncer incluye las modalidades quirúrgicas, de radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y trasplante de medula ósea, o combinaciones de ellas. Por muchos años fue la primera la única disponible, en ocasiones tan radical que tenía una alta morbi-mortalidad. Posteriormente, merced a los estudios de los esposos Curie y de Roëntgen entre otros, la radioterapia se convirtió en una exitosa posibilidad, comenzando por las tradicionales agujas de Radium para tratar el cáncer de cuello uterino. Las últimas tres modalidades han sido posibles gracias a los avances en la biología molecular, en la inmunología y en el conocimiento de las diversas fases del ciclo celular y de la apoptosis. El pronóstico y tratamiento han mejorado merced a estos descubrimientos y al diagnóstico precoz, al igual que al desarrollo de campañas preventivas como la antibàctica, la de protección de los rayos solares, seguridad industrial, dietas y antioxidantes, y de la concientización masiva sobre esta problemática. Aunque en los comienzos se pretendía, por medio de devastadores procedimientos quirúrgicos, eliminar hasta la última célula cancerosa, siempre se pensó que debía existir una posibilidad medicamentosa para lograr los mismos fines. Una de las grandes limitaciones estribaba en la destrucción de las células sanas al igual que las tumorales. El desarrollo de la radioterapia mostró que había tumores radiosensibles mientras que otros eran radiorresistentes. Se observó también que había tumores hormono-dependientes. La disponibilidad del trasplante medular óseo permite la utilización de dosis antitumorales masivas de agentes quimioteràpicos, con la seguridad de que se podrá volver a poner en su sitio la medula ósea sana que existía en el paciente antes del tratamiento.

El tratamiento específico con remedios que atacan una patología y no otra, y que respetan por demás los tejidos sanos del paciente, evitando efectos sistémicos indeseables, fue el objeto de la farmacología del siglo XX. El término “quimioterapia” fue reacuñado por Ehrlich al comenzar dicho siglo, pues ya había sido utilizado en una tesis de 1785 en Wittenberg, la población donde enseñó Lutero; al investigador alemán le llamó mucho la atención la especificidad de un anticuerpo por el antígeno al que va a neutralizar, y cómo ese anticuerpo es letal para el microorganismo pero no le hace daño al resto de los tejidos del enfermo. Comparó estos anticuerpos a “balas mágicas” (que luego se plasmarían realmente en los anticuerpos monoclonales) y pensó que la naturaleza nos daba un ejemplo para buscar agentes quimioteràpicos tremendamente selectivos. Si bien los agentes quimioteràpicos clásicos fueron por mucho tiempo los antibiòticos, poco a poco este término se volvió análogo de droga oncológica. La historia de los quimioteràpicos para el cáncer se remonta a 1887, cuando se descubrieron las propiedades vesicantes de la mostaza sulfurada y del azufre. La acción vesicante de los primeros compuestos sobre la piel, ojos, y tracto respiratorio que tuvo un uso médico durante la primera guerra mundial, mostró que a todas luces estos preparados tenían un efecto sistémico tóxico caracterizado –según Krumbhaar en 1919- por leucopenia y por aplasia de la medula ósea, disolución del tejido linfoide y ulceración del aparato digestivo. Como las mostazas nitrogenadas resultaron

citotóxicas para el tejido linfoide, Gilman y Goodman estudiaron su efecto sobre el linfoma trasplantado de ratones, y en 1942 realizaron los primeros estudios clínicos que dieron inicio a la quimioterapia. Por otro lado, diferentes observaciones epidemiológicas e investigaciones de laboratorio dieron lugar al concepto de “carcinógeno”. Los nazis fueron líderes en investigación del cáncer y los primeros en encontrar los efectos carcinogénicos del tabaco. Una serie de restricciones impuestas a la guerra química, limitó inicialmente las investigaciones. Pero una vez levantadas dichas restricciones, miles de variantes de la estructura básica de las mostazas nitrogenadas se prepararon. Esto dio lugar a una serie de compuestos que han sido muy utilizados en la quimioterapia moderna, como **la mecloretamina, agente alquilante y la mostaza nitrogenada, como primer antineoplásico clínicamente eficaz. Le siguieron el clorambucilo (1957), la ciclofosfamida (1957) y el melfalán (1960). La investigación en universidades y en la industria condujo al descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades malignas, mediante selección casual, por modificación de agentes existentes para mejorar su actividad, por el diseño racional de fármacos y, más recientemente, por biotecnología. Les siguieron el fluorouracilo (1962), la tioguanina (1966), la citarabina (1969), la fludarabina (1991) y el raltitrexed (1996).** La experiencia del autor en sus tiempos hospitalarios de entrenamiento y el conocimiento de la así llamada “poison clinic” –que nos recordaba a Mitridatos- fue la de las infusiones de mostaza nitrogenada durante cuatro horas para los casos de carcinoma broncogénico o el del uso del “Citoxan” endovenoso para carcinoma metastático de seno. **En 1945 se ensayó la orquidectomía en el cáncer de próstata, lo que luego se transformaría en el uso de antiandrógenos para este tumor.**

Farber encontró en 1948 que análogos del ácido fólico – como el metotrexato- conocidos popularmente como “antifólicos”, producían remisiones importantes de la leucemia, aunque estas eran temporales; el efecto inmunosupresor de los recién descubiertos corticosteroides empezó luego a buscarse en estos “cánceres de la sangre”, y la aparición de la terapia de rescate con el ácido folínico permitieron una mayor sobrevida en estos pacientes gravemente enfermos, la mayoría de ellos niños. El metotrexato es hoy una droga que – siendo muy efectiva en el manejo del coriocarcinoma por ejemplo- se usa también en entidades comunes, no malignas pero invalidantes, como la artritis reumatoide o la psoriasis. Estas drogas quedaron clasificadas como antimetabolitos, dentro de las cuales se encuentran también la cincuentenaria 6-mercaptopurina o el primer quimioterápico para tumores sólidos, el 5-fluorouracilo. Los carcinomas avanzados de seno y de la próstata empezaron a beneficiarse con el uso de las hormonas sexuales. Todos los estrógenos disponibles en el mercado se usaban para retardar el crecimiento de los cánceres prostáticos, mientras que los andrógenos se usaron en los cánceres de seno. Esta opoterapia se modernizó con los antagonistas androgénicos, los moduladores de los receptores estrogénicos, con las gonadorrelinas de larga acción, efectivas aunque costosas, por la alta tecnología involucrada.

En 1962 se identifican los receptores estrogénicos. En 1975 se introduce la carmustina, agente alquilante nitrosoureico, como agente antineoplásico y le siguió la estramustina (1980). Aparece la dacarbazina, agente alquilante no clásico. Al poco de descubrirse la oncogénesis, se introdujo la aminoglutatimida -inhibidor de la aromatas- para el tratamiento del cáncer de mama (al inhibir la aromatas, especialmente activa en tejido graso, se evita la formación de estrona a partir de androstenediona, un andrógeno ovárico).

Le siguieron el formestano (1992) y el anastrozol (1995). En 1983 se introduce la flutamida, un antiandrógeno no esteroideo. Se aprueba el paclitaxel para el tratamiento del cáncer ovárico veinte años después de ser aislado del tejo *Taxus brevifolia*. Le siguió el docetaxel (1995). En 1991 se comercializa el irinotecán, un análogo hidrosoluble de la camptotecina y el primer inhibidor de la topoisomerasa I, para el tratamiento del cáncer. Le siguió el topotecán (1996). Aparece la pegaspargasa, una forma modificada de L-asparaginasa, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, veinticinco años después de haberse introducido el anterior agente. En 1996 aparece el raltitrexed, un inhibidor de la timidilato sintasa, para el tratamiento del cáncer de colon y recto, siendo el primer nuevo fármaco con esta indicación que se comercializó en más de treinta y cinco años. En 1999 se comercializa la capecitabina, un profármaco oral activado por el tumor que se convierte in vivo en 5-fluorouracilo, para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. En 1999 aparece la oprelvecina, una interleucina 11 recombinante, para la prevención de la trombocitopenia posterior a la quimioterapia mielosupresiva. También el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor HER2, para el tratamiento de los tumores de mama metastásicos con sobre-expresión de la proteína HER2. En este año también aparece la denileucina difitox, una toxina de fusión de interleucina 2, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y se comercializa la tasonermina (TNF- α 1A) para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos.

La naturaleza también disponía de sus propios productos oncológicos. La medicina folclórica había señalado a un mirto denominado Vinca rosea como una planta con propiedades beneficiosas (Fig.42-1). Investigadores como Noble, Johnson y otros encontraron actividad antilinfocítica de alcaloides extraídos de esta planta, lo que dio lugar a la comercialización y utilización de la vinblastina y de la vincristina en linfomas y leucemias, utilizados generalmente en combinación con otros quimioterápicos en regímenes ampliamente estudiados que se denominan con siglas como MOPP, CHOP, etc. Se estudiaron también las enzimas como la L-asparaginasa (**enzima obtenida de cultivos de *Escherichia coli*, para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda**), o antibióticos derivados del *Streptomyces* de cuya clase surgieron **la daunorubicina, antraciclina antitumoral. Le siguieron, al menos, otras nueve antraciclinas, entre ellas la doxorubicina en 1971. Otros antibióticos antitumorales fueron la Actinomicina D y la bleomicina, entre otros. En 1966 se inhibe el crecimiento bacteriano in vitro por el paso de una corriente eléctrica entre electrodos de platino. Esta observación condujo al descubrimiento del efecto citotóxico de los complejos de platino y a la aparición, diez años más tarde, del cisplatino.** Los inmunomoduladores han sido utilizados en otras indicaciones; el levamisol por ejemplo es un antiparasitario de uso común en veterinaria y el BCG es una vacuna. La invasión biológica de los virus hacía que los linfocitos segregaran unas sustancias que “interferían” con la infección viral, por lo que los investigadores de origen judío Isaacs y Leidenmann denominaron en 1957 “interferones” a estas glicoproteínas que sirven en leucemias, linfomas y tumores metastásicos de diferente origen. Otros productos linfocitarios llamados interleucinas también vienen suministrándose a pacientes enfermos de diferentes patologías tumorales.



Fig. 42-1. Vinca rosea, de donde se extraen alcaloides como la vinblastina y la vincristina, muy útiles en oncología.
www.parkseed.com

Otro de los grandes adelantos en esta área es el de la disponibilidad de productos biológicos que combaten las citopenias, complicaciones que a menudo obligaban a suspender la quimioterapia por tiempos prolongados e inconvenientes. La eritropoyetina (para la anemia, en un principio para la asociada a la falla renal, hoy también popular entre los deportistas que con ella se dopan), los factores estimulantes de colonias de granulocitos (**filgastrim y lenogastrim**) o de macrófagos para las leucopenias, **el factor estimulador de granulocitos y macrófagos sargramostim** y los medicamentos que controlan la trombocitopenia, permiten al oncólogo persistir en dosis efectivas pero potencialmente fatales. La nueva ciencia de la oncología aglutinó entonces a especialistas diversos como radiólogos-radioterapeutas y a hematólogos. Cada día se dispone de nuevas sustancias para leucemias antes intratables, y por medio de anticuerpos monoclonales por ejemplo se puede dirigir la terapia a los blancos específicos donde se necesita que actúe, lo que disminuye notoriamente su toxicidad. Científicos de Cambridge y Basilea (Milstein, Kohler y Jerne) fusionaron linfocitos B de ratones productores de anticuerpos con células tumorales, dando lugar a los “Híbridomas”, que combinan la especificidad monoclonal con la inmortalidad potencial de las células tumorales

Esta historia, como algunas otras, pertenece a la segunda mitad del siglo XX. En 1965 el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos promovió con la industria privada, las universidades y el Instituto Nacional de Salud, un programa de tamizaje de agentes oncológicos (químicos y naturales) anuales, para analizar su potencial efectividad. El perfeccionamiento de los trasplantes de médula ósea autóloga le dio el Nóbel de 1990 al cancerólogo de Seattle E. Donnall Thomas; utilizados inicialmente para el tratamiento de las leucemias, al final del siglo eran parte integral de regímenes de quimioterapia en dosis altas para tratar la Enfermedad de Hodgkin, el Mieloma Múltiple, los Neuroblastomas, el cáncer testicular y algunos de los de seno.

En estos últimos tumores se ha logrado mucho. Fuera de que hay que poner especial atención a las pacientes de alto riesgo y realizar mamografías anuales después de los 50, las

cirugías radicales fueron reemplazadas por las modificadas, o las tumorectomias con linfadenectomía axilar más radioterapia y quimioterapia auxiliar, que potencia el efecto de los otros dos tratamientos. Estudios cooperativos grandes realizados en Norteamérica mostraron la utilidad de estas combinaciones y una de las más usadas hoy, el CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU) fue desarrollada en 1976 por el Instituto Nazionale Tumori de Milán, liderando a los europeos en este importante avance. La investigación en farmacología oncológica es hoy por ejemplo uno de los campos más beneficiados con la Ley de los Medicamentos Huérfanos.

Otero Ruiz considera que en Colombia la quimioterapia se empieza a considerar a raíz de la visita al Instituto Nacional de Cancerología del oncólogo Salvatore P. Lucia en 1948. Los primeros intentos locales con la mostaza nitrogenada no resultan muy convincentes, pero luego radioterapeutas y cirujanos como Mario Gaitàn Yanguas y Juan Jacobo Muñoz logran utilizar una serie de preparados y técnicas que van afianzando este campo en Colombia. El primer jefe de la sección de Quimioterapia del Instituto es – a comienzos de los setenta- el internista Manuel Iregui.

Tabla.- Algunos Premios Nóbel en Biología y Oncología.

1903. N.R. Finsen (Dinamarca): Radiaciones ultravioleta.

1909. T.E. Kocher (Suiza): Cirugía de la tiroides.

1910. A. Kossel (Alemania): Bioquímica celular.

1926. J. Fibiger (Dinamarca): Producción artificial de cánceres.

1946. H.J. Muller (Estados Unidos): Mutaciones genéticas.

1966. E.P. Rous y C.B. Huggins (Estados Unidos): Virus del sarcoma.

1974. A. Claude (Estados Unidos), G.E. Palade (Rumania) y C.R. De Duve (Bélgica): Organización celular.

1975. D. Baltimore, R. Dulbecco y H.M. Temin (Estados Unidos): Genética de los tumores.

1989. M. Bishop y H.E. Varmus (Estados Unidos): Oncogenes.

1994. A.G. Gilman y M. Rodbell (Estados Unidos): Proteínas G.

1999. G. Blobel (Alemania): Señales intrínsecas de las proteínas, que gobiernan su transporte y localización en las células.

2001. L. H. Hartwell, R.T. Hunt y P.M. Nurse (Estados Unidos): Reguladores clave en el ciclo celular.

2002. S. Brenner (Sur África), E. Sulston (Reino Unido) y H.R. Horvitz (Estados Unidos): Regulación genética de la organogénesis y de la muerte celular programada

Hay que anotar que el campo de la Física se premió a numerosos expertos en radiaciones, su papel en la mutagénesis, incluso a Roëntgen, descubridor de los Rayos X.

CONTROL INMUNOLÓGICO

Hasta hace unos dos siglos se ignoraba que el organismo tuviera un sistema de defensa con memoria inmunológica, y que él jugara un papel primordial contra el ataque de las infecciones, la producción de vacunas, las alergias, el cáncer, el Sida y la posibilidad de hacer trasplantes de órganos. Aunque hemos mencionado especialmente en otras secciones a muchos de estos científicos, no he podido ceder ante la tentación de reunir en un capítulo a los investigadores de esta importante ciencia. A partir del siglo XX, los más destacados en este campo fueron galardonados con alguno de los premios Nóbel de ciencias.

Jenner, Pasteur, Koch y Ehrlich fueron pioneros en este campo. El primero de ellos le dio comienzo a la inmunología al inmunizar contra la viruela a un niño inglés en mayo de 1796, usando la pústula de “vacuna” de una res. Por otro lado, el padre de la microbiología creó nuevas vacunas en su laboratorio de Francia, empleando virus y bacterias atenuadas para inducir inmunidad activa. Koch realizó después trabajos que iniciaron la comprensión de los mecanismos de inmunidad celular, relacionados con la tuberculosis. Su discípulo Ehrlich, más conocido en su época por haber desarrollado el Salvarsán contra la sífilis, aclaró muchos conceptos de inmunidad humoral y estudió la respuesta de producción de anticuerpos.

Muchos se involucraron en el estudio de las vacunas, que dieron base a los programas posteriores de inmunización masiva, que ha aumentado la expectativa de vida de la población mundial. Behring por ejemplo inició la inmunización pasiva contra la difteria, Theilor obtuvo la vacuna contra la fiebre amarilla y Bruce Merrifield inició la síntesis química de péptidos, abriendo la puerta para el desarrollo de las vacunas sintéticas, por lo que Manuel Elkin Patarroyo lo considera uno de sus profesores preferidos.

Desde la época de Loewenboeck se conocía de la existencia de los glóbulos de la sangre, y en cuanto a la línea blanca se describieron diferentes tipos de granulocitos, de linfocitos y de monocitos. De los primeros se sabía que contenían varios núcleos polimórficos, y que podían teñirse o no con los colorantes con hematoxilina-eosina. Los que no se teñían se veían muy aumentados en las infecciones bacterianas agudas. De los linfocitos nada se sabía y de los últimos – que cuando están fijos en los tejidos se llaman histiocitos o macrófagos- Elie Metchnikoff fue el primer científico en mencionar su importancia en la defensa inmune contra las infecciones.

El conocimiento de las reacciones humorales se profundizó con el descubrimiento de los grupos sanguíneos por Landsteiner, lo que permitió las transfusiones de sangre y dio una luz para que muchos años después se pudieran realizar los trasplantes de médula ósea. Importantes fueron las investigaciones sobre las proteínas que provocaban la anafilaxia, las alergias, las reacciones medicamentosas y la inmunidad contra diversas enfermedades: los anticuerpos, gamaglobulinas que se denominaron inmunoglobulinas. Edelman estableció la estructura tridimensional de la molécula de inmunoglobulina G y Porter facilitó el establecimiento de la estructura química de estas proteínas por medio de la fragmentación química y análisis de los fragmentos obtenidos, ayudando a esclarecer los mecanismos de acción del complemento. Bordet mostró como el complemento es bacteriolítico y participa

en las reacciones hemolíticas. Yalow estudió las reacciones antígeno-anticuerpo, diseñó el radioinmunoanálisis y Togenawa descubrió el origen de la diversidad de los anticuerpos, gracias a la predistribución de los genes.

Ya Ehrlich había hablado del “Horror autotoxicus”, o la tolerancia inmunológica que luego descubriera Burnet; Medawar encontró que la tolerancia a lo propio se genera en la vida embrionaria. Sin embargo se esclareció que también podía haber rechazo a lo propio, como se observa en las enfermedades autoinmunes. En cuanto a las alergias, Richet había descrito la reacción anafiláctica y Bovet estudió los antihistamínicos. Otros que recibieron el galardón de Estocolmo fueron los estudiosos de los corticosteroides, a lo que dedicaremos atención especial.

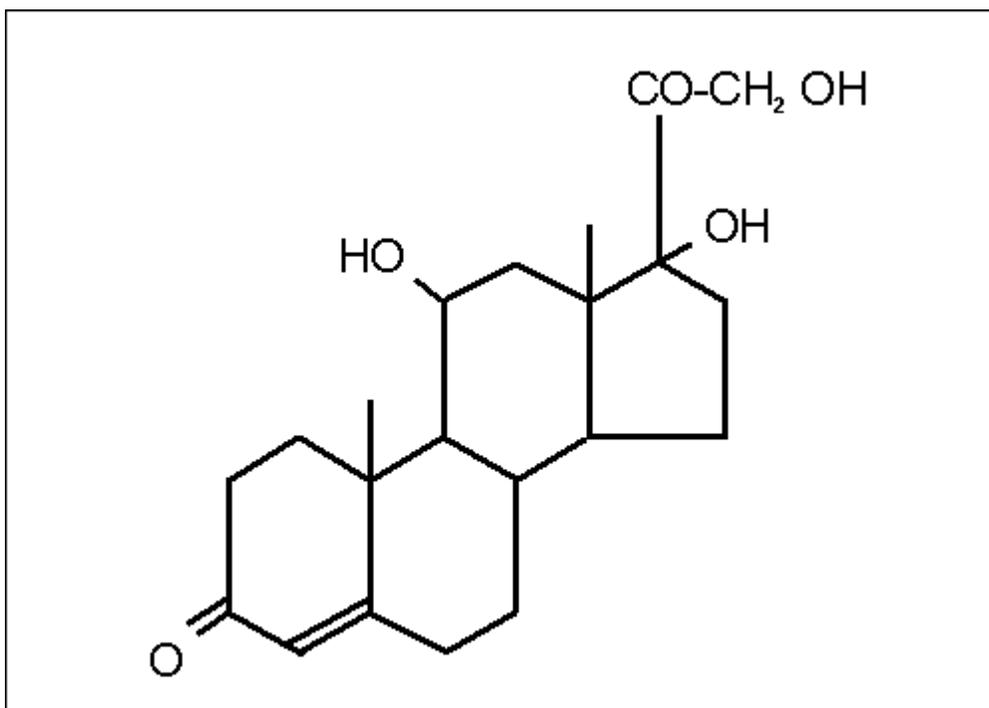


Fig. 43-1. Estructura molecular de la hidrocortisona.

En 1950, Kendall, Hench (1896-1965) y Reichstein compartieron el premio Nóbel por sus estudios sobre las hormonas suprarrenales (Fig. 43-1). Los dos primeros científicos laboraban para la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, habiendo sido Edward C. Kendall (1886-1972) un bioquímico que enseñó también en Princeton y trabajó con la casa farmacéutica Parke Davis (ahora Pfizer), y Philip Hench, un reumatólogo de la misma institución minnesoteña. Entre muchas de las investigaciones de Kendall, este había aislado la tiroxina en 1915 y la cortisona en 1935; al observar que la artritis reumatoide mejora durante el embarazo, supusieron que este fenómeno se debe a los cambios en el medio interno durante la gestación; de esta manera procedieron a utilizar con éxito en dicha enfermedad las sustancias correspondientes (cortisona y ACTH). Tadeusz Reichstein era un bioquímico suizo de origen polaco que enseñó en Zurich y Basilea; aunque su fuerte fueron los esteroides, pues aisló la cortisona independientemente de Kendall y obtuvo unos 40

corticoides de los cuales sólo seis eran hormonas biológicamente activas, fue también quien sintetizó el ácido ascórbico a partir del sorbitol y el precursor del Nescafé por sus investigaciones sobre los productos aromáticos del café tostado.

No sólo Kendall y Reichstein habían aislado esteroides suprarrenales; algunos otros también lo habían hecho, por lo que empezaron a designarlos con letras del alfabeto: compuesto A, E, F, S, etc., como los conocimos los que ya hace varios lustros leímos sobre esteroideogénesis. Los que usamos la metopirona como prueba de reserva suprarrenal sabíamos que el bloqueo enzimático permitía la acumulación del compuesto S – el 11 deoxicortisol - que se eliminaba como un 17-hidroxycorticoesteroide urinario, forma como medíamos la función suprarrenal en los laboratorios de la época. Pero volviendo al tema que nos ocupa, sólo con la aparición de métodos cada vez mejores para producir dichos compuestos en cantidades suficientes para realizar estudios clínicos, llevó a la experimentación en humanos. El ensayo más importante que patrocinó el gobierno de los Estados Unidos fue con el compuesto A, que resultó totalmente inefectivo.

Desilusionados con el fracaso, resolvieron hacer un experimento más, antes de abandonar esta línea de investigación: se usó entonces el compuesto E, que era la cortisona de Kendall. Y fue precisamente este mismo científico uno de los que recibieron pequeñas muestras de la sustancia para investigar, pero de los diferentes centros, el único que lo probó fue la Mayo. No sólo les llegó la gloria; les llegó el dinero, pues en unos 10 meses el gramo de la sustancia valía ya doscientos dólares.

En 1901 se informó del posible uso de la luz del sol para el tratamiento del lupus vulgar (comienza la era de fototerapia moderna) y cincuenta años más tarde se descubrió que la hidrocortisona actúa como antiinflamatorio tópico, cuando ya se habían introducido treinta y seis corticoides; este último avance es un logro extraordinario en la dermatología. En 1954 se presenta el metoxaleno, compuesto psoraleno oral, para el tratamiento de la psoriasis. Le sigue el trioxisaleno (1965). Aparece el ácido fusídico, compuesto antibacteriano de espectro reducido. Aparece la idoxuridina, nucleósido antiviral tópico, para el tratamiento de las infecciones por virus herpes. Le siguieron el famciclovir (1994) y el penciclovir. En 1962 aparece la tretinoína, un retinoide, para el tratamiento del acné, seguido por la isotretinoína (1982). En 1971 se introduce el dipropionato de beclometasona, corticoide inhalado de gran potencia tópica. Le siguió la budesonida (1981), que por su poca potencia es de los más útiles –con la hidrocortisona- para el manejo de ciertas enfermedades de la piel. Se presenta el etretinato, retinoide aromático, para el tratamiento de la psoriasis. En 1984 aparece el astemizol -primer antihistamínico no sedante- para la rinitis alérgica. Le siguieron la cetirizina (1987), la loratadina (1988) y la epinastina (1994), más tarde la desloratadina. En 1986 aparece el minoxidil por vía tópica para el tratamiento de la alopecia androgénica. En 1991 se comercializa el calcipotriol, un análogo de la vitamina D3, para el tratamiento por vía tópica de la psoriasis.

En la segunda mitad del siglo XX aparecen los anti-inflamatorios no esteroides (AINE) y modernas drogas inmunosupresoras para el manejo de la artritis, enfermedades autoinmunes y en el control de los trasplantes. En 1943 se aísla la hormona corticotrópica (ACTH), es la época del descubrimiento del ADN, En 1944 se comprueba que el sistema inmunitario del huésped rechaza y destruye los órganos implantados en animales y en el

mismo huésped. La sulfasalazina –utilizada en el manejo de la colitis ulcerosa- se introdujo para su empleo en la artritis reumatoidea como agente de segunda línea. En 1953 se presenta la D-penicilamina, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMAR). Le siguieron la azatioprina (1963), el metotrexato (1954), la auranofina (1982), la ciclosporina (1983) y la leflumonida (1998).

En 1954 se inician los trasplantes renales (inicialmente con riñones de antropoides). A esto siguió la aplicación de la inmunosupresión para aumentar la tolerancia autoinducida en los injertos de órganos (1962). El timo –órgano cuya función no era muy clara- resultó necesario para el desarrollo normal de la respuesta inmunitaria. Grandes avances estarían por venir en la posibilidad de hacer trasplantes, combatir el cáncer por medio de inmunoterapia o fabricar anticuerpos monoclonales –por hibridación- para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades inmunológicas, como algunas de las que se estudian en reumatología. Snell descubrió el sistema H2 del ratón, Dausset describió el sistema del antígeno de histocompatibilidad (HLA) humano, equivalente al H2 del ratón y Benacerraf descubrió la función del sistema HLA como controlador de las comunicaciones entre las diferentes células del sistema inmune. Esto ayudó a Thomas y a Murray, quienes lograron cirugías pioneras en trasplantes, antes del primer trasplante cardíaco realizado en Ciudad del Cabo por el surafricano Christian Barnard en 1967. La aparición de los inmunosupresores como la ciclosporina A (1983) fue definitiva en la popularización de los trasplantes renales por ejemplo, que siguieron a los programas masivos de diálisis crónica que hicieron de la uremia algo manejable y eventualmente curable. El haplotipo de una persona es como la cédula de ciudadanía de sus células.

Sin embargo ya se habían intentado trasplantes experimentales a principios del siglo XX. Tal fue el caso del vienés Emerich Ullmann que hizo un autotrasplante exitoso de riñón de perro al cuello del mismo animal, también le funcionó un heteroinjerto de riñón de perro al cuello de una oveja, pero fracasó en el trasplante de un riñón de perro a otro perro. El restablecimiento rápido de la circulación normal en el órgano trasplantado por medio del desarrollo de suturas para vasos de pequeño calibre se debe al Nóbel Alexis Carrel; este famoso cirujano experimental francés es también reconocido escritor (“La incógnita del Hombre”) y políticamente polémico por haber trabajado con el gobierno colaboracionista de Vichy; desarrolló una solución antiséptica muy usada en la primera conflagración mundial, técnicas de conservación de órganos a muy bajas temperaturas y algunos inventos de gran utilidad. Otros científicos (Williamson, Holman) o bien examinaron microscópicamente el tejido rechazado o encontraron que dicho rechazo se debía a un anticuerpo específico. Esto le abrió el paso a la investigación con inmunosupresores, que hemos venido mencionando.

Kohler y Milstein desarrollaron los anticuerpos monoclonales a partir de los hibridomas, técnica que revolucionó la farmacología biotecnológica. Los anticuerpos monoclonales se usan por ejemplo en el tratamiento de la artritis reumatoide, o en diferentes tipos de cáncer.

Jerne esbozó el mecanismo fundamental de control de la respuesta inmune: los anticuerpos no sólo reconocen un antígeno determinado sino que su región variable – o idiotipo- se comporta como un antígeno que estimula la respuesta de otro clon diferente de linfocitos para que produzcan contra él un anticuerpo- el antiidiotipo- por lo que esta reacción frena la

respuesta inmune. En 1995 aparece el micofenolato mofetil, un inhibidor de la biosíntesis de la purina, como tratamiento inmunosupresor. En 1997 se aprobó el daclizumab para la profilaxis del rechazo agudo del órgano en renales transplantados, siendo el primer anticuerpo monoclonal humanizado. En la década de los noventa se hallaron numerosos efectos de las citocinas proinflamatorias, especialmente el TNF-alfa y la interleucina-1. Al finalizar el siglo XX se introdujo el etanercept, una proteína recombinante humana de fusión del receptor TNF-alfa soluble, para la disminución de los signos y síntomas en la artritis reumatoide. Ingresaron también a la terapéutica antiartrítica el infliximab se introdujo en el tratamiento de la artritis reumatoide, aparece el tacrolimus para la supresión del rechazo en el trasplante hepático -aislado en el *Streptomyces tsukubaensis*- y se comercializa el sirolimus, un antibiótico macrólido con potente efecto inmunosupresor, para la prevención del rechazo en el trasplante de órganos.

La inmunodeficiencia era algo poco conocido hasta que apareció el Sida. Luc Montaigner descubrió el virus de la inmunodeficiencia adquirida, retrovirus que disminuye dramáticamente los linfocitos CD4. En otra sección hemos visto como se han desarrollado los inhibidores de la transcriptasa reversa y otros antirretrovirales. **La pegadema bovina, una adenosina desaminasa modificada con polietileno glicol, en empieza utilizar para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave.**

Y obviamente, en general la lucha contra las infecciones y contra las enfermedades tumorales está basada en el moderno campo del estudio de los mecanismos de defensa inmunológicos.

Tabla.- Premios Nóbel en Inmunología y Trasplantes.

1912. A. Sarrel. Sutura de vasos sanguíneos para trasplantes/ técnicas de conservación

de órganos vivos.

1913. C. Richet (Francia). Anafilaxia.

1930. K. Landsteiner (Estados Unidos): Grupos sanguíneos.

1960. M. Burnett (Australia) y P. H. Medawar (Estados Unidos): El sistema inmunitario puede desarrollar tolerancia a los trasplantes, evitando su rechazo..

1962. F.H.C. Crick, M.H.F. Wilkins (Reino Unido) y J.D. Watson (Estados Unidos): El DNA es la base bioquímica de la herencia biológica..

1972. G.M. Edelman (Estados Unidos) y R.R. Porter (Reino Unido): Estructura de los anticuerpos.

1980. G.D. Snell (Estados Unidos), B. Benacerraf (Venezuela) y J.Dausset (Francia): Antigenos de histocompatibilidad.

1984. N.K. Jerne (Reino Unido), G.J.F. Kohler (Alemania) y C.Milstein (Argentina): Genética de los linfocitos T.

1987. S. Togenawa (Japón): Genética de los anticuerpos.

1990. J.E. Murray y E.D. Thomas (Estados Unidos): Cirugía de trasplantes.

Los virus fueron identificados en el siglo XIX por el botánico holandés Martinus Beijerinck, y el primer virus fue cristalizado en 1935, por el bioquímico Wendell Stanley. Este logró procesar una tonelada de hojas de tabaco infectado hasta llegar a una cucharada de un polvo cristalino que resultó ser el virus en mosaico del tabaco. Los virus han resultado más difíciles de atacar con quimioterápicos que las bacterias, por lo que el énfasis principal se ha puesto en las vacunas. El primer agente antiviral que se descubrió fue la amantadina para el tratamiento y profilaxis de la influenza tipo A, utilizada además actualmente para la Hepatitis C crónica y para el mal de Parkinson. Posteriormente apareció el aciclovir, útil en el manejo de las infecciones por herpes virus, salvador en el caso de la encefalitis herpética. Hay nuevos medicamentos para tratar la influenza en sus inicios (zanamivir, oseltamivir) y el interferón, para ciertos tipos de leucemias y hepatitis. Pero el principal problema viral que acosa a la humanidad y es causante de enorme mortalidad, particularmente en el sur del África es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Esta espantosa enfermedad golpeó primero las grandes ciudades (en los Estados Unidos, Nueva York y San Francisco), y dentro de estas, a los hombres homosexuales. En junio 5 de 1981 el Centro de Atlanta para Control y Prevención de Enfermedades publicó en su revista una curiosidad médica: a los homosexuales les daba la rara neumonía por el parásito oportunista *Pneumocystis carinii*, mientras que en Nueva York un dermatólogo empezó a encontrar casos de un raro sarcoma, llamado de Kaposi, solamente descrito en libros médicos muy antiguos. Al final de este año se encontró una nueva enfermedad, la que se llamó la inmunodeficiencia de los gay, que curiosamente también se veía en los hemofílicos y en los adictos a drogas usadas por vía intravenosa, además de una serie de inmigrantes haitianos. Al final de 1983 ya se habían informado tres mil casos de esta enfermedad y –de ellos- al

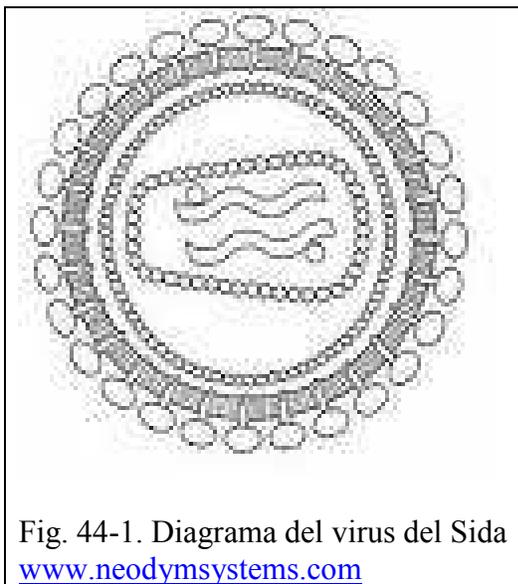


Fig. 44-1. Diagrama del virus del Sida
www.neodymsystems.com

menos la mitad había muerto. La enfermedad se rebautizó como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o Sida (AIDS, en inglés). Sólo en sus etapas finales producía

síntomas pero lo importante era que no estimulaba una respuesta inmunológica, sino que por el contrario destruía los mecanismos de defensa (Fig. 44-1). Estos pacientes morían de enfermedades oportunistas tales como raros virus, infecciones virales y cánceres. La enfermedad se transmitía por contacto sexual íntimo, por el intercambio de jeringas en drogadictos y en los que recibían transfusiones sanguíneas; posteriormente empezó a aparecer la enfermedad en heterosexuales, en mujeres y en recién nacidos. Robert Gallo (del Instituto Americano de Cáncer) y Luc Montaigner (del Instituto Pasteur de París) observaron que era debida a un virus, pero que no se transmitía por la tos, el estornudo ni por saludos de mano. Una nueva plaga había nacido, y es el nuevo jinete apocalíptico de la humanidad. Los países quedaron confundidos: una mezcla de homofobia, racismo, nacionalismo y pánico en el mercado de los componentes de la sangre, impidió que se tomaran medidas prontas y eficaces. La epidemia se extendió, particularmente en el África. La financiación de estudios en inmunología y en virología creció ante esta epidemia. Se descubrió que en los inmunosuprimidos, la cifra de linfocitos T ayudadores (CD4) cae, mientras que la de los linfocitos T supresores sube en forma. De esta manera, el sistema defensivo inmune queda bloqueado. Por otro lado se trató de identificar a los pacientes en alto riesgo para protegerlos, y los primeros en ser investigados fueron aquellos con hepatitis B y C, o con posibilidad de padecer estas enfermedades virales; se desarrollaron métodos para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con el sistema Elisa y el “Southern Blot”. También se logró proteger el suministro de productos de la sangre. Veinte años antes de que se lograra conocer la causa y diagnosticar esta mortal patología, ya se había descubierto un antiviral para combatirla. En Detroit, el investigador Jerome Horowitz de la Fundación para el Cáncer en Michigan descubrió la azidotimidina (ATZ) como una droga que no sirvió para tratar los tumores malignos, por lo que no patentó el medicamento. Esta droga fue aprobada en 1987 como antiviral para el Sida, gracias a los esfuerzos de Sam Broder, médico e investigador del Instituto Nacional de Cáncer (INC), donde además era el director. A pesar de conocerse que los retrovirus producían el Sida, existía la idea de que esto era incurable, y por otro lado la industria farmacéutica no quería invertir en investigación farmacológica para una enfermedad, que aunque letal, no era demasiado común. Usando la ley de las Drogas Huérfanas, Broder hizo contacto con Burroughs Wellcome, una compañía británica que había trabajado con análogos de nucleósidos, y que había exitosamente lanzado el antiherpético aciclovir. A otras cincuenta empresas se les ofreció la posibilidad de investigar drogas para el Sida en el INC, donde los investigadores corrían riesgos de salud por trabajar con tan peligroso virus. Cada compañía enviaba sus productos químicos debidamente codificados, para probar cual servía para bloquear la diseminación “in vitro” del VIH. Se encontró que la muestra S de la Bourroughs Wellcome – que contenía ATZ- era efectiva. Se inició el proceso de registro con la FDA, que estaba resultando desesperadamente lento, por lo que la gente hizo presión para que se aprobara su uso masivo; sin embargo, la droga es tóxica para la médula ósea y tiene efectos colaterales como la somnolencia, cefaleas, náuseas y mialgias. Hubo intensas polémicas entre grupos activistas, protectores de pacientes, industria farmacéutica, personas con ideas conservadoras y la FDA. A finales de la década de los 80, salió la ATZ al mercado, sin demasiadas esperanzas sobre su efectividad pero con la idea de que se trataba al menos de un arma para defenderse del Sida. La presión de los consumidores y de los empresarios debilitó en algo la acción controladora de la FDA, por lo que se creó mucho interés en las drogas que debiesen ser aprobadas más rápido, en los suplementos nutricionales y en la medicina alternativa.

A finales de la década de los cincuenta se descubren los interferones, que culminan veinte años de intensa investigación de la interferencia viral y se usan en oncología. Aparece la amantadina, fármaco contra la gripe A que se usa también en el Parkinson. En 1981 aparece el aciclovir, inhibidor de la DNA polimerasa, para el tratamiento del Sida. Le siguió el valciclovir (1995). Aparece la inosina pranobex, un inmunopotenciador, para el tratamiento de la infección por virus herpes. En 1983 se descubrió el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La inhibición de la transcriptasa reversa del VIH representó un importante avance en el tratamiento del Sida, comercializándose luego la zidovudina, el primer inhibidor de la transcriptasa reversa. Posteriormente han aparecido otros agentes antirretrovirales; algunos son inhibidores de la transcriptasa reversa, como la misma zidovudina, la lamivudina y el efavirenz, otros son inhibidores de las proteasas, tipo indinavir o ritonavir, entre otros. La didanosina se considera inmunomodulador. En realidad los esquemas son complejos y costosos, la adherencia no siempre es buena por la toxicidad, y los gobiernos han tenido que suministrar estas drogas gratuitamente, generando altos costos, debiendo incluir esta enfermedad entre el grupo de las catastróficas. Nuevas terapias como la melanina y las medicinas chinas son promisorias, y el desarrollo de la vacuna está todavía retrasado. Algunos de estos antivirales –como la lamivudina- e inmomoduladores – como el inductor de interferón imiquimod en crema- se han venido utilizando también en el manejo crónico de la hepatitis B y en el tratamiento de las verrugas genitales. En 1999 aparecen el zanamivir y el oseltamivir, los primeros inhibidores de la neuraminidasa específica de la influenza, para su tratamiento; el segundo agente ha venido siendo acaparado por los gobiernos del mundo, ante la posibilidad de una epidemia de influenza aviaria, ya que es el único fármaco conocido que podría utilizarse. En 1991 aparece la ribavirina para el tratamiento de la infección por el virus sincitial respiratorio y posteriormente se usó conjuntamente con el interferón alfa 2b para el tratamiento de la hepatitis C. En 1992 aparece la atovacuona para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con sida.

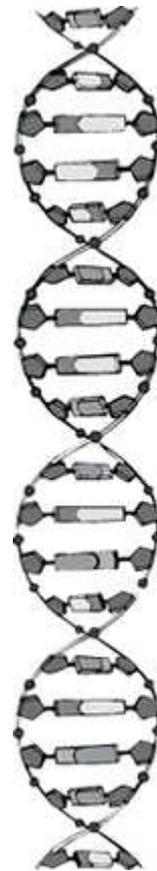
¿Qué posibilidad hay de que un ser humano recién concebido pueda ser genéticamente perfecto? ¿Qué falta por conocer del genoma humano? Estas y otras preguntas surgen del mapeo genético de la célula humana, realizado con orgullo científico por Francis Collins y Craig Venter, con Watson en el trasfondo abogando por el bien común, colocado el genio descubridor del ADN en una honrosa retaguardia. Todo hombre llega al mundo con al menos diez o doce mutaciones. De hecho todos somos pre-pacientes, pues algún día esa base genética defectuosa sumada a los efectos deletéreos del ambiente resultarán en enfermedad, con su carga de dolor y sus costos sociales, pero igual con el despertar de la solidaridad, de las respuestas que da la terapéutica y de la manifestación dorada de los valores humanos que emergen del crisol del sufrimiento. Del genoma humano falta todo por conocer. Si lo analogáramos a una obra, la Biblia -el libro por antonomasia-, o la genialidad cervantina de “El Quijote”, pudiésemos decir que ya deletreamos el alfabeto, quizá algunas palabras además de las letras. Pero ¿conocemos las frases? ¿acaso comprendemos el sentido de la obra? Ciertamente que no. Aún así hemos marcado un hito, logrado un descubrimiento trascendental, como lo hiciese hacia la tercera década del siglo XIX el joven francés Jean-Francois Champollion, al descubrir el significado de los jeroglíficos egipcios. Cuánta agua ha pasado por el puente desde que el monje austriaco Gregor Mendel informara en el siglo antepasado a un mundo todavía inmerso en las creencias míticas que las características fenotípicas de los seres vivos se transmitían en una forma ordenada, matemática, con unas probabilidades predeterminadas, las que pasaron a llamarse las “leyes de la herencia”. ¡Cuánto dato científico está al alcance del Internet! Ya un niño de primaria podrá saber que en nuestro ADN nuclear hay tres mil cien millones de pares de bases púricas y pirimídicas en las células somáticas, la mitad de las que están presentes en los gametos (óvulos y espermatozoides), llamadas haploides por contener la mitad de la carga genética. Y también podrá saber que esos treinta o cuarenta mil genes en esa tira de unos dos metros que es el ácido desoxirribonucleico de la cromatina nuclear, no son sustancialmente diferentes de los que hay en nuestro antecesor el chimpancé (sólo un 2%) y es mínima la diferencia interracial (menos del dos por mil), proclamando Dios de esta manera la igualdad genética de los seres humanos.

El ADN (cuyo esquema vemos en la Fig. 45-1) es un manual de instrucciones escrito con la combinación de cuatro letras, A, C, G y T (adenina, citidina, guanina y timina), que al combinarse forman los genes, lo que a su vez producen las proteínas, encargadas de las funciones biomoleculares. Sólo un 2% del ADN corresponde a genes que expresan proteínas. En el genoma hay áreas muy pobladas y otras muy despobladas. Las áreas desérticas del genoma consisten en repeticiones de secuencias de nucleótidos por lo que estos genes se han llamado “basura”; sin embargo hoy se cree que tal vez allí reside la complejidad del ser humano. En las regiones cercanas a las zonas ricas en genes hay un exceso de las bases citidina y guanina y en las desérticas hay más adenina y timina. En las primeras zonas hay unas secuencias llamadas “alu” que se mueven desde un cromosoma a otro. Estos saltos podrían ser parte de un control para activar ciertos genes dentro del genoma. Fuera de estos datos todavía con muchos vacíos que deben llenarse mejorando los métodos de análisis y profundizando en el complejo funcionamiento de los genes. Lo que es interesante es que el genoma es también un museo viviente de la evolución, pues el

hombre comparte con bacterias, levaduras y ciertos virus genes que en épocas remotas intercambiaron con ellos y conservaron al encontrarlos de utilidad, por lo que se han mantenido intactos desde hace millones de años. Esto da para todo, para la vanidad, para el negocio. Ya se ofrecen modelos de ambos sexos para vender sus células reproductivas a través de una compañía en California. Ya sueñan algunos progenitores con logros eugenésicos para sus retoños, posibilidad que los expertos en bioética descartan como un imposible moral, como una invasión inadmisibles en los derechos del ser recién engendrado. Y aquí entran también a trabajar intensamente los que se ocupan de la ética, el cómo debe ser la conducta, y la moral, como se comporta el ser humano, cómo son los hábitos de nuestras sociedades. La medicina está de plácemes.”Vamos a ver una proliferación de descubrimientos sobre las contribuciones genéticas a la diabetes, la enfermedad coronaria, la hipertensión, la esquizofrenia, la arteriosclerosis y muchos otros padecimientos”, dijo Francis Collins, director del Proyecto Genoma Humano, un consorcio apoyado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y Wellcome Trust, organización filantrópica con sede en Londres, quien hizo el anuncio en unión con su archicompetidor Craig Venter, director de Celera Genomics de Rockville, Maryland, el sabio utilitarista de la técnica de “el escopetazo”.

El libro de la vida debe ser un mapa vibrante, un verdadero manual de instrucciones para el ser vivo y no una guía de muerte, una violación más a los derechos fundamentales del ser humano. Su derecho a la intimidad, al no saber yo o que otros sepan que me va a pasar merced a mis genes defectuosos, pero al mismo tiempo poder saberlo si ese es mi deseo y si hay terapias para remediarlo. No a los clones humanos pero tal vez sí a los de otros seres vivos para desarrollo de la agricultura, de la ganadería, para beneficio de la humanidad. Sigue sobre el tapete la polémica de los alimentos transgénicos, o de si la clonación de órganos para trasplantes fuese adecuada o buena. ¿Qué aguarda a aquellos cadáveres (¿seres?) congelados que por su voluntad allí quedaron, en la esperanza de que la biotecnología los regresara a la comunidad universal? Es interesante saber que un alto porcentaje de sus familiares sobrevivientes desearía que se les dejase descansar en paz. Da escalofrío conocer que cualquier muestra de semen congelado de las que hay en tantos lugares dedicados a la fertilización in vitro podría dar lugar al nacimiento de un congénere hasta dentro de cinco mil años. Un campo interesante es el del cultivo de células madre, que podría corregir el proceso de enfermedades degenerativas como el mal de Alzheimer.

Después de que a finales del siglo XIX el fraile Gregorio Mendel describiera –en la soledad de su celda monacal- sus leyes de la herencia, en 1909 se acuñó el término "gen" y se publicaron mapas de genes; el ser humano –al igual que otros seres del mundo animal- tiene su genoma. Los genes están en la cromatina nuclear, agrupados en veintitrés pares de cromosomas, el último par correspondiendo a los heterocromosomas que determinan el sexo genético. En 1941, se descubrió la función de estos genes en la regulación de procesos químicos y luego el ADN, ácido nucleico en forma de espiral, donde se localizan los genes, que dan la información para la producción de las proteínas por medios del ARN mensajero. En 1961 se dilucida el código genético. En la década de los noventa aparecen la



alglucerasa, una forma modificada derivada de la placenta, de la enzima glucocerebrosidasa, como tratamiento de sustitución enzimática en la enfermedad de Gaucher, la glucocerebrosidasa recombinante (imiglucerasa), como respuesta al suministro limitado del producto natural y la sacrosidasa, un tratamiento de sustitución enzimática para tratar la deficiencia de sacarosa genéticamente determinada.

¿Y de las proteínas que? Poco y nada sabemos de lo que hacen los genes que fabrican proteínas a través de esa impresora celular que son los ribosomas; esto es lo que realmente importa. Los trastornos de origen monogénico son teóricamente susceptibles de tratamiento, aunque sea en la práctica difícil de lograr. Y hasta ahora, las condiciones de origen poligénico, que son la mayoría, no se pueden manejar con una terapia génica.

Estamos ante el nacimiento de nuevas ciencias como la **farmacogenómica**. Esta se basa en la herencia genética para explicar las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. Se tienen en cuenta las secuencias genómicas, con una visión integradora que incluiría interacciones entre genes. Diferentes pacientes pueden responder de distintas maneras al mismo medicamento, y estas diferencias pueden ser más importantes entre distintas poblaciones, sexos o razas, o en una misma persona durante distintas épocas de su vida (lactantes, ancianos) o entre gemelos monocigóticos; el medio ambiente, la dieta, el estilo de vida y el estado de salud pueden influir en la respuesta a un fármaco. Por esto es importante lograr el diseño de medicamentos *personalizados* que sean más eficaces y seguros. La **farmacogenética** por otra parte, está circunscrita a la detección de modificaciones de genes individuales en la respuesta a fármacos.

¿Cómo se las arreglan los humanos para realizar funciones tan complejas y especializadas como aprender, memorizar y hablar, con sólo unos diez mil genes más que una lombriz? Se postulan varias hipótesis. La “Alternativa” habla de que los genes podrían transcribirse de varias maneras para producir diferentes proteínas. La “complejidad expandida” dice que los humanos tienen la habilidad de crear versiones más amplias y nuevos ordenamientos de proteínas que comparten con otros organismos. Los “factores de transcripción” hipotetizan que los humanos tienen una serie de mecanismos regulatorios entre los cuales están unas proteínas encargadas de activar y desactivar otros genes. Finalmente, la “complejidad compuesta” es una teoría que explica que los seres humanos son más complejos porque tienen más genes y estos son más flexibles para alterar las proteínas.

Tabla. Los Nóbel de la Genética.

1933. T. H. Morgan (Estados Unidos): Sucesión de genes en los cromosomas, herencia ligada al sexo, estudios en *Drosophila melanogaster*.

1958. G.W. Beadle, E.L. Tatum y J. Lederberg (Estados Unidos): Genética molecular.

1959. S. Ochoa (España) y A. Kornberg (Estados Unidos): Síntesis del RNA.

1962. F.H.C. Crick, M.H.F. Wilkins (Reino Unido) y J.D. Watson (Estados Unidos): Estructura del DNA.

1965. E. Jacob, A. Lwoff y J. Monod (Francia): Genes reguladores.

1968. R.W. Holley, H. Khorana y W.N. Nuremberg (Estados Unidos): Código genético.

1969. M. Delbrück, A.D. Hershey y S.E. Luria (Estados Unidos): Genética de virus.

1978. D. Nathans, H.O. Smith (Estados Unidos) y W. Arber (Suiza): Ingeniería genética.

1983. B. McClintock (Estados Unidos): Genes saltarines.

1993. P.A. Sharp (Reino Unido) y R.J. Roberts (Estados Unidos): Genética de los intrones.

1995. C.Nüsslein-Volhard (Alemania), E. Lewis y E. Wieschaus (Estados Unidos): Control genético.

2007. Mario R. Capecchi, Oliver Smithies (Estados Unidos), Sir Martin Evans (Gran Bretaña): Introducción en los ratones de modificaciones genéticas específicas con el uso de células madre embrionarias.

Sección Sexta

LAS CASAS FARMACEUTICAS

Galeno y sus sucesores hacían en la trastienda sus propios medicamentos. Era esta una labor artesanal que incluía hierbas con posible efecto terapéutico, pero que muchas veces fueron preparadas en tan bajas concentraciones que generalmente sólo tenían un efecto placebo. A finales del siglo XV, los farmacéutas o droguistas empezaron a independizarse de los médicos, pero no fue sino hasta cuando se logró la extracción de alcaloides y glucósidos de las plantas, que los medicamentos empezaron a ser claramente eficaces. A la moderna industria farmacéutica se deben los grandes descubrimientos del siglo XX, y los muchísimos que vendrán en los primeros años del nuevo milenio. Los primeros laboratorios se originaron gracias a la actividad de comerciantes, o en modestas boticas europeas o americanas, cuando no fue que algún médico lograra popularizar alguna fórmula secreta de su invención, por lo que se iniciaba un proyecto comercial a la vez que industrial. Estas empresas, merced a sus productos estrella (conocidos como “blockbusters”), y a sus fusiones o adquisiciones (M&A), han llegado a ser gigantescas corporaciones; en sus comienzos pertenecieron a familias, antes de ser objeto de la compra por parte de grandes inversionistas, o a través de las bolsas de acciones, pertenecer a propietarios institucionales o a individuos. La década de los noventa imprimió grandes cambios en la industria farmacéutica, que fue objeto de numerosos M&A y también desmembraciones, lo que originó un reacomodamiento en el mercado de medicamentos. Al comenzar la década, las diez farmacéuticas más grandes controlaban el 28% del mercado, mientras que al finalizar el siglo ellas eran dueñas de más del 45% de este. También han aparecido nuevos nombres, y algunas muy tradicionales, no han podido sostenerse en esta privilegiada lista. En 1990, las primeras 10 eran en su orden Merck & Co., Bristol-Myers-Squibb (BMS), Glaxo, Smithkline-Beecham, Ciba-Geigy, American Home Products (AHP), Hoechst, Johnson&Johnson (J&J), Lilly y Bayer. Posteriormente se movieron los negocios de fusiones, entre los que se destacaron la adquisición de Warner Lambert por Pfizer, la de Marion Merrell Roussel por Hoechst, (que luego se fusionó con Rhone Poulenc Rorer para formar Aventis), Ciba-Geigy y Sandoz para formar Novartis, Astra con Zeneca, Pharmacia con Upjohn, luego con Monsanto-GD Searle y finalmente con Pfizer (logrando constituir la farmacéutica más grande del momento); Cyanamid fue comprada por American Home, Boehringer-Manheim y Syntex por Roche, Knoll por Abbott, Sanofi (que había adquirido la Sterling-Winthrop) se fusionó con Synthelabo, Glaxo con Borroughs-Wellcome, Smith-Kline con Beecham, y luego Glaxo-Wellcome con SKB para formar la gigante Glaxo Smithkline. La fusión más grande del tercer milenio ocurrió entre las dos francesas Aventis y Sanofi, creando el grupo Sanofi-Aventis. Bayer adquirió a la Schering Alemana, y las empresas de American Home Product se fusionaron en una sola, de nombre Wyeth. Casi nunca estas fusiones fueron operaciones fáciles. American Home fracasó en sus intentos de lograrlo con SKB, Monsanto y Warner-Lambert. Esta última fue adquirida por Pfizer en forma hostil, por lo que debió pagar una fuerte compensación a AHP. SKB debió intentar dos veces la unión con Glaxo, después de su fallido intento con AHP. Los accionistas árabes de Hoechst pusieron problemas para la formación de Aventis, fuera de que debieron no violar las leyes antimonopolio. Con las nuevas fusiones del tercer milenio, Sanofi-Aventis se acercó a la punta, Pfizer consolidó su liderazgo y Bayer ingresó al grupo de los

Historia de los Medicamentos

diez más grandes. Recordemos sin embargo que el fuerte de la alemana son los productos químicos. Abbott adquirió a Knoll.

Cuadro de las diez farmacéuticas más grandes en ventas en el año dos mil seis

Compañía	Nacionalidad	% del mercado global	% de crecimiento
Pfizer	Estados Unidos	7.2	1.8
Glaxo-SmithKline	Reino Unido	5.9	9.7
Sanofi-Aventis	Francia	5.7	5.0
Novartis	Suiza	4.6	18.0
Hoffmann-La Roche	Suiza	4.2	21.8
Astra Zeneca	Reino Unido	4.1	10.5
Johnson & Johnson	Estados Unidos	4.2	4.2
Merck & Co.	Estados Unidos	3.6	2.8
Wyeth	Estados Unidos	2.5	2.4
Eli Lilly & Co.	Estados Unidos	2.4	7.5
Total	Todas las 10	44.4 %	8.37%

La formación de estos grandes conglomerados fue necesaria para el desarrollo de nuevos medicamentos que implican alta tecnología, lo que requiere de inmensa cantidad de dinero. La propiedad de las patentes se volvió un verdadero lío y la pérdida de empleos fue bastante grande. Empresas gigantes como Bayer y Procter & Gamble se encuentran entre las siguientes veinte mayores por ingresos en productos para el cuidado de la salud, pero obtienen ganancias considerables por ventas en otros sectores diferentes. También están en el listado que sigue compañías muy conocidas como la Schering-Plough, Boehringer-Ingelheim, Abbott, las alemanas Merck y Grunenthal y varias japonesas o empresas de biotecnología. El mercado norteamericano y el europeo eran del mismo tamaño al comenzar la década de los noventa, pero en el año 2000 el primero doblaba al segundo, tal vez por que las principales ventas de una farmacéutica se hacen precisamente en su país de origen. Si las producciones algo artesanales de la primera mitad del siglo XX se convirtieron en grandes industrias para la segunda mitad, en la última década esta actividad se movió alrededor de Wall Street, en la puja por adquirir los productos líderes, tanto en el ramo farmacéutico como en el de consumo. La tradición, la empresa familiar y algo romántica, y el mismo sentido de pertenencia, se empezaron a perder con la globalización y con las fusiones. Los ingresos de los presidentes (llamados CEO por “Chief Executive Officer”) crecieron de manera significativa. Alrededor de las grandes corporaciones (que además de ser líderes en investigación, son consideradas gigantes en la comercialización), han venido apareciendo otras; estas son más pequeñas pero muy promisorias en el desarrollo de drogas de alta tecnología en diferentes campos de la terapéutica, y con frecuencia acuden a las grandes para iniciar un proceso de cooperación en mercadeo y ventas, llamado “co-marketing”.

Los Estados Unidos aprobaron en los años ochenta un par de leyes que han tenido impacto en la industria farmacéutica, y que buscan corregir las distorsiones que genera el mercado. Una de ellas fue la Ley de los Medicamentos Huérfanos, productos que son aplicables a

enfermos afectados por condiciones relativamente raras, es decir, que son menos de 200.000 pacientes. Una serie de beneficios que incluyen siete años de exclusividad del producto una vez aprobado, créditos en impuestos sobre los costos de investigación, aceleración y asistencia de la FDA en el desarrollo y registro de los productos, han estimulado a la industria para que invierta en este tipo de drogas. Esta ley sin embargo no estimula suficientemente la investigación en medicamentos para enfermedades de los trópicos, donde los pacientes se cuentan por millones, pero los mecanismos de mercado son casi inexistentes, dada la pobreza de los pobladores. Recae entonces en los organismos internacionales de salud y en los gobiernos locales la responsabilidad de velar por que esta investigación, por lo demás frustrante en la obtención de resultados, se lleve a cabo. La Ley de la Competencia en el Precio de las Drogas y de la Restauración del Término de las Patentes definió la extensión de estas últimas, reconociendo el tiempo que toma una droga en ser aprobada, teniendo en cuenta la duración del proceso investigativo. Los genéricos que cumplan con las condiciones de bioequivalencia quedan exentos de repetir los ensayos clínicos iniciales, antes de ser comercializados. La participación en el mercado global premió en general a las que más invirtieron en investigación y desarrollo. Un producto ya no se fabricó en un sólo sitio sino que debió venir de plantas farmacéuticas, muchas veces pertenecientes a otras compañías, instaladas en sitios con grandes ventajas tributarias como Irlanda y Singapur, para ser empacadas y despachadas en otros países. La economía de escala logró que se igualaran las marcas, que por ejemplo de un país se hicieran los diferentes despachos a otros países de la misma región, que a veces la leyenda de los empaques viniera en idioma diferente al del país consumidor, que se cerraran gran cantidad de plantas manufactureras relativamente pequeñas alrededor del mundo (entre 80 y 90% de todas ellas) y que las agencias regulatorias de los diferentes gobiernos vieran tremendamente aumentado su trabajo, debiendo basarse en numerosas ocasiones en los conceptos de las grandes agencias como la FDA o la de la Unión Europea.

La aceptación de la propiedad intelectual por parte de los gobiernos sobre una sustancia descubierta es legítima aspiración de la industria de investigación. Sin embargo la Organización Mundial del Comercio (por iniciativa de la OMS en la reunión de Doha, Emirato de Qatar) reconoció el derecho que asiste a los países en vía de desarrollo de obtener en algunos casos un beneficio social con la aprobación de licencias obligatorias para genéricos de productos nuevos. El episodio más conocido ocurrió en Sur África, país que consiguió que 39 corporaciones, por razones humanitarias renunciaran a la fijación original del precio de los antivirales para el Sida, lográndose importantes reducciones en este, ya que había de por medio una catástrofe sanitaria como esta terrible epidemia. La producción de genéricos es legal una vez expira la patente, lo que permite que empresas locales fabriquen los productos genéricos a un menor costo; materias primas de buena calidad se pueden obtener de países como la India, Taiwán o Brazil, y antiguamente también de Italia. Los genéricos que se comercializan en los 7 grandes países más grandes después de que la patente ha vencido, logran una reducción de por lo menos el 50% del precio. Políticas hacia el futuro en relación con este tema tendrán en cuenta consideraciones legales, éticas y humanitarias; de todas maneras, la fabricación de genéricos deberá someterse a reglas estrictas de calidad, iguales a las de los productos de marca. En los países donde se han implementado listados de medicamentos esenciales, estos incluyen por lo general sustancias cuya patente está vencida. Por otro lado los productos biológicos de alta tecnología difícilmente podrán producirse como genéricos, ya que requieren plantas

altamente especializadas y es posible que lo reducido del mercado no justifique las enormes inversiones.

47

¡YA VIENEN LOS ALEMANES!

Podría uno pensar que la historia de una industria de vertiginoso crecimiento como la farmacéutica sería sólo un registro de naturaleza romántica, ya que lo que cuenta en el presente es el lanzamiento permanente de productos estrella, los movimientos empresariales expresados en las fusiones y adquisiciones, y la investigación de alta tecnología que garantice un promisorio futuro. Ha sido sin embargo la visionaria actividad de algunos pioneros y el empeño empresarial de modernos directivos, los que han servido de base para que estas grandes compañías de investigación hayan descubierto y comercializado fármacos que les han dado a la gente una vida más longeva de mejor calidad y a los inversionistas una mejor rentabilidad.

Varias de las más grandes corporaciones farmacéuticas norteamericanas de este milenio, tuvieron su origen bien directamente en Alemania o bien por que algunos empresarios de ese país quisieron probar suerte en los Estados Unidos. Uno de estos casos fue el de Charles PFIZER, comerciante que había aprendido química en una pequeña botica y el de su primo Charles Erhart, entrenado como confeccionista; estos alemanes de Ludwigsburg que algunos años antes habían emigrado a la ciudad de Nueva York, unieron sus talentos y fundaron Charles Pfizer & Co. en 1849. Se establecieron en Brooklin, Nueva York, y comenzaron fabricando sustancias químicas que todavía no se producían en América, tales como yodo, ácidos bórico (bórax), tartárico y alcanfor. La empresa inició su largo recorrido con antiparasitarios, al convertir la santonina, un vermífugo eficaz pero intensamente amargo, en un remedio más tolerable al paladar pues le añadieron un sabor a almendras y lo presentaron como un caramelo de forma cónica.

La compañía fue ganando prestigio gracias a un buen control de calidad de sus productos, confiabilidad y servicio al cliente. Uno de sus preparados más populares fue el ácido cítrico (proveniente del jugo de limón), el que se usaba en medicamentos, alimentos y bebidas, líquidos de limpieza y procesos industriales. Como su principal proveedor de materia prima era Italia, lo impredecible del estado del tiempo y la inestabilidad política hacía fluctuante tanto el suministro como los precios del producto. Esto llegó a un punto crítico durante la Primera Guerra Mundial, lo que puso a la compañía al borde de cerrar. Afortunadamente, el ingreso a la empresa del químico de alimentos James Curie, permitió que este desarrollara una técnica que lograra la producción de pequeñas cantidades de ácido cítrico durante experimentos de fermentación con azúcar y levadura del pan. Este señor trabajó en secreto con su asistente Jasper Kane, logrando desarrollar un proceso denominado SUSIAC (siglas correspondientes a “azúcar que se convierte a ácido cítrico”). Con una visión adecuada de los negocios, tomaron entonces el riesgo calculado de convertir sus plantas de producción de bórax en unas para el proceso SUSIAC., por lo que con el tiempo no fue necesario importar más ácido cítrico. Kane luego desarrolló un método de fermentación de tanque profundo, en el que en vez de azúcar refinada se utilizaba melasa como materia prima, tecnología avanzada que años más tarde serviría de base para la producción de penicilina a gran escala.

Cuando científicos de Oxford acudieron a Norteamérica a fin de pedir ayuda para la fabricación de la penicilina de Fleming y de Florey en gran escala, Pfizer, Merck, Squibb y Wyeth lograron hacerlo. Pfizer se asoció con este último científico británico y utilizó sus métodos de fermentación para tanques profundos que usaba para la fabricación de ácido cítrico, por lo que en 1941 estaban ayudando a las tropas aliadas de la Segunda Guerra Mundial con el milagroso antibiótico. El gobierno americano impuso restricciones a la venta de este producto a personal no militar, pero el presidente de Pfizer ordenó suministrarlo a un hospital de Brooklin, lográndose rápidas curaciones en un cierto número de casos. Al finalizar la guerra, la compañía inició la fabricación masiva de penicilina, logrando producir el 50% del antibiótico disponible, pero los fabricantes competidores, entre los mencionados y también la Lilly, llevaron el precio del producto a la baja, lo que hizo poco atractivo el negocio para la farmacéutica. El betalactámico original, la penicilina G cristalina, tenía el inconveniente de que sólo podía utilizarse por vía parenteral (en goteo continuo intravenoso o en inyecciones intramusculares cada 3 horas), a más de que se recomendaba refrigerar el preparado; además tenía un espectro antibacteriano un poco limitado, aunque cambió definitivamente el curso de enfermedades infecciosas comunes que conllevaban una gran morbi-mortalidad, como la neumonía por neumococo, la faringitis estreptocócica y sus graves secuelas cuando producía una fiebre reumática (en el 3% de los casos), la erisipela, el impétigo, la glomerulonefritis post-estreptocócica. Con la aparición de las sales procainica y benzatínica, la blenorragia y la sífilis empezaron a ser enfermedades de transmisión sexual curables; la estreptococia de garganta pudo entonces ser tratada con penicilina benzatínica intramuscular, o con la penicilina V oral, desarrollada por la austriaca Biochemie años después. Una mezcla de la penicilina con la dihidroestreptomina, la “Discristicina”, llegó a ser muy popular por su amplio espectro. Las penicilinas antiestafilocócicas, las asociadas con inhibidores de la betalactamasa y las cefalosporinas, se convertirían tiempo después en modernos y usados antibióticos, pero ya con la participación de otras grandes empresas como BMS, Glaxo o Lilly.

El final de los 40 e inicio de los 50 llevó a Pfizer a desarrollar varias tetraciclinas como la oxitetraciclina, además de la tetraciclina, el primer antibiótico de amplio espectro totalmente sintético. Las directivas de la empresa se dieron cuenta que la penicilina sería el primero de una nueva clase de fármacos, y ante la evidencia de que organismos antibacterianos pudiesen encontrarse en los suelos, iniciaron un programa amplio de análisis de suelos de todas partes del mundo, llegando a realizar 20 millones de análisis en 135.000 muestras. Pfizer en realidad no se había metido en el negocio farmacéutico, pues la producción de penicilina había tenido más que todo un fin militar y patriótico, a más de caritativo, pero era poco lucrativo. Ante la aparición de este producto revolucionario (que se llamó Terramicina, pues venía de la tierra) la compañía adoptó unas agresivas tácticas de mercadeo y ventas, que incluyeron la promoción y venta directa a hospitales y mayoristas, además de publicidad en revistas científicas, lo que generó una controversia que involucró a un alto funcionario de la FDA, Henry Welch, sometido a una investigación aunque no fue penalizado; la FDA resolvió revisar de manera amplia todas las regulaciones sobre medicamentos. Actualmente este producto se usa básicamente en medicina veterinaria.

Pfizer logró conseguir drogas más potentes y con menores efectos secundarios con técnicas de manipulación molecular gracias a simulaciones por computador, robótica y cromatografía en tercera dimensión, y desarrolló un proceso avanzado para poder

seleccionar rápidamente los mejores productos para quimioterapia de cáncer; ha lanzado otros antibióticos de importancia como otras tetraciclinas, cefalosporinas, combinaciones de betalactámicos con inhibidores de la betalactamasa, un antimicótico vaginal y la azitromicina. Otros compuestos de mucha utilidad en campos como la reumatología, cardiología, psiquiatría, alergias y el famoso sildenafil para la impotencia, fueron apareciendo gracias a los esfuerzos de los científicos que trabajaban en investigación y desarrollo.

En el año 2000 realizó la compra de Warner-Lambert. Esta empresa tiene por sí misma una importantísima evolución histórica. En 1850, un joven estudiante de preparatoria de nombre William R. WARNER, fue contratado para realizar algunos trabajos de poca monta en una farmacia de un pueblo de Maryland, llamado Easton. Como era pagado con mercancías, él las vendía de puerta a puerta. Con el producido de sus ventas, y después de educarse en el Colegio de Farmacia de Filadelfia, fundó su primera droguería en dicha ciudad en el año de 1856. Aunque él siguió la tradición de vender los elixires usuales, se dedicó a hacer algunas investigaciones por su cuenta, y llegó a inventar las grageas, o comprimidos cubiertos de azúcar para tabletas con drogas de sabor desagradable. En momentos en que no había clientes en su botica, Warner utilizó un tarro de cobre (que actualmente se exhibe en el Instituto Smithsonian), que llenaba de jarabe y en el que suspendía las tabletas, colgando el balde del balcón de su negocio, y balanceándolo en diversos sentidos para lograr la cobertura homogénea de la tableta. Además de pasar a la historia, el negocio prosperó.

De su pequeño local pasó a la construcción de un gran edificio que albergó su creciente empresa; escribió un “Libro de Referencia Terapéutica”, que además de un formulario de medicamentos, traía un listado de venenos y antidotos, una tabla de dosis medicinales y otras informaciones de utilidad.

Mientras tanto se había dado inicio a otras empresas que terminarían uniéndose al conglomerado que hoy representa la Pfizer. En 1866, Harvey C. PARKE y George S. DAVIS, constituyeron un pequeño negocio en Detroit para la fabricación de medicamentos botánicos. A pesar de las habilidades profesionales y de la integridad de los farmacéutas profesionales del siglo XIX, no era frecuente que dos drogas de origen vegetal pudiesen tener la misma concentración, así hubieran sido preparadas con procesos idénticos. El contenido de glucósidos y alcaloides de las drogas herbales variaba ampliamente, hasta que en 1879 Parke Davis introdujo el “Liquor Ergotae Purificatus” como primera respuesta a este problema. Se desarrollaron métodos de medición de alcaloides por parte del jefe de los químicos de esta compañía, el Dr. Albert Brown Lyons, y en 1883 los fundadores de la empresa reconocieron el valor de su trabajo al anunciar una lista de veinte líquidos “normales” estandarizados, además que se convirtieron en pioneros en el desarrollo de estándares fisiológicos y farmacológicos de los productos farmacéuticos. En 1884 la compañía envió al Perú a Henry Hurd Rusby, quien debía obtener hojas de coca, pero que en realidad condujo con enormes dificultades una expedición para descubrir nuevas plantas medicinales, cruzando los Andes y a través del río Amazonas, llegando al océano Atlántico; El doctor Rusby, quien posteriormente fue decano del Colegio de Farmacia de la Universidad de Columbia, regresó a los Estados Unidos con unos 45.000 especímenes botánicos, dentro de los cuales había nuevas plantas que todavía son importantes en

medicina, como la corteza de cocillana. Parke Davis fue también pionero en la producción de la antitoxina diftérica, cuya efectividad había sido anunciada en 1894 por los científicos europeos Bhering y Roux, logrando que el suero estuviera disponible un año después, para iniciar la era de los productos biológicos que salvarían miles de vidas, especialmente de niños. El primer paso de los laboratorios europeos y americanos para la producción industrial de antitoxina fue el de inocular caballos con la toxina diftérica, por lo que en 1903 Parke Davis recibió la primera licencia de un producto biológico norteamericano. La investigación en vacunas tuvo después de esto un desarrollo impresionante.

En la alborada del siglo XX, Parke-Davis fabricaba cápsulas vacías en las que los droguistas podían empacar las pequeñas dosis de sus preparados. Esta compañía fue conocida por vender los mejores antiácidos, pero particularmente por introducir en la década de los cincuenta el cloramfenicol, antibiótico de amplio espectro especialmente útil para Gram negativos, y que hoy se encuentra relegado al tratamiento de la fiebre tifoidea, ya que como poderoso inductor de aplasia medular, fue luego reemplazado por otros antibióticos más seguros.

En 1869 Thomas ADAMS lanzó las primeras tabletas de chicle, aunque antes el caucho sintético proveniente de Méjico había sido un fracaso; talentoso para el mercadeo, luego se le uniría el inventivo Jacob SHICK, diseñador de una cuchilla de afeitar que ha competido con la centenaria de Gillette. En 1884 en la ciudad de San Luis, el droguista Jordan Wheat LAMBERT empezó con su sueño de conseguir una fórmula bacteriana segura y eficaz.

Para 1901 el hijo de Warner heredó la empresa, la que vendió a los hermanos PFEIFFER, quienes tenían en San Luis una compañía de productos químicos. Los Pfeiffer dejaron de pensar en términos locales para tener una visión nacional, que luego sería global. En 1916 le compraron en Nueva York un edificio al almacén por departamentos B. Altman, y después de una serie de exitosos negocios, al iniciarse la Segunda Guerra Warner Lambert ya era conocida en el campo farmacéutico, por lo que fundó su propio instituto de investigaciones. La adquisición de Parke & Davis se logró al comienzo de los setenta.

Pfizer se convirtió en la más grande del mundo, con su participación de 7.1%. Al adquirir en forma hostil la Warner Lambert (Warner y Parke-Davis), es el dueño de ocho productos que venden más de un billón de dólares anuales, cuatro de los cuales están entre los diez medicamentos más vendidos en el mundo: La atorvastatina, un inhibidor de la HMG-Co-A reductasa, potente droga para reducir los niveles de colesterol; el amlodipino, moderno calcio-antagonista de larga duración; la sertralina, antidepresivo de última generación, y el celecoxib, Aine inhibidor de la Cox-2, analgésico y antiinflamatorio. El popular sildenafil es también un producto de gran venta, así como el piroxicam, la azitromicina, la cetirizina, el fluconazol y la trovafloxacin. Su despensa (o "pipeline") de productos de investigación, le permitirá por mucho tiempo permanecer en esta posición. En el año 2.002, Pfizer adquirió a Pharmacia-Upjohn-Monsanto, solidificándose como la compañía farmacéutica más grande del mundo. La historia de estas últimas empresas las mencionaremos en otro capítulo.

Tal vez las empresas más antiguas sean las dos compañías Merck, el gigante norteamericano Merck, Sharp & Dhome y la alemana Merck Darmstadt,

ya que todo se inició con el establecimiento en 1668 de una pequeña farmacia en Darmstadt, Alemania, propiedad de Friedrich Jakob MERCK, que quedaba frente a un castillo y tenía por nombre “El signo del ángel” o “Angel apotheke” (Fig. 47-1).



Fig. 47-1. La botica de Friedrich Jakob Merck. www.merck.sk

Merck Darmstadt es famosa en la producción de drogas para la diabetes, la tiroides y la hipertensión entre otros. La metformina – y su nueva asociación en una sola pastilla con la glibenclamida- son de amplio uso por los diabetólogos. En el sitio www.thyrolink.com aparece la historia de la investigación en productos para la tiroides desde 1894 con el tiroides desecado de oveja, y particular con la introducción en 1973 de su prestigiosa tiroxina. Un descendiente de Jacobo el droguista, Heinrich Emmanuel Merck, transformó el pequeño negocio en una industria farmacéutica grande hacia el año de 1827, comercializando en sus inicios morfina, codeína y cocaína.

El nieto de Heinrich, George Merck, viajó a los Estados Unidos y se estableció hacia 1900 en Rahway, New Jersey, donde en 1903 empezó a vender farmacéuticos. Su hijo, George W. Merck decidió en 1930 enfocar sus esfuerzos en la investigación farmacológica, inaugurando en 1933 el primer edificio dedicado exclusivamente al desarrollo innovativo de medicamentos, del que dijo que en ese momento era apenas un conjunto de ladrillos y morteros, pero que en el futuro conquistarían lo imposible. Y así esta compañía se convirtió en la “reina de las farmacéuticas”, con el temprano desarrollo de drogas como la

vitamina B12 para el tratamiento de la anemia perniciosa, de la estreptomina para la tuberculosis, de la cortisona para la artritis y muchas enfermedades de origen inmunológico, lo que mereció varios de los premios Nobel.

Selman Waksman fue uno de ellos, y afirmaba que su descubrimiento de la estreptomina no hubiese pasado de ser una curiosidad bibliográfica de no haber sido por Merck. Hoy en día esta es una de las compañías farmacéuticas que más invierte en investigación, por lo que por su buena cantidad de prometedores productos en desarrollo ha podido aún sobrevivir a la enorme ola de fusiones, adquisiciones y desmembraciones que han afectado a muchas de las otras farmacéuticas. Numerosas innovaciones para el tratamiento de la tensión arterial (alfa-metil-dopa, enalapril, losartán), para la artritis (indometacina, rofecoxib), para la hipercolesterolemia (lovastatina y simvastatina), amén de numerosas otras exitosas drogas como inhibidores de leucotrienos para el asma o alendronato para la osteoporosis, cambiaron la historia natural de mortales enfermedades en la segunda mitad del siglo XX. Merck fue una de las compañías que más debió pagar por los perjuicios causados por el estrógeno sintético dietilestilbestrol, que se prescribía en las mujeres embarazadas con amenaza de aborto, habiéndose posteriormente observado que las hijas de estas madres desarrollaron cánceres vaginales y ováricos.

Una labor muy importante de la compañía Merck ha sido la publicación ininterrumpida por décadas de una serie de libros científicos entre los que se destacan el Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica y el Index Merck. El primero ya va acercándose a veinte ediciones, con cerca de tres mil páginas, y es considerado un importante texto de medicina. La primera edición vio la luz hace más de 100 años, en 1899, como una publicación de Materia Médica, que se basó en la farmacopea norteamericana, para luego empezar a incluir las Indicaciones Terapéuticas, lo que lo ha convertido en un importante libro histórico para observar cómo era el ejercicio de la medicina al comenzar el siglo XX. El Índice Merck, publicado por primera vez en 1889 es actualmente la referencia estándar para más de 10.330 productos farmacéuticos de importancia, así como de productos químicos orgánicos e inorgánicos, reactivos de laboratorio y sustancias de origen animal y vegetal. Dichas publicaciones, que se pueden visitar en el ciberespacio, no están realizadas con ánimo de lucro. Tiene también un importante museo que entre otras cosas conserva los tanques y máquinas que se usaron en los cuarentas para desarrollar la producción masiva de penicilina, en la que participaron numerosas compañías norteamericanas.

Otra empresa que provino de Alemania fue la Schering-Plough. Ernst SCHERING inició a los 16 años su carrera farmacéutica en Berlín y once años más tarde (1851) compró allí la “botica verde”. El libro “Medicamentos en Colombia” presenta una detallada historia de este pionero alemán y de los otros empresarios que se fueron asociando en el transcurso de los años. En la botica verde, Schering se dedicó a proveer medicamentos y productos químicos para fotografía, inaugurando poco después instalaciones para manufactura de productos que fueron internacionalmente reconocidos por sus estándares de calidad y pureza. Ingresaron al mercado americano en 1880 con productos para la difteria y se establecieron allí como la compañía Schering & Glatz, que fue básicamente un distribuidor. La empresa fue nacionalizada en América en las dos oportunidades de las guerras mundiales, pero en el intermedio de las dos alcanzó a crecer bastante como Corporación Schering, constituida en Nueva York en 1928; comercializó sus productos de investigación alemana como las hormonas sexuales del tipo benzoato de estradiol o la testosterona y un

laxante de volumen que fue muy popular. Abe PLOUGH por otro lado era un vendedor nato, y empezó a vender medicamentos desde los 16 años. La compañía de Plough creció en los años veinte y se hizo un fabricante líder en productos dirigidos al consumidor, antes de fusionarse con la Schering, en ese momento empresa totalmente americana pues la segunda nacionalización fue definitiva.

La Schering AG Berlín continuó como una empresa muy importante en el campo de las hormonas sexuales, y ha comercializado el estradiol bajo varias marcas, la testosterona, la ciproterona, el norgestrel y el gestodeno, estos últimos como una línea de anticonceptivos que se han vendido en asocio con Wyeth. Recientemente fue adquirida por su coterránea Bayer.

El abogado Francis Brown, guardián temporal de la empresa durante la escisión de los cuarenta, se constituyó en el primer gerente americano, mientras que Robert Waterman se encargó de la investigación y el desarrollo. Desde entonces ha hecho enormes aportes en el campo de las alergias y de la inmunología, particularmente con sus reconocidos antihistamínicos y corticosteroides, y también aminoglicósidos como la gentamicina. También tiene una línea oncológica que tiene productos antiandrógenos para el cáncer de próstata e interferones para ciertos tipos de leucemias y hepatitis.

En este capítulo contaremos brevemente la historia de compañías como American Home Products (AHP), propietaria de Wyeth. También la de Abbott, Lilly, Bristol Myers Squibb (BMS) y Johnson & Johnson (J&J). Otras empresas básicamente americanas como Smith, Kline and French (SKF), Upjohn y Searle-Monsanto, han venido a ser partes de otros grandes conglomerados y se mencionan en sección aparte.

Dos miembros de una familia tradicional de Filadelfia, John WYETH (Fig. 48-1) y su hermano, fundaron una droguería en el centro de la ciudad de Benjamín Franklin. Dedicada como las demás, a la elaboración de fórmulas magistrales, suministraban también dosis medicinales previamente medidas, lo que se consideró una técnica relativamente novedosa. Debido a que los Wyeth inventaron la primera tableteadora rotatoria que impulsaría mucho la manufactura de medicamentos, esta antigua farmacia se llegó a convertir en el primer fabricante de productos farmacéuticos como tal en los Estados Unidos.

El hijo Stuart era adinerado, y tal vez no tenía interés en la incipiente industria, así que se la donó a la importante Universidad de Harvard. Entretanto se había constituido en Nueva York la AHP, cuyo objetivo era el de vender productos para las amas de casa (como por años distribuyó limpiadores, betunes, analgésicos, insecticidas y demás). Su línea inicial de productos de consumo se basó más que todo en extracto hepático y aceite mineral. En 1931 adquirió a Wyeth y en 1943 a la empresa canadiense Ayerst.

Bajo la égida de AHP, Wyeth se involucró en el desarrollo de fórmulas infantiles que han sido una alternativa para la lactancia materna, y que se popularizaron entre el número cada vez mayor de mujeres que trabajan. Por otro lado, después del descubrimiento de la penicilina que merece historia aparte, vino la Segunda Guerra Mundial y el interés de lograr la producción industrial de este antibiótico para tratar a los soldados heridos en el campo de batalla. Wyeth fue precisamente uno de los primeros laboratorios en producir a gran escala la penicilina, logrando perfeccionar el proceso en 1943. Esta compañía mercadeó la penicilina benzatinica por décadas, habiéndola luego vendido a la austriaca Biochemie (Novartis), actualmente la mayor productora del agente anti-infeccioso, y quién obtuvo la primera penicilina oral.

Por otro lado, varias compañías se habían dedicado a la producción y perfeccionamiento de vacunas, particularmente contra la mortal viruela. Uno de los problemas era que, siendo la enfermedad prevalente en regiones tropicales, la vacuna no se podía almacenar. Wyeth desarrolló una vacuna secada al frío que podía usarse en esos territorios, y al donar los derechos de patente de su aguja bifurcada, logró suministrar 200 millones de vacunas anuales, con lo que la viruela fue erradicada en 1979.

William AYERST y sus tocayos McKenna y Harrison, además de Hugh McPherson, habían fundado una empresa interesada en comercializar el aceite de hígado del bacalao que se pescaba en Newfoundland, aparentemente más rico en vitamina A que el bacalao

noruego. McKenna, un empresario muy sintonizado con las tendencias de su industria, aprovechó la presencia en Canadá de investigadores de la talla de James B. Collip, químico investigador en péptidos y quien ayudó a descubrir la insulina, a más que produjo también un extracto paratiroideo. Collip, nombrado Jefe de Endocrinología de la Universidad McGill de Montreal, logró una larga y fructífera asociación con la Ayerst, y en sus investigaciones sobre estrógenos obtuvieron la producción de los estrógenos equinos conjugados; lanzaron esta terapia hormonal de suplencia en los albores de los 40 en Canadá y en los Estados Unidos.

American Home se dedicó a comprar pequeños pero productivos negocios, con lo que construyó un imperio, que aún hoy es importante en la bolsa de Wall Street. En 1943 adquirió a Ayerst, luego a los laboratorios Whitehall, y en 1989 a Robins, empresa de Virginia que se había iniciado en 1860, cuando Albert Hartley ROBINS comenzó con una pequeña farmacia en Richmond. Las dos últimas compañías se han unido para comerciar básicamente productos populares que no requieren fórmula médica y que se conocen usualmente como OTC (la sigla de “over the counter”). El negocio farmacéutico se convirtió en el principal, por lo que AHP se deslindó de los tradicionales productos caseros de consumo; últimamente ha realizado el desarrollo de importantes productos de alta tecnología, que han revolucionado la historia natural de enfermedades como la artritis reumatoidea, la hemofilia, o el tratamiento de los tumores malignos. En la década de los 90 AHP adquirió American Cyanamid, y después de una serie de escisiones, conservó la empresa farmacéutica de esta, Laboratorios Lederle, años atrás fundada en 1906 por el doctor Robert LEDERLE, y que tuvo cierto renombre por sus investigaciones en sulfas, tetraciclinas y acetazolamida, un diurético que hoy se usa básicamente para el manejo del glaucoma. Fue particularmente activa en el desarrollo de vacunas, lo que ha convertido a la actual Wyeth-Lederle en líder en este campo por su aporte de las nuevas vacunas conjugadas como por ejemplo la del neumococo, que pueden ser utilizadas para prevenir enfermedad en niños.

Hace unos años AHP se vio involucrada en una polémica sobre el “Fen-phen”, ya que era el principal comercializador de la fenfluramina y de la des-fenfluramina, drogas provenientes del laboratorio francés Servier, utilizadas en el tratamiento de la obesidad. Combinados estos agentes serotoninérgicos con la fentermina, si bien lograban importantes pérdidas de peso, también ocasionaron una serie de casos de lesiones valvulares tricúspides; de esta manera, AHP decidió retirar dichas drogas del mercado.

AHP intentó sin éxito fusionarse con las empresas americanas SmithKline-Beecham, Monsanto y Warner-Lambert, las que tomaron su propio camino al unirse con la Glaxo-Wellcome, con Pharmacia-Upjohn y con Pfizer. Sin embargo, las grandes inversiones que ha hecho en la investigación farmacéutica le permiten conservar su liderazgo con productos como el etanercept (inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral) que junto al infliximab de la Schering-Plough, han revolucionado la historia natural de la artritis reumatoidea y de otras enfermedades de origen inmunológico. Wyeth también ha introducido productos para la hemofilia, la trombocitopenia post-tratamiento con oncológicos, para los trasplantes, investiga en muchos productos para el cáncer, en antibióticos y en la línea psiquiátrica, con el antidepresivo venlafaxina y su tradicional lorazepam; comercializa en asocio con la Schering alemana, una línea de anticonceptivos hormonales. En años recientes, la

corporación AHP unió sus compañías –ahora farmacéuticas- bajo el nombre global de Wyeth.



Fig.48-1. John Wyeth, fundador de una droguería en Filadelfia que más de siglo y medio después se convirtió en un enorme conglomerado farmacéutico. www.wyeth.de

Los “gránulos dosimétricos” dieron origen en un pequeño apartamento en Chicago a una de las empresas farmacéuticas más grandes del mundo. Allí el médico de treinta años Wallace C. ABBOTT hacía pildoritas con la parte activa de las plantas medicinales, y fue tal su éxito que al despuntar el nuevo siglo fundó Abbott Alkaloidal. Al suspenderse las importaciones de los fabricantes alemanes durante la Primera Guerra, Abbott empezó a manufacturar procaína, un sustituto de la novocaína. Sus investigadores Ernest Volwiler y Donale Tabern (años más tarde incluidos en el Salón de la Fama de los Inventores), lograron desarrollar un tiobarbitúrico que –usado solo o antes de la administración de éter- lograban una inducción placentera y suave, sin producir delirio ni efectos psíquicos aterradores; este compuesto es el Pentotal. Abbott ha comercializado productos farmacéuticos de gran éxito como la eritromicina y otros macrólidos, antiepilépticos, preparaciones de hierro, hormonas hipotálamicas para el cáncer de próstata e inhibidores de la bomba de protones. Otras líneas en las que sobresale son la nutricional infantil (línea Ross), los productos hospitalarios, agrícolas, químicos y particularmente los de la línea diagnóstica, dentro de la que se destacan la primera prueba para el Sida y una serie de equipos para laboratorios clínicos.

La historia de BMS se refiere a varios pioneros farmacéuticos del siglo XIX. En 1887 los señores William McLaren BRISTOL y John Ripley MYERS hicieron una inversión para fortalecer una pequeña firma de productos de consumo, de nombre Clinton. Muy lentamente fueron creciendo con un producto laxante, un dentífrico, antisépticos y jarabes para la tos, nada muy diferente de sus demás competidores; sin embargo llegaron a ser fuertes con las penicilinas de espectro reducido, particularmente la antiestafilocócicas. Antes de ellos (1856) ya existía en Brooklyn la empresa de un farmacéutico que a la vez era un cruzado de los fármacos de buena calidad; Edward Robinson SQUIBB fue muy dedicado en esta campaña e inspiró la legislación que un tiempo más tarde daría lugar a la FDA. Ya en manos diferentes a las de la familia fundadora, Squibb se convirtió en uno de los grandes productores de penicilinas y de insulina. Como se interesaron también en las

fórmulas infantiles, más tarde adquirieron la línea de Mead Jonson; en el campo farmacéutico fueron revolucionarios al crear el primer inhibidor de la ECA – el captopril– una de las sustancias antihipertensivas más usadas en el mundo, algunas cefalosporinas y agentes hipolipemiantes. En el campo oncológico fueron comisionados por el Instituto Nacional de Cáncer para el desarrollo del quimioterápico paclitaxel, muy usado en los cánceres femeninos de seno y ovario.

En la central Indianápolis, tan recordada por las carreras de autos, un veterano de la Guerra Civil y químico farmacéutico, el Coronel Eli Lilly, fundó un nuevo laboratorio. Desde un comienzo, su empeño fue la innovación y la producción de drogas realmente efectivas. Uno de sus mejores químicos en un comienzo fue Ernest Eberhard; después vendría la fabricación industrial y comercialización de la insulina de Banting, el estudio de la Anemia Perniciosa (que mereció premio en Estocolmo), produjo penicilina masivamente y desarrolló otros antibióticos como la eritromicina (una de las dos sales), la vancomycina, el analgésico propoxifeno y el antidepresivo fluoxetina. Ha sido tan popular este último fármaco, que un exitoso libro reciente sobre filosofía de la vida recuerda la famosa marca. También recuerdo el infaltable antiséptico “Merthiolate”, con el que de niños nos trataban las heridas y nos aplicaban los inolvidables colutorios para la faringitis.

Las compresas antisépticas, las suturas estériles y las vendas quirúrgicas eran características –a principios del siglo XX- de una empresa que fundaron el siglo anterior los hermanos JOHNSON. Se llamaban Robert, James y Edward, el primero de los cuales se impresionó con los descubrimientos de Lister y sus “asesinos invisibles”. Las cremas y aceites para bebé, y los jabones suaves, fueron pronto algunos de sus más consumidos productos. Las famosas “curitas” o “banditas” (por la marca en inglés) fueron un invento de un comprador de algodón de J&J. Josefina, la esposa de Earle Dickson, se cortaba con frecuencia en la cocina, y debía esperar a su marido para que le trajera gasa y esparadrapo. A este señor se le ocurrió entonces cortar esparadrapo en pequeñas tiras y añadirles pedacitos de gasa que cubrió con crinolina, dejando lista a su señora para las pequeñas curaciones de emergencia. Me imagino que después a otros de sus empleados se les ocurrió añadir el antiséptico y usar más tarde materiales más estéticos. Su interés en la salud femenina los llevaría más tarde a incursionar en el campo de las toallas sanitarias (Modess), de los anticonceptivos varios (Ortho) y de los analgésicos populares (acetaminofen). Así como hubo un coronel Lilly, también hubo un general Johnson, de la II Guerra. Hijo del fundador, Robert Wood Johnson (cuyo nombre lleva una famosa fundación), revolucionó el mundo de los negocios – que hacía énfasis en las utilidades- y desarrolló un credo corporativo que ponía de primero a los consumidores, luego sus empleados, tercero la comunidad y el medio ambiente y por último las utilidades de los inversionistas. Esto, que era una filosofía personal y voluntaria, está expresada en leyes en la mayoría de los países. De ahí que resultara especialmente trágico que encontraran cianuro en algunas cápsulas de su popular analgésico y antipirético. La contaminación aleve se había realizado después de que el producto había salido de las plantas, por lo que la situación se resolvió por el retiro de los productos y la inclusión de un nuevo y resistente material de empaque. J&J es la dueña de 190 compañías afiliadas. Una de las más conocidas en el ramo farmacéutico es **Janssen**- Cilag, cuyo fundador fue el belga Paul Jansen, quien descubrió el haloperidol. De esta compañía salieron también los modernos antimicóticos del tipo ketoconazol y

sucedáneos. Esta compañía comercializa hormonas femeninas, antiulcerosos y antibióticos, y es reconocida por una moderna empresa de investigación.

49

LABORATORIOS INGLESES Y SUECOS

En esta sección describiremos el origen de Glaxo SmithKline, de AstraZeneca y de Pharmacia Upjohn, antes de ingresar al conglomerado gigante Pfizer.

Nadie podría pensar que Glaxo hubiese sido una pequeña empresa exportadora, y menos que hubiese tenido su sede original en Nueva Zelanda. Pues en efecto, allí el británico Joseph Nathan comenzó sus actividades con una compañía comercializadora a la que le endilgó ese nombre. Pensando en ensancharse, en un viaje a Londres compró los derechos para fabricar leche en polvo en la Oceanía, pero al no tener éxito se trasladó a la capital de Inglaterra e inició un nuevo negocio dedicado a los alimentos para bebé.

El negocio no era muy grande pero creció a raíz de la introducción de productos fortificados con vitamina D, licencia que se consiguió Harry Jephcott después de asistir a una conferencia en Washington. Ostremilk fue la primera leche enriquecida con vitamina D que comercializó Glaxo.

Después se dedicaron en la producción masiva de penicilina (y años más tarde de cefalosporinas). Enseguida compitieron con Merck en la investigación de la cianocobalamina, y más tarde lanzaron sus prestigiosas hormonas tiroideas.

La revolución de los años setenta fue el mercadeo de los primeros antiulcerosos modernos que, basados en los descubrimientos de Black, dieron lugar a la cimetidina (la salvación para la decadente SKF de Filadelfia) y a la ranitidina, que Glaxo lanzó en unión con Roche.

Fig. 49-1. Jarros conmemorativos de la planta de Dartford, que llevan los dibujos de los fundadores Burroughs y Wellcome

Por aquella segunda mitad del siglo XIX llegó a Londres Silas M. BURROUGHS, recién graduado de farmacéuta en el ya famoso Colegio de Farmacia de Filadelfia. Con la asociación en 1880 de Henry S. WELLCOME, nació la empresa que llevó sus nombres. Su gran invento fue la tableta comprimida de nombre “tabloide”, que podía incluir cantidades exactas de sustancia entre un miligramo y sesenta gramos. En 1897 construyeron una fábrica en Dartford (Fig. 49-1). Después de la muerte de Burroughs, Wellcome siguió solo y finalmente le cedió la empresa al gobierno británico. En esa época produjo sueros antitetánico, antigangrenoso y vacunas. La compañía decreció y estuvo a punto de desaparecer, hasta que decidieron meterle el hombro a la investigación. La fusión con la otra inglesa Glaxo fue cuestión de tiempo y ocurrió en 1985. La empresa se volvió líder en antivirales (para el Sida y para la influenza), en antialérgicos y antimigrañosos.

Otra sociedad británica la inició en 1842 Thomas BEECHAM. Aunque su producto era sólo un laxante, logró construir en el pueblo inglés de Santa Helena una fábrica, volviéndose esta pequeña población una zona industrial. Después vino el financista Phillip Hall, que la adquirió en 1924 y se dedicó a vender una panacea que servía para la gripa, pero también para la artritis y para las jaquecas, dándole el nombre de “Polvos Beecham”. Después compró la licencia para fabricar su popular y rentable aceite de hígado de bacalao, que a partir de aquella época todos los hombres del mundo tomamos a regañadientes cuando éramos niños: la emulsión de Scott. Ahora lleva diferentes sabores que la hacen más aceptable al paladar, pero en los cuarenta era tan desagradable como ese otro laxante con típico sabor a remedio que las mamás nos hacían tomar para el estreñimiento: el aceite de ricino.

Beecham también fue famosa productora de penicilínicos. Pero la unión con otra empresa en franco declive, la americana SKF, la fortaleció y la hizo atractiva para nuevos compradores.

Esta otra empresa nació en Filadelfia, hogar del renombrado Colegio de Farmacia, de prestigiosas escuelas médicas y de una botica que se volvió casa farmacéutica: la de John Wyeth y su hermano. SK también comenzó como una pequeña farmacia que inició John K. SMITH, su hermano George, y más adelante el contador Mahlon KLINE. Pronto se volvió un enorme mayorista.

Con el fin de llegar al consumidor popular con una línea de perfumes, linimentos, fijadores de cabello y remedios caseros simples, en 1891 adquirieron la empresa French, Richards & Co. Y más adelante, como SKF, iniciaron comercio con América Latina.

Los cincuenta vieron para la corporación el lanzamiento de drogas ampliamente usadas en psiquiatría, anorexiantes y antigripales. Luego vino la cimetidina, la primera droga en vender anualmente más de un billón de dólares, y todo gracias a su investigador y empleado James Black.

La empresa siguió creciendo, y adquirieron Beckman, la fabricante de equipos de laboratorio y Allergan, para el cuidado de la piel. La fusión con Beecham vendría más tarde (en nuestro medio la compra del recordado Italmex), y finalmente en el 2000, la creación del gigante Glaxo SmithKline, que en esa tendencia inatajable del mundo de los negocios, y

ante la pérdida -inevitable con los años- de los derechos de patente, podría fusionarse de nuevo con alguna otra, como igual le sucederá a muchas de sus competidoras.

El caso de Astra es un ejemplo temprano de capitalismo social. Y tenía que ser sueca. 400 médicos y droguistas (en épocas anteriores, competidores) se asociaron en 1913 y pusieron dinero para crear la empresa. Se consiguieron la asesoría del Nóbel Hans von Euler Cheplin, que había descubierto las enzimas de fermentación, en particular del azúcar, y de allí salieron con un digitalico (típico del momento farmacéutico) y con un suplemento nutricional.

Asociándose a la academia, lograron producir el anestésico local xilocaina, que se basó en las investigaciones de Löfgren y Lundqvist. Una sulfá y un preparado de hierro hicieron por años y un estupendo negocio, que se dañó porque llegó el momento de las malas inversiones.

Como se trataba de un símbolo nacional, el gobierno sueco la salvó de la quiebra y años más tarde la privatizó, como tocaba. Por los lares de Albión, la parte farmacéutica de la famosa productora de químicos, Industrias Químicas Imperiales o ICI-Farma (que tuvo productos tan famosos como el propanolol y el clofibrato), se convirtió en Zeneca. Y estas dos se fusionaron en la nueva AstraZeneca.

En el año 2001 los científicos William Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless ganaron el Premio Nóbel de Química por desarrollar la imagen en espejo de las moléculas quirales. Una molécula consiste en dos isómeros, uno de los cuales es la imagen en espejo del otro. Como en muchas moléculas de utilidad farmacológica, una de estas imágenes (o isómeros) es más eficaz o tiene menos efectos secundarios, y los químicos mencionados pudieron también encontrar técnicas para asegurar la producción comercial de una de las dos formas isoméricas. De esta manera, AstraZeneca, que había desarrollado el omeprazol, primer inhibidor de bomba de protones de uso en el tratamiento de la úlcera péptica, pudo desarrollar también el esomeprazol, primero con esta tecnología de química quiral.

Otra empresa sueca productora de medicamentos fue Pharmacia, fundada en 1912 por C.M. de Kunwald, y que fabricaba una píldora para tener muchos alientos llamada “Phospho-Energon” (por aquello de los fosfolípidos cerebrales). Después vinieron las consabidas vitaminas y laxantes, y luego la fusión con Upjohn.

Esta última era una compañía quizás de más trayectoria. Fundada en 1886 por el médico William E. Upjohn y su hermano Henry, se dedicaron a hacer gránulos y píldoras que se podían partir –haciendo su logo de un pulgar que partía una pastilla- y sacaron quinina para la malaria y un laxante que era un dulce.

El doctor Upjohn y después su familia, dirigieron esta empresa de Kalamazoo, Michigan, hasta 1968. Han sido famosos su progestágeno medroxi-progesterona, drogas para la diabetes, multivitamínicos y sus ansiolíticos. Después vino la integración con Pharmacia, luego con Monsanto, la de los transgénicos, y su filial farmacéutica de Chicago, G.D. Searle, que recordamos entre otras **por el lanzamiento en 1960 del primer anticonceptivo oral “Enovid” a base de noretinodrel y mestranol. Además por sus prostaglandinas,**

espironolactona y antidiarreicos antiperistálticos, y por último el ingreso al enorme conglomerado de Pfizer. Después de tantos M&A, se vuelve difícil recordar la historia de estas otrora famosas compañías.

50

LABORATORIOS FRANCESES

Una de las farmacéuticas más grandes de hoy es la europea Aventis; fue el producto de una serie de fusiones y adquisiciones que se fueron presentando a lo largo de siglo XX. Tal vez la actividad más antigua fue la del droguista francés Etienne POULENC, quien abrió en 1858 una pequeña farmacia en las afueras de París, que posteriormente se expandió para vender suministros para las droguerías, equipos de fotografía y sus propios medicamentos. En 1895, sobre la base de esta pequeña empresa se creó la Societè Chimique des Usines du Rhone, y para la Primera Guerra Mundial la nueva Rhone-Poulenc produjo una serie de medicamentos para los combatientes, y luego se convirtió en la primera industria francesa que produjese penicilina. Aspirina, sulfas, celofanes, nylon y perfumes, hicieron parte de sus productos. Después adquirió un negocio que había sido fundado en 1931 por Gerald RORER. Otra empresa anexa, líder en la producción y desarrollo de vacunas ha sido la Pasteur-Merieux-Connaught, originada en las investigaciones de Louis PASTEUR, y en el laboratorio de Toronto que inicialmente fabricó la insulina. Este genial científico francés fundó en 1887 el Instituto Pasteur de París, con la ayuda de fondos privados, y pronto logró tener sucursales en Nueva York, Chicago y Ann Arbor. Este Instituto ha permitido la investigación y desarrollo de numerosas vacunas, se aisló el virus del Sida, y muchos de sus científicos han sido laureados con el Nóbel. El Instituto tenía para 1999 más de 300 patentes, 764 materiales biológicos protegidos, 144 convenios de licencia, 13 laboratorios que prestaban servicios a clientes externos, y dos compañías que iniciaron actividades a finales del siglo, una de productos diagnósticos (Sanofi Diagnostic Pasteur) y otra de vacunas (Pasteur Merieux Connaught), vinculada con Aventis, y para ciertos negocios, con Bayer. Otra de las antiguas empresas que llegaron finalmente a vincularse con Aventis fue la tradicional Armour. Esta era una compañía de procesamientos y comercialización de carnes, y se inició en la rama farmacéutica vendiendo derivados de vísceras con supuestas acciones sobre los diferentes órganos enfermos. Fue una de las que vendían órganos pancreáticos para el tratamiento de la diabetes, y en sus épocas más modernas produjo ACTH, tiroides desecado, derivados del plasma humano y anticuerpos monoclonales. Él Nóbel Emil von BEHRING, quien había desarrollado vacunas contra la difteria y la tuberculosis, fundó en 1904 la compañía Behringwerke AG, que fusionada con Armour formó Centeno y luego Aventis Behring, una compañía especializada en el desarrollo de derivados plasmáticos de muy alta calidad. La empresa más grande a la creación de Aventis fue la alemana Hoechst, que en 1930 producía colorantes como el fucsia (algo similar a lo que hacía Ciba), fabricado con un motor a vapor de tres caballos y un pequeño hervidor que calentaba aceite de anilina y arsénico. Durante la época nazi, hizo parte de IG Farben, empresa de drogas químicas que posteriormente tuvo algunos de sus ejecutivos convictos en Nuremberg, aunque no se demostró que la alta gerencia participara activamente en las hostilidades. La Hoechst posteriormente incursionó en el campo farmacéutico, y produjo drogas como la tolbutamida para la diabetes, novocaína, adrenalina, insulina y antiespasmódicos. Luego adquirió la empresa norteamericana Marion Merrell Dow. La Marion fortaleció en 1952 una empresa previa de Ewing Kauffman, al aportar siete

inversionistas la suma de mil dólares cada uno, y se convirtió en distribuidora y representante de algunos productos; al momento de unirse con la farmacéutica Merrell-Dow, ya era una compañía de cierta consideración. En 1999 se creó Aventis, uno de los conglomerados más grandes dedicados a la investigación, desarrollo y producción de productos biológicos (Fig. 50-1).



Fig. 50-1. Fotografía de frascos antiguos que contenían medicamentos, y de libros con formulaciones. www.pubs.acs.org

El país galo tuvo muchos otros laboratorios farmacéuticos que posteriormente se reunieron en uno solo. Michelle Ruffat escribió una historia de los laboratorios Synthelabo, con el título de “Ciento setenta y cinco años de la industria farmacéutica francesa”. Dice la autora que en el siglo XIX, algunas familias en el país galo iniciaron firmas comerciales dedicadas a la fabricación y expendio de los medicamentos de la época, empresas que aunque necesariamente pequeñas se consolidaron en una grande, gracias a consecutivas fusiones y adquisiciones. Por ejemplo, en 1834, un droguista parisiense de nombre Amans Dausse abrió un taller que hacía extractos de plantas medicinales en Francia y que se llamó Laboratorios Dausse. Otro droguista parisino y seguidor de Pasteur, Joseph Robert, desarrolló en 1899 un nuevo procedimiento para esterilizar vendas y luego fundó Robert & Carriere; las dos firmas anteriores se fusionaron en 1970 para fundar Synthelabo, que fue adquirida por el grupo L’Oreal tres años más tarde. Nuevas adquisiciones incluyeron a los Laboratorios Metabio-Joullie, Delalande y Delagrangé.

Por otro lado existía Sanofi, una compañía francesa controlada por la petrolera Elf Aquitaine, que adquirió en 1994 la Sterling-Winthrop que pertenecía a la Eastman Kodak. Sanofi era muy activa en la comercialización de productos para la salud humana, productos agrícolas y alimenticios. Por otro lado, a comienzos de siglo un droguista norteamericano llamado William E. Weiss inició la Sterling Drug Co. con la fabricación de una sola droga que se comercializó en el mercado local. Esta empresa llegó a ser, hacia 1930, el más grande fabricante mundial de productos de marca. El señor Weiss fue también uno de los fundadores del gigante neoyorquino American Home Products. Winthrop era un laboratorio afamado de productos farmacéuticos que llevaba el nombre de la botica de John Winthrop, pionero en la farmacia y fundador de Boston. Sterling-Winthrop se convirtió en una enorme comercializadora de productos populares, propietaria de aspirinas, dipironas, de antimaláricos y anabólicos, y de otros importantes productos.

Sanofi y Synthelabo se fusionaron hace unos años, y luego con Aventis, logrando establecer el conglomerado francés más grande, la compañía Sanofi-Aventis.

51 *LOS LABORATORIOS SUIZOS Y LOS JAPONESES*

Basilea ha dado origen farmacéuticas muy importantes entre las que queremos destacar a Novartis y a Roche.

En 1758, Johann Rudolph GEIGY-Gemuseus, se inició comerciando materiales, químicos, colorantes y drogas de toda clase; este imaginativo comerciante de Basilea, creó una empresa química para extraer de las selvas potentes compuestos o extraños colorantes. Adquirió así en Suiza un molino y una planta de extracción de colorantes.

Durante décadas, la empresa familiar de los Geigy se dedicó al negocio de los tintes, que fue de la mano de las textileras que trabajaban la seda, la lana y el algodón, hasta que en 1914 J.R. Geigy Ltda. Se convirtiese en una compañía pública y en 1924 iniciara sus investigaciones en las áreas farmacéutica y agroquímica. Productos como la fenil-butazona inyectable y la oxifenbutazona en grageas (ambas como los primeros anti-inflamatorios no esteroideos, usados para la artritis) y la imipramina (un anti-depresivo), proporcionaron medios eficaces para tratar estas enfermedades tan comunes. 1948 es un año clave para Geigy, pues los descubrimientos sobre la eficacia insecticida del DDT (diclorodifeniltricloroetano) le dan el premio Nóbel al científico Paul Müller.

En aquella Basilea del Rin y de los textiles, se fundó en 1884 la Compañía para la Industria Química en Basilea por Alexander Clavel, la que se conoció por sus siglas como CIBA. Se basaba en el uso del colorante artificial fucsina, que da un bello tinte fucsia a las telas. Después de trasladarse a una ciudad cercana y convertirse en una sociedad limitada, Ciba incursionó en la investigación farmacéutica y logró posicionar un estimulante respiratorio conocido como Coramina, proporcionó el primer medicamento, tanto oral como inyectable para el control de la hipertensión arterial como fue la reserpina, utilizado también como sedante y lanzó un analgésico que fue muy popular, la Cibalgina. Estos medicamentos, aparecidos en la década de los cincuenta, eran unos de los pocos medicamentos de marca disponibles en el “armamentarium” de la época.

En 1970 Ciba-Geigy se convierte en una sola empresa y lanza su producto estrella diclofenaco, que se convierte en el AINE más utilizado. La patología ocular es atendida por una compañía especializada, la Ciba Vision, y por supuesto que además es también líder en la protección de cultivos y en la sanidad animal. La Documenta Geigy produce importantes aportes a la comunidad investigadora, como las conocidas “Tablas Científicas”.

En la misma ciudad de Basilea nace la Sandoz en 1886, merced a la sociedad que realiza el financista y comerciante Edouard SANDOZ con el químico y científico Alfred Kern. Poco después empieza a vender la antipirina, y años más tarde se da a conocer por su investigación en los derivados del ergot y del cornezuelo de centeno, que han sido tan usados en obstetricia y en el manejo de las cefaleas vasculares o migrañas. La rama farmacéutica se fortalece con la participación de la austriaca Biochemie, que descubre como producir penicilina oral, la fenoximetil-penicilina. Es una industria pionera en

inmunosupresores, y la aparición de la ciclosporina A permite las exitosas cirugías de los trasplantes, que evita los rechazos de injertos.

Dos problemas causaron inconvenientes a la Sandoz, a pues habiendo sido el descubridor del LSD-25 para uso en psiquiatría experimental, terminó esta droga convirtiéndose en importante alucinógeno de venta ilegal en Europa, cuyos efectos son comentados en alguno de los libros del Nóbel de Literatura Aldous Huxley. Otro fue el incendio de una gigantesca planta en 1986, lo que hizo que se vertieran al Rhin 30 toneladas de productos químicos tóxicos.

El tratamiento de los prolactinomas, que se conocen como causa frecuente de infertilidad y del síndrome de galactorrea-amenorrea, se logra con éxito por la introducción de la bromoergocriptina. Sandoz es líder en la producción de péptidos y lanza importantes compuestos como la calcitonina y el ocreótido, un inhibidor de la somatostatina. Una revista científica conocida como “Triángulo” da a conocer aportes de importantes descubridores, entre los que recuerdo los del descubridor de la lipotropina y del ACTH, el investigador Li de la Universidad de Berkeley.

En 1996, época de las grandes fusiones, aparece Novartis, fruto de la unión de Sandoz con Ciba-Geigy.

Basilea es la sede de otra gran farmacéutica fundada en 1896 por Fritz HOFFMAN, cuya esposa era de apellido LA ROCHE. Esta corporación que tiene decenas de miles de empleados en todo el mundo (como ocurre con todas las grandes empresas multinacionales) tiene su principal fortaleza en la división farmacéutica y en la de productos populares. Fue la primera en sintetizar las vitaminas A, C y E para uso comercial, lo que le ha permitido una estabilidad financiera no exenta de problemas pues fue una de las empresas multadas al asociarse con otras para controlar el precio de las vitaminas; recientemente la empresa vendió su división de vitaminas, para concentrarse en el negocio farmacéutico propiamente dicho. Roche ha sido líder en el desarrollo de las benzodiacepinas, con varios exponentes mayores en este campo. Ha tenido enorme éxito con productos para la tuberculosis o con sulfodrogas como el Bactrim. En alguna oportunidad tuvo un problema de contaminación por parte de una de sus plantas ubicada en un pueblito italiano, que indujo 136 casos de cloracné; esto empañó su imagen corporativa e hizo que el laboratorio tuviera que pagar altas sumas por concepto de compensación. Roche es una de las pocas grandes firmas mundiales que continúa perteneciendo a la familia fundadora (Fig.51-1).



En cuanto a los japoneses, existen varios y muy importantes; sin embargo, sólo mencionaremos aquí el caso de Chobei TAKEDA, quien inició en 1781 el comercio con remedios de origen asiático en Doshomachi, Osaka; sus herederos japoneses se dedicaron en los 100 años que siguieron a la compra mayorista de hierbas medicinales, para revendérselas a pequeños comerciantes y a médicos.

Uno de los descendientes de Takeda, Chobey el IV, logra hacia 1870 el crecimiento de la compañía al convertirse en importadora de medicamentos occidentales como la quinina para la malaria y el fenol para el cólera. Después de 1937, se convierte en fabricante japonés de las vitaminas sintéticas C y B1, ramo en el cual es el segundo fabricante mundial, pero que le ha traído problemas por una serie de demandas hechas por mil compradores a seis compañías, pues al controlar el 80% del mercado vitamínico imponían los precios causándole pérdidas a estos distribuidores. Esta y las otras empresas se vieron obligadas a pagar sumas considerables a los demandantes.

Takeda es ahora un líder en investigación farmacéutica, y ha sido famosa en la producción de cefalosporinas, y de drogas para el tratamiento del cáncer de la próstata, de la hipertensión y de la diabetes. Un inhibidor de la ECA muy conocido ahora (pero comercializado por dos compañías occidentales) es por ejemplo el candesartán.

LABORATORIOS ALEMANES

La historia de Merck y Schering alemanas se narra en otro capítulo. Otros tres gigantes germanos (además de la Hoechst, que por su fusión reciente para constituir la firma Aventis se ha mencionado en otra sección) son la Bayer, la Basf-Knoll y la Boehringer Ingelheim.

Para 1863 se originó en Elberfeld, Alemania, una empresa que hacía mucho énfasis en la investigación química. La Bayer fue fundada por un comerciante en sedas (Friedrick BAYER) y un experto en colorear textiles (Friedrick WESKOTT). Pronto iniciaron un programa exhaustivo de análisis químico que permitió la introducción de productos farmacéuticos novedosos. Sus químicos jugaron papel importantísimo en la investigación de ellos, Hoffmann – que investigando en un análogo de la heroína, un producto Bayer- descubrió la aspirina (tema al que le hemos dedicado capítulo especial) y otro, Carl Duisberg, que aunque no descubrió la fenacetina para la fiebre sí se dio cuenta de sus similitudes con los productos de desecho de los colorantes de anilina en la que la empresa alemana era líder. De esta manera Bayer pudo comercializar grandes cantidades de fenacetina como antipirético para la epidemia de influenza de 1889-1892. En cuanto a la heroína, se lanzó como antitusivo (que lo es, y se sigue usando su pariente la codeína en esta indicación), y para el tratamiento de las adicciones a morfina y a la misma codeína, pero en 1905 se reconoció la alta peligrosidad adictiva de la heroína, obtenida de la amapola.

La Primera Guerra convirtió a Bayer en un fabricante de explosivos (como el TNT) y el tratado de Versalles, que puso fin a esta conflagración mundial, le quitó a la empresa sus propiedades y marcas en el extranjero, incluyendo la aspirina, que fue adquirida por la Sterling Drug de Nueva York, y de allí surgieron otras marcas del popular producto.

La depresión económica en Alemania que siguió a la Primera Guerra hizo que numerosas empresas –lideradas por la química BASF y Duisberg, de la Bayer- se fusionaran para 1925 en una única compañía que se denominó I.G. Farben; los productos farmacéuticos se siguieron expendiendo sin embargo bajo el tradicional sello Bayer.

De los colorantes sintetizados en sus laboratorios, salieron drogas para tratar la malaria y la enfermedad del sueño. También aparecieron las sulfas, que mejoradas, le merecieron el Nóbel a Domagk, a quien el gobierno del Tercer Reich le impidió recibirlo.

IG Farben no pudo excluirse de los problemas bélicos y al finalizar la Segunda Guerra, algunos de sus ejecutivos resultaron penalizados en Nuremberg. Sin embargo el Tribunal Americano concluyó que la alta gerencia de la empresa no había participado abiertamente en las hostilidades, aunque decidió escindirla en 12 nuevas compañías.

Bayer fue recuperando su participación en el mercado, y fue logrando readquirir las diferentes casas que expendían aspirina. Hoy es una firma enorme, muy fuerte en el ramo químico, mientras que en el sector farmacéutico son líderes en productos cardiovasculares

como calcio antagonistas, antibióticos y otros. Recientemente un producto muy importante que la empresa había comercializado para el manejo de la hiperlipidemia, fue retirado del mercado.

BASF es otro gigante químico, cuyos productos farmacéuticos han sido comercializados por la casa Knoll, y ha desarrollado importantes sustancias en el campo cardiovascular, obesidad y analgesia. Recientemente sus operaciones fueron vendidas a Abbott.

Otra empresa alemana establecida en una familia con tradición en la industria química fue la fundada en Ingelheim en 1885 por Albert BOEHRINGER. La empresa se inició con un puñado de empleados que fabricaban inicialmente sales de ácido tartárico (que junto con el bicarbonato, citrato y otras sales se denominaban “droga blanca”) y que eran adquiridas por farmacias y por los que coloreaban telas; posteriormente empezaron a usar bacterias para producir ácido láctico en cantidades comerciales.

Lo siguiente fue fabricar píldoras y extraer alcaloides de las plantas, tales como morfina y codeína. Continuaron investigando, por lo que más adelante pudieron ampliar la línea con productos cardiovasculares y respiratorios. En la segunda mitad del siglo, Ernst (hijo el fundador) logró incursionar en los mercados internacionales. Después vino la ingeniería genética, para fabricar proteínas activas en terapéutica. Después lograron la producción de interferones (omega y gamma) y la superóxido dismutasa de manganeso. Hoy en día esta compañía es propietaria de plantas de altísima tecnología, que es capaz de producir drogas biotecnológicas del tipo interleucinas. Su línea de inhaladores es de las más completas.

“El gran fraude americano” (Serie de la Editorial Collier, 1905) y “La Selva” (novela de Upton Sinclair sobre los mataderos de Chicago, 1906) fueron parte de los así llamados informes “amarillistas” de los medios, que destaparon gran cantidad de anomalías en la preparación industrial de alimentos y drogas, que en los tiempos actuales se ven difícilmente por el control a la calidad. Theodore Roosevelt (y científicos como Wiley, del Ministerio de Agricultura) tomaron como bandera el control gubernamental de los industriales y comercializadores, logrando la aprobación de la Ley de Alimentos y Drogas y la de Inspección de las Carnes, legislación que en su comienzo resultó débil. Se preocupaba básicamente de la pureza de los compuestos, mas no de su eficacia, seguridad o restricción en la venta. Pero en realidad entre las dos guerras no fueron muchas las drogas que aparecieron.

La agencia encargada de hacer cumplir estas leyes (Food and Drug Administration o FDA) fue inicialmente dirigida por el químico Harvey W. Wiley, quien como cruzado y compromisario decidió no dar su brazo a torcer y después de larga y difícil lucha se pasó en el congreso de 1938 la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos (Fig. 53-1). La gota que rebasó la copa que logró la modificación de la ley original fue la de la epidemia de muertes causadas por un magnífico pero muy tóxico solvente, el dietilenglicol, utilizado en las soluciones de sulfas. La poderosa FDA de hoy es objeto sin embargo de presiones encontradas por parte de las ligas de consumidores, de los industriales, políticos, expertos en cabildeo, los mercados internacionales y otras agencias del mismo gobierno. Las exigencias van en algunos casos en detrimento de la rapidez, y la intromisión del público genera presiones, en algunos casos útiles como en el de los fármacos para el Sida, o en otros inútiles como el anticancerígeno mejicano Laetrile, que quedó en nada.



Fig. 53-1. Logo de la Food & Drug Admniistration.

El entusiasmo empresarial o el de los mismos científicos y directivos ha hecho invertir dinero e incluso lanzar drogas aparentemente maravillosas, que luego no son tales o resultan tóxicas, y deben ser retiradas del mercado mientras que las mismas empresas farmacéuticas deben enfrentar elevadas demandas. La novela “Medicina Peligrosa” narra una historia de estas, al interior de una prestigiosa casa de drogas. Uno de los casos más sonados, en los que la FDA adquirió renovado prestigio, fue el de la Talidomida. Este era un tranquilizante e hipnótico sin mayores ventajas sobre los otros de su clase (aunque después resultó ser un inmunosupresor muy usado en dermatología y en lepra) que habiendo sido aprobado en Europa para el tratamiento de las náuseas de la preñez (conocida en los casos más severos como “Hiperemesis gravidarum”), intentó introducirse en el mercado americano. La médica y funcionaria Frances Kelsey expresó sus preocupaciones y demoró su aprobación, tiempo que sirvió para que se conociera la aparición inusitada de casos de focomelia (brazos muy pequeños y cortos) asociados con el uso de talidomida en embarazadas; esta teratogenicidad fue particularmente común en Canadá y Europa pero no en los Estados Unidos lógicamente, donde la doctora Kelsey fue considerada la heroína que libró al país de una pesadilla y dio lugar a la Enmienda Kefauver-Harris para las drogas, que fue firmada por el presidente Kennedy en 1962.

Esta enmienda impulsó notoriamente la farmacología, pues fuera de hacerse retroactiva, exigió numerosos estudios preclínicos y toxicológicos que se envían a la FDA como nueva droga de investigación (IND) que de ser aprobada entra en las conocidas “fases” de estudios clínicos; estos son la fase I en voluntarios sanos donde se estudian aspectos como farmacocinética, farmacodinamia, efectos de diferentes dosis, etc. Fase II en pequeños grupos de pacientes, donde se encuentra información adicional. Fase III, donde se hacen estudios más extensos en un número determinado de enfermos, requisito “sine qua non” para cada indicación y presentación. Algunos estudios posteriores que utilizan metodologías similares a los de la fase III se han denominado fase IV, por su interés promocional. Una nueva modalidad es la farmacovigilancia, o estudios post-mercado (después del lanzamiento) porque el uso masivo de un medicamento puede identificar riesgos y efectos colaterales no revelados por los estudios clínicos controlados, hechos necesariamente en grupos más pequeños de pacientes. Una vez completa la documentación se elabora el NDA (New Drug Application) y se somete el producto a revisión.

La farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas) tiene importancia particular en ciertas patologías (fallas renal y hepática por ejemplo), en la determinación de sus niveles, biodisponibilidad, interacciones con otros medicamentos, y en su misma toxicidad. La farmacodinamia estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos, además de los mecanismos de acción de los fármacos. Las propiedades físicas mismas del medicamento determinan la factibilidad de su vía y frecuencia de administración. Cuando los efectos de una droga son eminentemente subjetivos, el efecto placebo debe ser descartado, al demostrar que el medicamento en cuestión es significativamente superior a un preparado de lactosa o de talco llamado “placebo”. Se llama efecto placebo –según encontramos en Wikipedia- al fenómeno por el cual los síntomas de un paciente pueden mejorar con un “falso” tratamiento, aparentemente porque el enfermo espera o cree que funciona. Para determinar la eficacia y los efectos secundarios de un medicamento que se estudia con el fin de conseguir su aprobación, es necesario compararlo con otro de idéntica apariencia, pero inocuo. Esto no siempre es así, porque por razones éticas no es posible

comparar un antibiótico por ejemplo con un preparado de lactosa en una infección, ya que el paciente podría morir; en este caso, se compara con otro antibiótico similar (generalmente el que llamamos el patrón oro o sustancia clásica), presentado de manera idéntica, para que ni el paciente ni el médico lo pueda reconocer. En los estudios clínicos controlados, los pacientes se seleccionan al azar, por medio de un método que llamamos aleatorización. Una serie de factores que rodean al estudio clínico hacen que algún efecto tenga la administración del placebo (bueno o malo), pues el paciente cree estar tomando un medicamento, lo que genera la activación de centros nerviosos que liberan neurotransmisores. Estos efectos sin embargo, no son sostenibles en el tiempo. La palabra *placebo* viene de *placere*, que significa *complacer*. La historia de los medicamentos es en muchos casos la historia del efecto placebo. Esto se deduce de algunas características de los medicamentos antiguos, descritos de manera errática, usados en forma incoherente, formulados inadecuadamente, combinados con otras sustancias posiblemente más efectivas, cuya preparación en sí fuera inestable o difícil de conservar. Los medicamentos usados por las diferentes culturas pueden sumar cuatro mil setecientos ochenta y cinco drogas y casi diecisiete mil prescripciones registradas. Es probable que casi todos ellos fuesen placebos. La farmacopea inglesa del siglo XVII publicaba una gran cantidad de preparados que contenían diversos elementos orgánicos e inorgánicos que se reemplazaban entre sí. De todas maneras, a pesar de que algunas sustancias pudieran tener efectos terapéuticos, es importante pensar la forma en que en la antigüedad se pudieran aislar principios activos de algunos componentes terapéuticos, separar de sus componentes de origen, preparar y almacenar. Entre dos mil drogas utilizadas en la antigua China, la efedrina era la única con principio activo, útil en el manejo de la tos asociada a broncoconstricción o asma. El 30% de los norteamericanos usan terapias alternativas, una parte de la medicina cual está basada en el efecto placebo. El efecto nocebo es el contrario, que ocurre cuando un paciente niega los efectos esperados de un fármaco.

Así como la correcta fabricación de las drogas se conoce como “Buenas Prácticas de Manufactura”, el estudio correcto de ellas se conoce como “Buenas Prácticas Clínicas”. Estas incluyen las consideraciones éticas (en particular hay que seguir la Declaración de Helsinki, conseguir la aprobación de la revisión del comité institucional o de ética), la obtención del consentimiento informado, el diseño del protocolo del estudio (que debe ceñirse a las más estrictas reglas estadísticas que deben evitar los errores tipos I y II); también los formatos para recoger los datos, la forma de reclutar los pacientes, el recuento del fármaco, su mismo depósito en el lugar de la investigación, la recopilación y verificación de los datos durante las visitas de monitoreo, la documentación y el archivo de estos, y en fin, la responsabilidad de investigadores y patrocinadores, seguros de responsabilidad civil, lo que ha hecho de este campo una verdadera especialidad. Han surgido nuevas empresas denominadas CRO (organizaciones contractuales de investigación), que se hace caso de diseñar y vigilar estudios clínicos, muchas veces multicéntricos, con muchos investigadores y varias instituciones de diversas ciudades y países. Los directores médicos de la industria farmacéutica, que anteriormente se encargaban personalmente de todas estas funciones, han tenido que delegar en buena parte el trabajo a estas CRO.

La vigilancia ejercida sobre los investigadores llegó incluso a las mismas revistas médicas, incluso a las más prestigiosas. Las trampas y falsificaciones en algunos casos lograron

burlar la revisión de los pares, importantísimos científicos prestaron su nombre para aparecer como coautores sin reparar mucho en la calidad de la investigación y serias violaciones a la ética se detectaron después de la publicación. En 1965 Henry Beecher de la Universidad de Harvard informó 22 casos de estos, que habían sido publicados en la literatura médica reciente. Por otro lado los autores deben revelar las fuentes de sus patrocinios, para que el lector pueda inferir algún conflicto de intereses. La nueva medicina basada en la evidencia ha hecho surgir un sin número de enormes estudios epidemiológicos, muchos de ellos con medicamentos, que llevan sugestivos nombres acronimicos como HOPE, LIFE, WHI, REIN, HERS y que frecuentemente son recordados en las literaturas promocionales que llevan los representantes durante la visita médica.

Como el valor de los estudios clínicos depende de su diseño, se habla de los prospectivos y retrospectivos, de los controlados, de los “brazos” del estudio, de si son de cohorte o de casos y controles, etc. Algunos estudios de cohorte generan abundantes publicaciones durante prolongados periodos de tiempo, y así recordamos el de Frammingham (población de Massachussets cercana a Boston) que ha sido fundamental en el conocimiento de los riesgos cardiovasculares; otros estudios son realizados a largo plazo en forma de cuestionarios, como por ejemplo el de salud de las enfermeras. Muchas de las investigaciones resultan muy positivas y útiles. Cuando los resultados son adversos, esto levanta ampollas y genera preocupación en el público y en los gobiernos. Por ejemplo el informe UGDP sobre los hipoglicemiantes orales fue escandaloso en sus comienzos, pero al fin en nada terminó. Que los carotenos sean peligrosos para el cáncer de pulmón en los fumadores, que la terapia de suplencia hormonal (con progestágenos) genere ciertos riesgos de cáncer en las menopáusicas, que esto y que lo otro, son datos que van produciendo un “cuerpo de evidencia” que puesto en perspectiva, los riesgos y los beneficios, van influenciando a través de los años la práctica médica; algunas veces para fortuna y otras para desgracia de los laboratorios productores, pero siempre para beneficio de los pacientes e ilustración del cuerpo médico.

La importancia de la prescripción en la adquisición (como un derecho o como un requisito) de los medicamentos, presiona en forma pendular el acto médico. En los países desarrollados el control es estricto, y con excepción de los productos populares, “over the counter” u OTC, la fórmula médica es esencial (como lo ordenó la Enmienda Humphrey-Durham de 1951). La presión de la industria se torna intensa, y en ocasiones los estímulos rayan con violaciones de la ética, lo que ha hecho que las sociedades científicas, los gobiernos y la misma industria hayan redactado manuales que controlan la promoción. En sistemas de atención gerenciada, la formulación se limita a las drogas incluidas en el listado de medicamentos esenciales, y entonces la presión puede encontrarse por los lados del funcionario que otorga la licitación. El sistema de precios varía de país a país, del poder negociador de los grandes almacenes de cadena, de la presencia de genéricos, etc. El acto médico actual se ve presionado por la brevedad del tiempo de consulta, por los formularios que hay que llenar, por los auditores, representantes farmacéuticos, la presión de los empleadores, la de los pacientes que piden autorizaciones; cada vez se dedica menos tiempo a la relación médico-paciente, al juicio clínico, al detallado examen semiológico, factores que ciertamente varían si la intervención se hace en una consulta externa, en una sala de urgencias, en un pabellón hospitalario (o cuarto de clínica), en un quirófano o en una unidad de cuidados intensivos. Dista mucho, en términos de costos y de estrés, el

manejo de la enfermedad catastrófica del hasta hace unos años tranquilo devenir del trabajo en el consultorio, que como decía, ha girado 180 grados.

Muchas otras agencias y fundaciones, además de algunas poderosas sociedades científicas, tienen ingerencia en la investigación y desarrollo de las drogas. Quiero nombrar algunas (además de la FDA): El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (que comenzó en un pequeño cuarto), el Instituto Rockefeller (que promueve la medicina y el progreso humano), la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos de la Salud (que actúa como una policía médica), la BGA alemana (sucesora de la Oficina Imperial de Salud), La Agencia Europea para la Valoración de los Productos Medicinales (la contraparte de la FDA), El Instituto Pasteur de Francia, la Agencia de Control de Drogas del Reino Unido, la OMS, la OPS, la UNICEF (en materia de alimentación infantil), y numerosas agencias estatales propias de cada país; entre nosotros dicho instituto cumple una meritoria labor como instituto descentralizado anexo al Ministerio de Salud y que lleva el nombre de INVIMA. Esta institución ha iniciado un agresivo programa de fármaco vigilancia, para que con la colaboración de la industria farmacéutica, los médicos hagamos informes voluntarios de malas experiencias con medicamentos, no sólo en cuanto a efectos adversos (esperados e inesperados) sino en cuanto a ineficacia del producto. En muchos países europeos y en los Estados Unidos estos programas están establecidos, no así en América Latina, aunque desde hace un cuarto de siglo los grandes laboratorios han venido haciéndolo de “motu proprio” pero con escasa colaboración de los profesionales en muchos casos.

Agencias rectoras de medicamentos por país

ARGENTINA: Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) <http://www.anmat.gov.ar/>

BOLIVIA: Dirección General de Servicios de Salud, Ministerio de Salud y Deportes, Unidad de medicamentos y Laboratorios (UNIMED). /FARMAW
<http://www.sns.gov.bo/bolsns>

BRAZIL: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). <http://www.anvisa.gov.br/>

CHILE: Instituto de Salud Pública de Chile.
<http://www.ispch.cl/>

COLOMBIA: Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y Alimentos (INVIMA).
<http://www.invima.gov.co/versión 1/>

COSTA RICA: Ministerio de Salud, Dirección de Registros y Controles.
<http://www.ministeriodesalud.go.cr/dirregis/index.htm>

CUBA: Centro para el Control Estatal de la Calidad).
<http://www.cecmecmed.sld.cu/>

ECUADOR: Ministerio de Salud, dirección General de Salud. <http://www.msp.gov.ec/>

SALVADOR: Laboratorio de Control de Calidad de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

http://www.mspas.gob.sv/lab_medic.asp#Proyectos%20especiales

GUATEMALA: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. <http://www.mspas.gob.gt/>

MÉXICO: Secretaría de Salud. Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcis/>

NICARAGUA: Ministerio de Salud.

<http://www.minsa.gob.ni/>

PANAMÁ: Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

<http://www.minsa.gob.pa/farmacia.htm>

PARAGUAY: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

<http://www.mspbs.gov.py/>

PERÚ: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/>

URUGUAY: Ministerio de Salud Pública. <http://www.msp.gub.uy/dgsalud.html>

VENEZUELA: Ministerio de Salud y Desarrollo Social. www.msds.gov.ve/

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. <http://www.inhrr.gov.ve/>

Las regulaciones en Colombia –**al igual que en otros países hispanoamericanos**- van desde el protomedicato, pasando por la liberalización de las profesiones en salud, hasta el regreso del control de las profesiones técnicas a finales del siglo XIX. En 1920 se creó la Comisión de Especialidades Farmacéuticas, cuya historia es narrada por los químicos farmacéuticos Ponce D'León y Rodríguez, con la valiosa ayuda del farmacólogo Enrique Núñez Olarte, quien con Jorge Olarte son figuras de primerísimo nivel en la reglamentación de la fabricación y expendio de drogas en Colombia. Ellos también participaron muy activamente en la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos creada durante el gobierno de López Michelsen, que modernizó este campo en nuestro país.

Los entes reguladores tienen a cargo el otorgar los registros sanitarios para los medicamentos que presenten toda esta documentación en regla, labor de suma importancia dentro de las empresas farmacéuticas pues el lanzamiento de nuevos (y muchas veces sofisticados) productos, depende en buena parte de lo expedito que sea este proceso. La

promoción es algo que también se regula en muchos países y las transnacionales la regulan desde adentro en forma globalizada, haciendo que el margen de maniobra de un gerente de producto local sea cada vez menor. La rapidez y la universalidad de la información hacen que los problemas que un producto presente en un país dado, se conozcan prácticamente el mismo día en cualquier lugar del mundo.

La investigación sobre las drogas es ahora algo extraordinariamente complejo, como se puede ver por lo anteriormente dicho. Atrás quedaron los días en que los droguistas preparaban las fórmulas magistrales, en que la terapéutica se basaba en un puñado de alcaloides, o las farmacopeas se dedicaban a incluir un listado limitado de compuestos tan archiconocidos como probablemente ineficaces; no soñaban entonces lo sofisticada que se convertiría la terapéutica del tercer milenio.

Ante la avalancha de nuevas moléculas y productos introducidos al mercado, es posible que algunos que hayan pasado las pruebas controladas, demuestren su toxicidad, ineficacia o interacciones después de su utilización masiva por formulación. De esta manera ha surgido una nueva ciencia denominada farmacoepidemiología, que examina la información recogida después del mercadeo para identificar los patrones de uso del medicamento, los nuevos riesgos y reacciones adversas y la confirmación de los beneficios. La farmacoepidemiología se utiliza después de que se ha recogido la información suministrada por la farmacología experimental y clínica, y su campo incluye el uso racional de medicamentos, su correcta prescripción, el uso de medicamentos eficaces, seguros, de bajo costo (o costo-efectivos), la fármaco-divulgación y la fármaco-vigilancia. Esta última ciencia surgió en 1966, diez años después en que el uso masivo de la talidomida como tranquilizante en embarazadas generó malformaciones fetales como la focomielia, en que el niño nace con extremidades muy cortas y rudimentarias. Curiosamente, la talidomida regresó como un inmunosupresor eficaz, que se utilizar en lepra y en ciertas enfermedades dermatológicas. Hasta esa época, los efectos adversos de un medicamento se detectaban por las cartas al editor que aparecían en las revista médicas. La actual vigilancia farmacológica es la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas; sus principales objetivos son determinar su frecuencia, gravedad e incidencia para prevenir su aparición.

Con el título del “Arte de Curar” se publicó en 1998 un hermoso y muy bien documentado libro, que bajo la dirección editorial de Mauricio Pérez Gil es “un viaje a través de la enfermedad en Colombia, desde 1898 a 1998. Junto con “El medicamento en la Historia” – también editado por Pérez- y con una lujosa nómina de autores, se escribe la historia de la medicina colombiana y más específicamente del medicamento. **El periodista e historiador farmacéutico Leonidas Arango Loboguerrero** –en un documentado artículo- nos dice lo siguiente: *“En el último tercio del XIX comenzó –en Colombia- la producción masiva de específicos”*. Estos eran remedios secretos, fabricados artesanalmente y originados en fórmulas desconocidas que se basaban en el prestigio de algún médico o droguista nacional o internacional, o de asociaciones entre ellos. *“Las ofertas de píldoras, tónicos y pomadas llenaron con expresiones plásticas para todos los gustos las carteleras y tarjetas, invadieron los ceniceros, papeles secantes, espátulas, percheros y vallas de tranvía, y pintaron hasta las piedras de los caminos”*. La publicidad era la reina, y la inventiva se basaba en lo mágico, en lo religioso, en lo histórico, en lo indígena o en simples anécdotas o situaciones jocosas, se buscaban frases que rimaran con la marca, y –con la aparición de la radiodifusión- se le ponía música a ciertos estribillos que todo el mundo tarareaba: “Mejoral, Mejoral, es mejor y quita el mal”.

Continúa Arango: Los remedios populares exaltaban sus prodigios en el empaque cuidándose de mencionar cualquier contraindicación, limitación o propiedad adictiva. Las excepciones confirman la regla: un aviso de 1878 en el Diario de Cundinamarca aseguraba que el Colirio de las Señoras Azuolas era «un remedio experimentado por más de cuarenta años [y] el más eficaz para curar todas las enfermedades de los ojos, con escepción de la gota serena y las cataratas». Las etiquetas del Depurativo Galeno (Farmacia Central, Ocaña) advertían que «no contiene mercurio»; cuando todavía se discutían con ardor los efectos de los alcaloides, el Jarabe Antitísico (J.M. Fuentes, Cartagena) se vanagloriaba de estar «compuesto solamente de vegetales inofensivos, no contiene opio, codeína, bromoformo, morfina ni ningún otro calmante». El Salvaniños era un «colosal antihelmíntico» preparado en los años 30 en El Líbano, Tolima, por el legendario indígena Antonio «Rondín» Uscátegui; el envase advertía que «no contiene calomel ni santonina». Arango-Loboguerrero elaboró un cuadro que –basado en trescientos cinco medicamentos de la época- más o menos clasifica la potencial patología tratada (Tabla 54.1). La publicidad no parecía tener límites: “Hubo productos no farmacéuticos que acudieron a las expresiones publicitarias típicas del específico: hoy, cuando parece extraño atribuir a la cerveza efectos farmacológicos, sólo la premura económica explica el testimonio publicado en 1892 por el gramático Marco Fidel Suárez, canciller y futuro presidente de la República: Certifico que con el uso de la Cerveza Bavaria me he mejorado mucho de una dispepsia crónica que sufro hace algún tiempo. Las cervezas extranjeras, en vez de producirme ese resultado, me producen el contrario”. El típico testimonio de un personaje famoso.

Los droguistas fincaron sus ventas en el pasado, se autoconvencieron de los poderes de sus específicos y se olvidaron de que jugaban un papel en la salud de la población. Las regulaciones que los gobiernos de los grandes países como los Estados Unidos establecieron para poner en jaque a los charlatanes, mejorar la calidad y comprobar científicamente los efectos del medicamento, se aunaron al auge industrial farmacéutico y fueron dejando fuera del mercado a los droguistas que vendían específicos famosos por su publicidad. En la posguerra el predominio de las grandes casas internacionales desbancó casi en su totalidad a los remedios secretos, y el uso popular del medicamento quedó reducido a los productos de mostrador, a los naturistas (de composiciones conocidas y aprobadas) o a las simples hierbas del folclor tradicional.

Tabla 54.1. Productos expendidos entre 1860 y 1950 en Colombia.

Indicación principal	Productos	Porcentaje de participación en ventas
Vías respiratorias, antitísico, pectoral	43	14,1
Reconstituyente, tónico, calcio, cerebro	38	12,4
Paludismo, fiebres	22	7,2
Linimento, reumatismo, analgésico local	22	7,2
Anemia, depurativo de sangre	17	5,6
Riñones, hígado, colagogo	13	4.3
Vermífugo	12	4.0
Tratamiento biliar, purga	11	3.6
Regulador femenino	11	3.6
Enfermedades cutáneas	11	3.6
Laxante, sal efervescente	10	3.3
Sífilis, blenorragia	8	2.6
Digestión, diarreas	6	2.0
Tónico capilar, caspa	6	2.0
Analgésico	5	1.6
Callicida	4	1.3
Panacea	4	1.3
Nervios, insomnio, epilepsia	4	1.3
Ungüento yodado	3	1.0
Anticotal (bocio)	3	1.0
Antiséptico local	3	1.0
Hemorroides	2	0.6
Higiene corporal	2	0.6
Otros	14	4.6
Uso no establecido	31	10.2

A lo largo de este libro hemos venido mencionando en los diferentes capítulos la participación de nuestro país y de la región en la terapéutica y en sus avances. Aquí nos

referiremos en particular al inicio y consolidación de la industria farmacéutica en Colombia.

Las farmacias, las fórmulas magistrales y las primeras manufacturas caseras, explotaron la producción de jarabes (Fig.54-1). De allí surge una incipiente industria nacional entre la que se pueden nombrar los laboratorios J.G.B., Fuentes, Román, Picot, Uribe Ángel, Gómez Plata y otros, que recibieron en la década de los treinta la competencia de los laboratorios extranjeros.

Estos fueron de origen alemán en su comienzo, I.G. Farben (Bayer), Schering alemana, Behringwerke (Boehringer) y Knoll. Antes de la guerra pero en fecha posterior a las casas alemanas, vinieron empresas americanas tales como Sydney Ross, Abbott y Parke Davis. La producción local de medicamentos era sin embargo muy pequeña, si se comparaba con los productos que se importaban. La globalización de la economía ha vuelto a implantar esta modalidad, ya que las megaplantas se ubican en sitios estratégicos, no sólo desde el punto de vista geográfico sino especialmente del tributario.

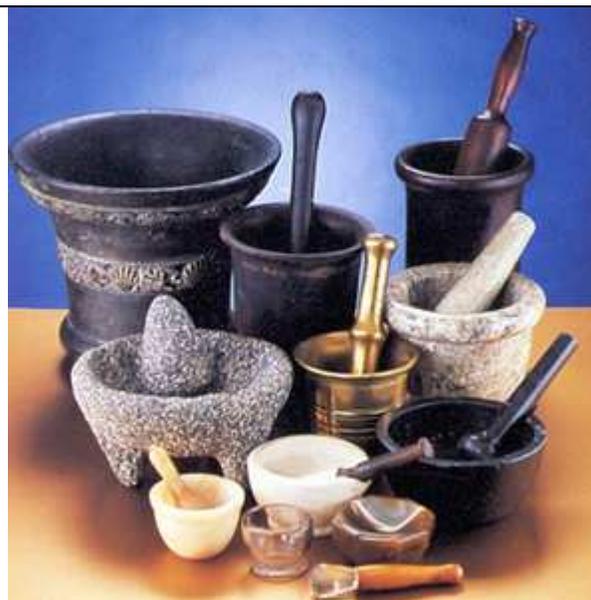


Fig. 54-1. Morteros y otros instrumentos usados en las farmacias centenaristas.

<http://www.pharmacy.wisc.edu/aihp/>

Cuenta Ponce cómo en 1940 el médico antioqueño César Uribe Piedrahita monta –anexo a su laboratorio clínico – la planta de la empresa farmacéutica CUP. Lo interesante es que –al ser un científico su fundador- este laboratorio tiene investigación local, para lo cual trae al farmacólogo suizo Kalman Mesey, de grata recordación entre nosotros sus alumnos de farmacología en la Universidad Javeriana de Bogotá. Mesey investiga localmente, y CUP lanza la digitalina y la nerifolina. CUP continuó la obtención de materias primas a partir de recursos naturales autóctonos hasta principios de los setenta, cuando se liquidó la empresa. Recuerdo haber presentado mi examen preparatorio de farmacología –previo al grado- en

las instalaciones de dicho laboratorio nacional. Me fue bien hasta que Jorge Sarmiento, profesor de la materia y asistente de Mesey me preguntó: ¿Qué es el “Ismelin?” No tenía ni idea, pero se trataba de la marca del antihipertensivo guanetidina, que lanzó Ciba con éxito inicial pero que fue retirado posteriormente, ya que los efectos colaterales de hipotensión postural severa lo hicieron no competitivo con el alfametildopa que pronto lanzaría Merck, Sharp & Dhome, donde Mesey fungía de Director Médico. Este viajaría en 1959 a Nueva York para ocupar un cargo muy importante en esa compañía, pero ya en el ámbito mundial.

La Segunda Guerra trae una crisis. Se vuelve muy difícil la importación de medicamentos y se confiscan los bienes de las empresas alemanas, siendo nombrado Enrique Núñez Olarte secuestre de estas propiedades. En 1943 se propicia el establecimiento de laboratorios farmacéuticos locales para no depender de las importaciones, y diez años más tarde ya se encuentran produciendo treinta firmas americanas y cuarenta más, entre nacionales y europeas. Tres años más tarde se funda la Asociación de Fabricantes de Drogas (Afidro), que tiene como primer Presidente Ejecutivo a Misael Pastrana Borrero.

La compañía Wyeth –con la que el autor estuvo vinculado cerca de veintinueve años- inició labores en Colombia en los cuarenta. Su fundador, primer gerente y visitador médico fue don José Fulladosa, caballero portorriqueño que también fue un experto en relaciones públicas. El laboratorio no tenía aún plantas locales pero tenía una oficina del centro de Bogotá, de donde don José tuvo que ser sacado en el baúl de su carro a raíz de la revuelta del 9 de abril. A dicha oficina acudían prostitutas a comprar Bencetazil –penicilina benzatinica- para el tratamiento de sus enfermedades venéreas.

En la década de los ochenta funcionan en Colombia ciento setenta y cuatro plantas farmacéuticas, y el 95% de los medicamentos se fabrican en el país. Las firmas extranjeras más representativas tienen sus fábricas locales, las que lentamente se fueron cerrando al final el siglo XX, por manes de la globalización. Curiosamente se fortalecen los laboratorios colombianos en virtud de los medicamentos genéricos, y estos establecen modernas plantas farmacéuticas que han permitido la fabricación de sus medicamentos, y también los de terceros.

VISIÓN HISTÓRICA DE LA FARMACIA (EN COLOMBIA)

El químico farmacéutico César Moreno presentó como tesis de grado un trabajo que lleva este título. En forma resumida, el autor informa que *la introducción al conocimiento oficial de la farmacia en Colombia se inicia en el año 1865, mediante cátedra regentada por el médico Nicolás Osorio, en la Facultad de Medicina de Bogotá. Esta cátedra sienta las bases para el conocimiento por primera vez de Codex Medicamentarius Gallicus (Codex Francés), como fuente de información para los futuros médicos. Treinta años más tarde se crea la cátedra de Farmacia y Materia Médica a cargo del doctor Andrés Bermúdez. Desde este mismo momento, el médico Bermúdez inicia la campaña para la fundación de una Escuela de Farmacia, convencido no sólo de la necesidad inaplazable de iniciar correctamente tales estudios, sino de la insuficiencia que para fines de salubridad y de ética, representaba el contar con esta única cátedra. Sólo hasta comienzos de 1927 se ven coronados sus esfuerzos, cuando por medio de la Ley 11 del mismo año "créase la Escuela de Farmacia como dependencia de la Facultad de Medicina de Bogotá". En esta sencilla*

forma queda ordenada la apertura de este Centro de estudios técnicos y científicos, al mismo tiempo que se encarga de su dirección al médico Andrés Bermúdez (1868-1934), para impulsar el funcionamiento del Instituto que hoy conocemos con el nombre de Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. La primera Escuela de Farmacia se ubicó en el edificio que entonces ocupaba la Facultad de Medicina en el Parque de los Mártires. Como programa de estudios se acuerda un pensum de dos años, al final del cual y previa aprobación del mismo, el estudiante debe presentar dos exámenes preparatorios y una tesis de grado para optar al título de "Farmacéutico". El plan de estudios comprende las siguientes materias. Primer año: Física, Química, Biología, Botánica y Zoología. Segundo año: Química Orgánica y Analítica, Toxicología, Legislación farmacéutica, Materia Médica y Práctica de Farmacia. Durante 1933, al finalizar el primer cuatrienio de labores académicas se puede demostrar que el tiempo de estudios es insuficiente para adquirir los conocimientos completos de la profesión y es por ello que se solicita y obtiene una ampliación en un año del plan de estudios. En 1934 se reunió en Bogotá una Convención de Rectores de Facultades Nacionales y Departamentales, con el fin de unificar los programas de estudios de las distintas facultades y al verificar el reajuste de los de Farmacia, se crean además las especializaciones de Farmacéutico-Químico, Farmacéutico-Biólogo y doctor en Farmacología y Farmacia. En este mismo año en Consejo Directivo de la Facultad de medicina, como reconocimiento y estímulo a la seriedad de los estudio de Farmacia, dicta el Acuerdo No. 10 por medio del cual se dota de reglamento propio a su escuela Anexa. Para 1935 ya existe el convencimiento de la necesidad e importancia de los estudios farmacéuticos. Es así como el mismo congreso de la República al aprobar un auxilio para la Escuela de Farmacia, le rinde además el homenaje de denominarla Facultad de Farmacología y Farmacia, por medio de la Ley 44 de 1935. Dispone también esta Ley, que a partir de su vigencia, "solamente la Facultad de Farmacología y Farmacia o las Facultades Oficiales establecidas o que se establezcan, podrán expedir títulos de idoneidad para ejercer la profesión de farmacéutico en el territorio nacional. En 1937, la entonces llamada Facultad de Farmacología y Farmacia, organiza como una de sus dependencias, un Departamento de Química destinado a dar enseñanza en estas disciplinas a todos los estudiantes de la Universidad que la requieran (Medicina, Veterinaria, Odontología, Ingeniería). Este Departamento permanece así, hasta el año 1939, fecha en la cual pasa a ser dependencia directa de la Universidad. Fue pues en la Facultad de Farmacia donde tiene su origen el actual Departamento de Química y donde se sientan las bases para la organización y desarrollo de los estudios químicos en la Universidad. Por decisión de los Consejos Directivo y Académico de la Universidad Nacional, en 1939 se establece que además de elevar a cuatro el número de años de estudio, la Escuela puede conferir el título de "Doctor en Farmacia" a aquellos farmacéuticos titulados que aprueben dos exámenes preparatorios y sustenten una tesis de grado. Entre las determinaciones tomadas por el Consejo Directivo de la Universidad en 1941, figura el Acuerdo que dispone elevar la Escuela a la categoría de Facultad mayor, con el nombre de Facultad de Farmacia y a su Director ascenderlo a la categoría de Decano. Entre 1942 y 1944 se reestructura el plan de estudios farmacéuticos en la Facultad. Como consecuencia de ello, se adiciona al pensum las asignaturas de comprobación e investigación denominadas Farmacodinamia Aplicada y Análisis de plantas medicinales nacionales. Teniendo en cuenta el carácter investigativo de esta última materia, el Consejo Académico de la Universidad Nacional determina que la investigación es una de las principales funciones de las distintas

dependencias universitarias y que por tal motivo se hace obligatoria la iniciación de actividades investigativas en todas ellas. Por medio del Acuerdo No. 140 de la Facultad, en 1948 se crea la condecoración denominada "Medalla Andrés Bermúdez" en honor del ilustre catedrático colombiano y que se otorga "por el Consejo Directivo de la Facultad, con Aprobación del Consejo Académico, a todas aquellas personas que por sus méritos o sus servicios se hagan acreedoras de ella, a juicio del Consejo de la misma". Por medio del Acuerdo No. 3 de la Facultad de Farmacia en 1959, se modifica el plan de estudios y se eleva a cinco años la duración del mismo. Igualmente se autoriza cambiar la denominación del título otorgado hasta entonces, por el de Químico Farmacéutico que se otorga en la actualidad. A partir de 1965 y en virtud del Acuerdo No. 59 del Consejo Superior, se inicia un proceso de integración física y académica y las antiguas Facultades de Farmacia, Física, Geología, Matemáticas y Estadística, Química, y los Institutos de Ciencias Naturales y el Observatorio Astronómico, pasan a ser los Departamentos e Institutos de la Facultad Nacional.

Actualmente, Colombia cuenta con escuelas de Química y Farmacia en las universidades Nacional (Bogotá), de Antioquia (Medellín), del Atlántico (Barranquilla) y de Cartagena, además de nueve programas adicionales para graduar tecnólogos de Regencia en Farmacia.

Al despuntar el tercer milenio, en Colombia se consiguen las marcas de las especialidades farmacéuticas biotecnológicas más modernas, pero importadas la mayoría de ellas. La FDA ha aprobado cien de estos productos, y en unos años se espera que el 20% del mercado farmacéutico corresponda a medicamentos biotecnológicos, de manufactura frecuentemente tan compleja que los genéricos de sus principios activos no deben ser llamados así, sino medicamentos biosimilares.

Los genéricos en Colombia iniciaron su producción y venta hace casi medio siglo con los laboratorios McKesson –que en los Estados Unidos se encargaba solamente de distribución de drogas, no de investigación y desarrollo de medicamentos o de producción de genéricos- gracias al interés e impulso que a este campo le dio el Ministro de Salud de la época, José Félix Patiño. MK continúa compitiendo con productos de alta calidad, aunque ahora pertenece a la firma colombiana Tecnoquímicas, propietaria de varias plantas modernas ubicadas en el país.

El derecho a los medicamentos esenciales es un logro de los programas de salud ya que la medicación a largo plazo y la polifarmacia usada en las enfermedades crónicas o en las catastróficas, requiere un sistema sanitario gerenciado para suministrarlos. Es obvio que para crecer, investigar, generar empleos y utilidades o pagar impuestos, la industria farmacéutica necesita lógica empresarial, estrategias de mercadeo y prácticas comerciales. Pero en su regulación hay que tener en cuenta criterios sociales, por que en caso contrario sería imposible para los gobiernos –o mejor dicho, para la gente- acceder de una manera factible y justa al derecho de la preservación y recuperación de la salud. Los medicamentos juegan un papel primordial en una estrategia sanitaria efectiva, pero las solas fuerzas del mercado no siempre son capaces de controlar las inequidades potenciales. Los medicamentos juegan un papel primordial en una estrategia sanitaria efectiva, más ahora

cuando hay tal cantidad y variedad de compuestos que han logrado una mejoría en la expectativa de vida. Un hecho complicado que enfatiza esta situación es el que ocurrió en Sudáfrica, en donde la epidemia del Sida amenaza con acabar con un elevado porcentaje de la población, por lo que era imposible que el gobierno con sus recursos pudiese pagar lo que los propietarios de las marcas pedían por sus productos. Después de una intensa puja que tuvo connotaciones mundiales, se obtuvo una rebaja en el coctel de antivirales para el Sida en un 90%. Treinta y nueve multinacionales farmacéuticas declinaron su aspiración de protección de patentes de sus productos de invención, hasta bajar significativamente los costos anuales. La decisión debió aliviar los sentimientos encontrados de muchos ejecutivos y accionistas. El triunfo humanitario de Sudáfrica en relación con el uso de genéricos para tratar el Sida dio lugar a un enfrentamiento de políticas entre la Organización Mundial de la Salud y la Organización Mundial del Comercio, empeñada en la protección mundial de patentes de veinte años de duración. La OMS lucha a favor de los genéricos, pues no puede considerarse igual un perfume o un computador que un producto farmacéutico. Esto es evidente cuando una enfermedad –en este caso la epidemia de Sida- que podría lograr la desaparición del 25% de los habitantes del continente negro, hacía antiética la protección de las patentes de los antivirales y el impedimento de importar genéricos de buena calidad pero a unos precios increíblemente más asequibles. El derecho legítimo de la industria farmacéutica multinacional para proteger las patentes de sus productos de investigación y desarrollo se ve empañado a veces por cierta falta de claridad en la fijación de los precios. No hay duda de que la Investigación y Desarrollo (Research and Development, R&D) de las nuevas drogas es extraordinariamente costoso, y de que siendo concebida la industria farmacéutica como un negocio que debe generar utilidades, la forma de retroalimentar dicha investigación y mantener el lucro (en lo que obviamente están interesados los inversionistas) sería: 1) Que se garantice esta recuperación de la inversión por medio de la protección de la propiedad intelectual. 2) Que se investigue en los campos en que el mercado es atractivo, es decir, en la curación y prevención de las enfermedades que afectan a los países industrializados. Esta lógica empresarial ha venido prevaleciendo, pues la mayoría de los esfuerzos investigativos de la industria farmacéutica han estado dirigidos hacia el desarrollo de productos cardiovasculares y neurológicos, y casi nada a buscarle solución a los grandes problemas de salud de los países en vía de desarrollo, afectados primordialmente por enfermedades tropicales. Aunque sería lógico que las multinacionales farmacéuticas tuvieran precios diferenciales para los países en vía de desarrollo, se esgrime para no hacerlo el argumento del potencial contrabando triangulado, es decir, la re-exportación ilegal de estos productos más baratos hacia Norteamérica y Europa. La inmodificación de los precios de transferencia ha llevado entonces a los ejecutivos locales a usar una serie de estrategias como la de regalar una caja por cada dos que se compren u otros valores agregados para el paciente, del tipo servicios diagnósticos y educativos. En la economía de mercado, el dueño de la molécula original insiste en su marca y en las ventajas farmacológicas relativas, mientras que el que ha registrado la droga genérica habla de la calidad y del precio ventajoso; pero estos últimos se parecen a los primeros cuando ofrecen genéricos de marca. La extrema competencia lleva en ocasiones a tentar al proveedor de la salud o al droguista con ofrecimientos que sobrepasan los linderos de la ética. Pero con el avance de la atención gerenciada, la presión se traslada del prescriptor al jefe de compras.

Una respuesta a los altos costos ha sido entonces la producción de medicamentos genéricos de buena calidad, cuyo éxito se debe a mecanismos de mercado. Están legalmente

autorizados en las grandes economías cuando vencen las patentes y pueden introducirse cuando cumplen con las condiciones de bioequivalencia. De hecho el 40% de los medicamentos utilizados en los Estados Unidos son genéricos. Muchas empresas de investigación tienen sus propias compañías de genéricos, que por lo demás se manejan con los mismos criterios de cualquier empresa, pero debido a que el costo de los productos es más bajo, estos son más competitivos, haciéndose tremendamente atractivos tanto para los programas de salud como para el consumidor final. Pero en algunos países de nuestra región es frecuente que salga primero la copia que el original, y que su participación en el mercado sea tal que el investigador del producto no pueda ni siquiera lanzarlo, lo cual también resulta injusto.

La crítica frecuente de que los genéricos no tienen la misma calidad que los productos de marca es algo que se ha rebatido por la exclusiva aprobación de funcionamiento en las plantas de producción que cumplan con las buenas prácticas de manufactura (BPM o GMP). Las materias primas provenientes de países como la India, Taiwán o Brasil vienen presentando buenos estándares de calidad, y quedaría sólo sobre el tapete la controversia de si la biodisponibilidad es la misma, pues estas nuevas fórmulas generalmente se apoyan en los estudios de bioequivalencia presentados por los propietarios de las marcas. La confidencialidad, es decir, la manutención del secreto industrial de información suministrada a los entes reguladores en los procesos de registro sanitario, es algo que también se discute actualmente.

Siempre podrán reservarse los gobiernos el derecho de eliminar, transitoria o definitivamente la patente, cuando la situación de emergencia así lo exija. Los negociadores de los estados deben tener esto en cuenta, porque aunque la propiedad intelectual es un derecho, sería relativo y no absoluto. En el derecho fundamental de la salud, la vida de los seres humanos es una consideración que está por encima de cualquier otra.

POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL

El 19 de diciembre de 2003 el Ministerio de la Protección Social de **Colombia** -con la cooperación técnica de la Organización Panamericana de la Salud- publicó el documento "Política Farmacéutica Nacional" y por medio del Decreto 2085 de 2002 se introdujo la protección de datos no divulgados, relacionado con la protección de patentes. El propósito de la Política Farmacéutica Nacional es optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos en el marco del Sistema de Seguridad Social en Salud y contiene estrategias en este sentido. Dicha política cuenta –o espera hacerlo- con una reglamentación aprobada del servicio farmacéutico que incluya el modelo de gestión, con un programa de capacitación y profesionalización del recurso humano atendiendo al grado de complejidad, con la implementación de un programa para hacer cumplir la exigencia de la fórmula para la venta de medicamentos, especialmente de antibióticos, e imponer las sanciones correspondientes; para valorar el impacto de la norma y de los procesos de capacitación y de los mecanismos de exigencia y sanción. Se propone difundir el concepto de medicamento esencial y el uso del nombre genérico como un instrumento de racionalidad terapéutica. Se espera que un alto porcentaje de las facultades de medicina y odontología reciba un programa de divulgación. Se espera incorporar nuevas modalidades de enseñanza de farmacología y terapéutica en

las ciencias de la salud, incluyendo herramientas como la medicina basada en la evidencia y la investigación en servicio. Definir mecanismos de vigilancia y control de la publicidad y promoción dirigida a médicos y profesionales de la salud y aplicar las sanciones correspondientes. Establecer líneas de investigación en farmacoepidemiología y fármaco-economía, como mecanismos de promoción del uso adecuado de los medicamentos. Contar con protocolos de estudios de utilización de medicamentos para las patologías y medicamentos de mayor relevancia. Diseñar programas de promoción del uso adecuado orientados a los consumidores con énfasis en la lectura y comprensión de la información de la etiqueta y ajustar la reglamentación. Ejercer controles a todas las modalidades de promoción y publicidad de medicamentos de venta libre. Profundizar la investigación y adecuar la legislación nacional a los avances conseguidos en medicamentos tradicionales, productos naturales y terapias alternativas. Desarrollar mecanismos de actualización del listado básico de medicamentos que consulte la realidad epidemiológica del país mediante metodologías de evaluación científica. Fortalecer mecanismos de vigilancia y de control social para asegurar el cumplimiento de los compromisos contractuales inherentes al Sistema de Seguridad Social en las prestaciones farmacéuticas. Diseñar y aplicar incentivos para los laboratorios de capital nacional o extranjero que tengan producción local, fabriquen medicamentos huérfanos, de interés en salud pública o preparaciones magistrales de productos no comercializados. Establecer los criterios para la exigencia de estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, cuando corresponda e incorporarlos a los requisitos de registro sanitario. Reducir el riesgo de adulteraciones y falsificaciones, fortaleciendo el régimen sancionatorio y estableciendo alianzas con las autoridades judiciales y policiales y la industria (Un 10% de los medicamentos ofrecidos en farmacias han sido adulterados o se venden con fecha vencida). Desarrollar la capacidad técnica para investigación, producción, inspección, vigilancia y control de productos biológicos, biotecnológicos, homeopáticos, naturales y otros.

La Federación Médica Colombiana ha publicado recientemente el Catálogo Farmacéutico Nacional, base de datos con más de catorce mil productos y/o formas farmacéuticas con precios promedio a canales de distribución y recientes precios sugeridos al público, según la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos, ordenados por principio activo para comparativo de los precios. De acuerdo al Ministerio de la Protección Social, la distribución de medicamentos en Colombia muestra una gran dispersión de canales, márgenes y precios finales al consumidor. Una comparación extrema entre los descuentos obtenidos por la Empresa Promotora de Salud del Instituto de Seguros Sociales, en uno de los productos adquiridos, el descuento conseguido fue del 92%, es decir se pagó el 8% de su precio de venta al público; a veces el precio al consumidor puede llegar a 12.5 veces en condiciones “normales”. La política de precios depende del Ministerio de Comercio, de acuerdo a ciertas fórmulas. En general los medicamento producidos por multinacionales farmacéuticas es fijado por diferentes criterios –que incluyen los derechos de patente- y que no es diferencial para países desarrollados o en vía de desarrollo. El medicamento genérico tiene precios más competitivos, en buena parte debido a la ausencia de costos de investigación. El mercado colombiano de medicamentos representó para el año 2002 una cifra cercana a mil quinientos millones de dólares, que corresponden al 36% del total del gasto en salud para el mismo año, estimado en 10.4 billones de pesos. Este consumo corresponde a un total de mil millones de dólares para el mercado privado, y unos quinientos millones adicionales correspondientes al mercado institucional. De esta cifra, los

medicamentos de marca –incluyendo a los genéricos de marca- han ido perdiendo terreno. En cuanto al mercado institucional, es frecuente que se tenga en cuenta el factor precio como criterio primordial, si el proveedor suministra un medicamento que cumpla con ciertos requisitos mínimos. En el campo de los medicamentos biotecnológicos, últimamente se han visto en circulación productos elaborados en la China, que por la sofisticación en la manufactura del producto original, hace que la copia –en el mejor de los casos- sólo pueda ser considerada un medicamento biosimilar.

George W. Merck, quien fuera presidente de la compañía que lleva su nombre y descendiente del fundador, dijo alguna vez: “Nunca olvidaremos que los medicamentos son para la gente y no para hacer utilidades. Estas vendrán por añadidura; mientras recordemos esto, nunca desaparecerán”. Algo análogo pero más romántico, se menciona en un diálogo de la película “El cartero”. El humilde servidor que lleva el correo le contesta lo siguiente al poeta Pablo Neruda, cuando este le reclama porque el cartero se ha apropiado de sus versos para enamorar a una muchacha del pueblo: “Los versos no son de quien los escribe, son de quien los necesita”.

La fitoterapia es el tratamiento de síntomas y enfermedades por medio de plantas medicinales. Por extensión podríamos decir que está relacionada con los remedios caseros, la aromaterapia (para baños con esencias), las esencias florales, y la misma medicina florclórica o las medicinas utilizadas por culturas indígenas. Su uso está basado en la tradición, más que en cifras o en estudios clínicos.

El interés de la humanidad en la medicina herbal se basa en su antigüedad y en que por razones de pobreza, cerca del 80% de los seres humanos sólo tiene acceso a este tipo de productos, pues son generalmente más económicos; la fe sobre su efectividad que muchas culturas tienen en los tratamientos naturistas está aunada a la creencia errónea de que no tienen efectos colaterales o toxicidad (las hay por ejemplo muy tóxicas para el hígado). Por otro lado el control de calidad de algunos de estos remedios no es necesariamente el mejor. Pero ciertamente muchos de los productos farmacéuticos modernos ya normatizados y reconocidamente eficaces provienen en sus orígenes de esas plantas medicinales en las que los antiguos depositaban su confianza.

La Organización Mundial de la Salud ha anunciado una estrategia para regular las medicinas tradicionales, tanto medicamentosas como terapias del tipo acupuntura, hipnosis, yoga y otras, para hacerlas efectivas pero abordables para la población general. Aunque la humanidad se divide entre los abiertamente escépticos y en los abrumadoramente entusiastas, hay que buscar el justo medio; cuando estas medicinas naturales se usan tal como debe ser, son efectivas, pero sin desconocer que tienen interacciones medicamentosas. En Francia han sido por ejemplo usadas por un 75% de los nacionales, mientras que en Estados Unidos, por un 42%. En países asiáticos como la China, Vietnam y las dos Coreas, están debidamente incluidas en los tratamientos usuales que practican los médicos.

Son variados los métodos para la preparación de las hierbas. En primer lugar está la *decocción*, considerado la mejor forma para extraer los elementos sanadores de la parte ruda de la planta, llámese raíz, tallo u hoja gruesa. Se coloca una onza de hierba seca en medio litro de agua hirviendo por treinta minutos, y luego a fuego lento por una hora. Se debe colar mientras todavía esté caliente. Los *electuarios* se logran al mezclar los polvos con jarabe, miel, azúcar moreno, glicerina, para darles mejor sabor. Los *extractos* son sustancias sólidas que resultan de la evaporación de la solución de los principios vegetales. Los *fomentos* son fuertes téis herbales que empapan un paño limpio y luego se aplican a la parte afectada. Las *infusiones*, bien sean en agua hirviendo o en agua fría, son el resultado de humedecer las hierbas en agua; una de las infusiones más conocidas es la del té, que puede ser además saborizado con distintas esencias. Los *aceites aromáticos*, por ejemplo capturados de la evaporación de los *pétalos de las flores*, pueden combinarse con alcohol rectificado. Los *jarabes* se forman cuando se incorpora azúcar a las infusiones, decocciones, jugos, licores fermentados, o soluciones de agua. Las *tinturas* son soluciones

de sustancias medicinales en alcohol puro o diluido. Los *ungüentos* finalmente, son una sustancia grasosa o aceitosa en la que la esencia de una planta curativa se ha disuelto, y tiene efecto calmante o cicatrizante.

Tabla 55.1 Recursos tradicionales empíricos aprobados por el Invima en Colombia

Historia de los Medicamentos

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	DROGA	USO	ADVERTENCIAS Contraindicaciones
Aceite del Germen del Trigo	Triticum aestivum	Semillas	Tratamiento de la constipación	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Achiote	Bixa orellana	Semilla	Antiinflamatorio	Uso externo
Agar - Agar	Gelidium cartilagineum	Planta entera	Tratamiento de la constipación	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Ajenjo	Artemisa absinthium	Flores y hojas	Estimulante del apetito	Epilepsia y embarazo. Evitar su uso prolongado
Ají	Capsicum spp	Semillas	Rubefaciente	Uso externo
Ajo	Allium sativum	Bulbo	Hipotensor	Puede producir cefaleas, gastritis y diarrea por sobredosis
Albahaca	Ocimum vulgare	Hojas	Antiflatulento	
Alcachofa	Cynara scolymus	Hojas	Colerético Colagogo	Lactancia
Alga rodoficea	Gracilaria cervicornis	Alga entera	Fuente de yodo Laxante	Hipertensión arterial e hipertiroidismo, se debe valorar el contenido de yodo. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Anís	Pimpinella anisum	Semillas	Antiflatulento	Evitar su uso prolongado
Apio	Apium graveolens	Semilla	Antiinflamatorio	Contraindicado en embarazo
Avena	Avena sativa	Sumidad floral, hojas y semillas	Aporte de fibra para favorecer la digestión	
Azucena	Lilium candidum l.	Flores	Desmanchador de la piel	Uso externo

Historia de los Medicamentos

Belladona (Tintura Oficial)	Atropa belladonna	Hojas	antiespasmódico y anticolinérgico	Glaucoma, obstrucción intestinal, hipertrofia prostática y cardiopatías
Boldo	Peamus boldus	Hojas	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Borraja	Borago officinalis	Flores y hojas	Expectorante	
Botón negro	Hytis capitata	Toda la planta	Coadyuvante en inflamaciones cutáneas.	Hipersensibilidad, embarazo.
Café	Coffea arabiga	Fruto	Estimulante, vasodilatador	Cardiopatía y úlcera péptica.
Caléndula(Via local)	Calendula officinales	Flores	Antiinflamatorio, cicatrizante	Puede producir irritación e hipersensibilidad Uso externo
Canela	Cinamomum zeylanicum	Corteza	Antiespasmódico, antiflatulento	Hipersensibilidad
Cardamomo	Elytraria cardamomum	Semillas	Halitosis, antiflatulento, Estimulante del apetito	
Cardo mariano	Silybu marianum	Frutos	Coadyuvante en cuadros de hepatotoxicidad	Coolestasis e hipersensibilidad
Carragaen	Chondrus crispus	Planta entera	Tratamiento de constipación	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Cáscara sagrada	Rhamnus purshiana	Corteza	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Castaño de Indias	Aesculus hippocastanum	Semilla	Antiinflamatorio	Uso externo
Cidrón	Lippia citriodora	Hojas	Antiflatulento, sedante	

Historia de los Medicamentos

Col	Brassica oleraceae	Hojas	Antiflatulento	
Crema de yerbamora	Solanum nigrum	Extracto de hojas y frutos	Coadyuvante en el tratamiento de las inflamaciones cutáneas	Uso externo
Diente de león	Taraxacum officinale	Hojas, raíz	Diurético	Embarazo, lactancia, pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico
Eneldo	Anethum graveolens	Semilla	Antiflatulento	Puede producir fotosensibilización
Eucalipto	Eucaliptus globulus	Hojas	Expectorante	Embarazo y lactancia.
Extracto Caléndula(vía oral)	Calendula officinales	Flores	Antiinflamatorio	Embarazo y lactancia
Extracto de Guaba	Phytolaca bogotensis		Antiinflamatorio local	Uso externo
Extracto de hojas de Sauco	Sambucus nigra	Hojas	Laxante Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento.	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Extracto de Perejil	Petroselinum crispum	Raíz	Antiespasmódico Antiflatulento	Contraindicado en embarazo
Extracto de pulpa del fruto fresco del Totumo	Crescentia cujete	Fruto	Como coadyuvante en el manejo de trastornos respiratorios leves	Irritante gástrico, enfermedad ácido - péptica.
Extracto Fluido Ruibarbo	Rheum officinalis	Hojas	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos. del tracto digestivo.
Extracto seco de Camomilla	Matricaria chamomilla	Flores	Antiinflamatorio Antiespasmódico	
Genciana	Gentiana lutea	Raíz	Estimulante del apetito	Contraindicada en embarazo o hipertensión
Ginseng	Panax ginseng	Raíz (Extracto	Estimulante	Embarazo, lactancia, hipertensos y

Historia de los Medicamentos

		estandarizado)		ansiedad
Gualanday	Jacaranda mimosifolia	Hojas	Antiséptico	Uso externo
Gualanday	Jacaranda caucana	Hojas	Antiséptico Cicatrizante	Uso externo
Hamamelis	Hammamelis virginiana	Hojas	Astringente cosmético	Uso externo
Hiedra Desecada	Hedera helix L	Hojas	Expectorante	Intolerancia a la fructosa.
Higuerilla	Risinus comunis	Semilla	Emoliente	Uso externo
Hinojo	Faeniculum vulgare	Raíz y frutos	Antiflatulento	Fotosensibilizante, embarazo
Hisopo	Hissopus officinalis	Hojas y flores	Expectorante	
Ispagulla	Plantago ovata	Semillas	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Jarabe de Passiflora	Passiflora mollissima	Hojas	Sedante hipnótico	Contraindicado en niños, embarazo y lactancia. Venta con formula médica.
Jengibre	Zingiber officinale	Rizoma	Expectorante, antiflatulento y antiemético	Embarazo y lactancia
Lechuga	Lactuca sativa	Hojas de planta florecida	hipnótico	Evitar su uso prolongado
Levadura de cerveza	Sacharomyces cerviciae	Polvo	Antiflatulento Carminativo	
Limoncillo	Cymbopogom citratus	Hojas	Antiflatulento	
Lino o Linaza	Linum usitatissimun	Semillas	Antidiarreico Antiespasmódico	Ileoparalítico
Liquen de Islandia	Cetraria islandica	Planta entera	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos.del

Historia de los Medicamentos

				tracto digestivo.
Llantén	Plantago major L.	Hojas	Cicatrizante	Uso externo
Lúpulo	Humulus lupulus	Pistilos secos	Sedante	Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol
Malva	Malva sylvestris	Flores y hojas	Expectorante	
Manzanilla	Matricaria chamomilla	Flores	Antiinflamatorio, antiespasmódico	
Marrubio blanco	Marrubium vulgare	Hojas y flores	Expectorante	problemas cardíacos o renales
Mejorana	Origanum majorana	Hojas y flores	Antiespasmódico	Ileoparalítico, puede producir broncoespasmo
Menta	Mentha piperita var. citrata	Hojas	Antiespasmódico antiflatulento	Libre de tujona. cetona terpénica aromática que se encuentra en muchos aceites esenciales. Puede producir convulsiones.
Milenrama	Achillea millefolium	Flores	Antiespasmódico, antiinflamatorio	Fotosensibilización, embarazo
Nogal blanco	Juglans cinerea	Hojas	Antidiarreico	Enfermedad hepática
Orégano	Origanum vulgare	Hojas y flores	Antiinflamatorio	Embarazo y lactancia
Ortiga mayor	Urtica dioica	Hojas	Rubefaciente. Diurética	Embarazo, lactancia y desequilibrio hidroelectrolítico.
Ortiga menor	Urtica urens	Hojas	Rubefaciente. Diurética	Embarazo y lactancia y desequilibrio hidroelectrolítico
Pam pajarito	Sedum acre	Hojas	Cicatrizante	Uso externo
Papaya	Carica papaya	Pulpa	Aporte de fibra para favorecer la digestión.	

Historia de los Medicamentos

Passiflora elixir	Passiflora mollissima en elixires al 2 y 5%	Hojas	sedante-hipnótico	Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol
Pensamiento	Viola tricolor	Hojas, flores	Antitusivo	Niños menores de 2 años. Asma
Perejil	Petroselinum crispum	Raíz	Antiespasmódico, antiflatulento	Contraindicado en embarazo
Polen		Polen	fuelle de vitaminas, aminoácidos y minerales	Insuficiencia renal
Polvo de Jengibre puro	Zingiber officinalis	Raiz	Aceptado como aditivo de alimentos	Sin indicación terapéutica.
Psyllium	Plantago psyllium	Mucilago y semillas	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos.del tracto digestivo
Romero	Rosmarinus officinalis	Hojas y flores	Antiespasmódico	Embarazo y lactancia
Sábila	Aloe vera	Jugo y mucilago Gel	Laxante Cicatrizante	Estados inflamatorios u obstructivos.del tracto digestivo. Uso externo
Salvia	Salvia officinalis	Hojas	Higiene bucal, antiflatulento	Niños menores de 2 años
Sauco	Sambucus mexicana	Flores y frutos	Expectorante	Embarazo
Sauco	Sambucus nigra	Hojas	Laxante y coadyuvante en el tratamiento de estreñimiento	Estados inflamatorios u obstructivos.del tracto digestivo.
Sen	Cassia Spp	Hojas	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos.del tracto digestivo.
Spirulina	Spirulina platensis máxima	Toda el alga	Fuentes de proteínas y vitaminas	Debe cumplir con el ensayo límite para metales pesados
Tomate	Solanum	Hojas	Coadyuvante	Uso externo

Historia de los Medicamentos

	lycopersicum		como antiséptico	
Toronjil	Melissa officinalis	Tallos y hojas	Sedante	Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol
Trigo	Triticum aestivum	Semillas enteras	Constipación	Contraindicado en pacientes con absorción intestinal deficiente
Trigo sarraceno	Fagopyrum sculentum	Flores	Fragilidad capilar	
Valeriana	Valeriana officinalis y scandens	Rizomas, raíz	Sedante	Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol
Verbena	Verbena officinalis	Parte aerea	Coadyuvante en dispepsia	Embarazo
Verbena	Verbena littoraliss	Tallos y hojas	Sedante	Embarazo. Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresorrequieran ánimo vigilante
Vid	Vitis vinifera	Hojas	Vasodilatador	
Violeta	Viola odorata	Hojas y flores	Antitusivo	Niños menores de 2 años. Asma
Yerbabuena	Mentha piperita	Tallos y hojas	Antiflatulento	Niños menores de 2 años. Lactancia
Zanahoria	Daucos carota	Raíz	Fuente de vitamina A	

Historia de los Medicamentos

Queremos mencionar algunas de las medicinas herbales (algunas originarias de la China) que actualmente gozan de popularidad y que tienen acciones farmacológicas: la *Serenoa repens* (que junto con el beta-sitosterol) se usa en el tratamiento de la hipertrofia benigna de la próstata, por su acción alfa-bloqueadora; el *Ginkgo biloba* que ya hemos mencionado, en la prevención de los síntomas de senilidad, aunque varios cuestionan este efecto; el *Hipericum perforatum* o raíz de San Juan, efectivo contra la depresión si se usa en la dosis recomendada y por suficiente tiempo; derivados de la soya como la *genisteína* o la *ipriflavona*, que se utilizan en el manejo de los síntomas de la menopausia, y la segunda –si se usa en las dosis correcta- en la prevención de la osteoporosis (aunque en realidad estos son compuestos activos, verdaderos medicamentos, más que plantas en sí). La raíz de la *Valeriana* y la *Passiflora*, sedantes suaves aunque algunos consideran de efecto placebo, particularmente en dosis bajas. El Sen o *Senna*, laxante, etc. En las tablas 55.1 y 55.2 se incluye el listado de productos naturales tradicionales empíricos aprobado en Colombia por el Invima.

Tabla 55.2 Asociaciones aprobadas por el Invima en Colombia.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	DROGA	USO	ADVERTENCIAS
Alcachofa más Boldo	Cynara scolymus Peumus boldus	Hojas Hojas	colerético y colagogo	Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.
Hammamelis más Caléndula más Llantén	Hammamelis virginiana Calendula officinalis Plantago mayor	Hojas Flores Hojas	Cicatrizante, antiinflamatorio.	Hipersensibilidad a los componentes Uso externo
Limoncillo mas Canela mas Yerbabuena	Cymbopogum citratum Cimamomun zeylanicum Mentha piperita	Hojas Corteza Hojas	Estimulante digestivo, dispepsia, distensión abdominal por gases, antiflatulento	Ver las advertencias para cada planta.
Llantén mas Caléndula	Plantago mayor Calendula officinalis	Hojas Flores	Cicatrizante antiinflamatorio	No administrar por vía oral, uso externo
Sen Ruibarbo Cascara	Cassia acutifolia Rheum officinale	Hojas Hojas Corteza	Laxante	Estados inflamatorios u obstructivos del

Historia de los Medicamentos

sagrada Ispagulla	Rhamnu purshiana Platago ovata	Semillas		tracto digestivo.
Valeriana más Toronjil más Lechuga	Valerian officinalis Melissa officinalis Lactura sativa	Raiz Hojas Hojas	Tranquilizante menor, Sedante	Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol

Existen unas ciento veintidós distintas sustancias químicas de origen vegetal que pueden ser catalogadas como fármacos importantes y que se encuentran en uso en uno a más países. Se obtienen principalmente de unas noventa y cinco especies de plantas, las cuales podrían adaptarse para su cultivo y utilización prácticamente en todos los países. Treinta y nueve son originadas alrededor de las zonas tropicales húmedas del mundo. Como lo hemos mencionado antes, los antiguos griegos y romanos (ni que decir en el oriente, en Egipto y en las culturas precolombinas) usaban plantas en la medicina, condimento de comidas, cosmética, esencias y tintes. Esto todavía es válido para los condimentos, las esencias e infusiones como el té, la tisana, etc. y parcialmente en medicina. Los tintes y productos cosméticos han sido reemplazados por colorantes sintéticos, al menos en occidente.

No son de mencionar acá los medicamentos alcaloides procedentes de plantas que han sido ya debidamente estandarizados y normatizados, y que hacen parte del armamentario terapéutico moderno. El Colegio de Farmacia de la Universidad de Illinois y la Fundación para Investigación en Hierbas tienen cerca de ciento veinticinco mil estudios científicos sobre los constituyentes químicos y farmacología de las plantas.

En Colombia –al igual que en otros países de la región andina y en el subcontinente latinoamericano- existe una normatividad que regula esta actividad, tanto el cultivo de las plantas como su procesamiento, expendio y uso. Aunque el cultivo de las plantas o hierbas medicinales es una actividad agrícola, hay que diferenciarla del cultivo de alimentos como frutas, hortalizas, cereales, raíces, la caficultura o la floricultura, renglones de gran dinámica económica. En cuanto a la normatividad de la fitoterapia se observa una preocupación general –y una polémica- por el manejo de la biodiversidad. No es lo mismo patentar una técnica o un método de procesamiento que una planta en sí.

En el Decreto 337 de febrero 17 de 1998, en su artículo 12, se encuentra una clasificación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales. Dice así: Para efectos del Registro Sanitario los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, se clasifican en:

a) Las preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales se catalogan en *medicamentos* y por lo tanto, se someten en la reglamentación establecida para estos productos. En el caso de los alimentos con indicaciones terapéuticas, deben presentarse estudios de eficacia, para obtener el correspondiente registro sanitario;

b) Los alimentos con base en recursos naturales presentados en formas farmacéuticas aceptados por la Comisión Revisora del Invima, sin indicación terapéutica, se catalogan como *alimentos* y se someten a la reglamentación establecida para estos productos. En el caso de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), deberán cumplir con las normas establecidas para los productos farmacéuticos con base en recursos naturales;

c) Los productos farmacéuticos elaborados con base en recursos naturales utilizados como cosméticos, se catalogan como *cosméticos* y se someten a la reglamentación establecida para dichos productos, así como a las BPM establecidas para los productos farmacéuticos con base en recursos naturales.

Normatividad colombiana de los productos fitoterapéuticos:

A) DECRETOS

1) Decreto 3553 - Octubre 28 de 2004, por el cual se modifica el Decreto 2266 de 2004 y se dictan otras disposiciones.

2) Decreto 2266 - Julio 15 de 2004, por el cual se reglamentan los regímenes de registros sanitarios y de vigilancia y control sanitario y publicidad de los productos fitoterapéuticos.

3) Decreto 337 - Febrero 17 de 1998, por el cual se dictan disposiciones sobre recursos naturales utilizados en preparaciones farmacéuticas, y se amplía el plazo establecido en el artículo 1° del Decreto 341 de 1997.

4) Decreto 677 - Abril 26 de 1995, por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

B) RESOLUCIONES

1) Resolución 005107 - Diciembre 29 de 2005, por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Condiciones Sanitarias para los Laboratorios que elaboren Productos Fitoterapéuticos.

2) Resolución 004320 - Diciembre 10 de 2004, por la cual se reglamenta la publicidad de los medicamentos y productos fitoterapéuticos de venta sin prescripción facultativa o de venta libre.

3) Resolución 03131 - Agosto 6 de 1998. Se adopta el anexo técnico del manual de BPM de preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales.

En este libro hemos repetidamente mencionado la historia de la herbología, pues desde hace varios milenios se han usado hierbas para la magia y la medicina. Los sumerios estudiaron la alcaravea, el tomillo, el laurel y muchas otras plantas. El primer libro chino sobre hierbas (2800 a.C.), describe usos medicinales de trescientos sesenta y seis plantas. Los antiguos usaban también las plantas como amuletos que llevaban en saquitos de tela como collares, para repeler malos espíritus, alejar enfermedades o contra maldiciones de un vecino enfurecido. Homero escribe en su Odisea como el héroe se protege con la hierba moly de los conjuros de Circe, la hechicera. En la mitología de los griegos, Hécate y

Medea eran brujas que preparaban pociones a base de hierbas que daban dones a sus favoritos, o si no aseguraban una muerte terrible a sus enemigos. En el medioevo, hombres y mujeres "sabios", usaban hierbas para heridas y dolencias, o como solución para dificultades como tener el pozo seco o una intolerable suegra. Creencias populares que pasaban de generación en generación, originaban dichas recetas. En el siglo XV se creía que Dios puso una impronta en cada hierba para su uso medicinal, de tal manera que su utilidad terapéutica la encuentras con la observación detallada, lo que hoy llamaríamos farmacognosia. Recordemos a la mandrágora, la que tenía aspecto de mujer. Si una planta parece que tiene dientes, pues entonces cura el dolor de muelas; las hay con forma de corazón para las enfermedades cardíacas, las velludas para la alopecia o las de aspecto ocular, para la visión. Las de color rojo servían para las heridas, los pétalos púrpura del lirio servían de cataplasma para contusiones. Las neumopatías se trataban con hojas de pulmonaria (que tienen manchas que recuerdan un pulmón); hay una hoja de tres lóbulos que parece un hígado, la que se utilizaban en los "males del hígado". Recordemos que entre las personas de origen campesino, si uno vomita es porque está mal del hígado, o si le duele la cintura, es porque padece del riñón. Así el álamo temblón para el temblor, las flores en forma de mariposa para picadura de insectos, etc. La artemisia se recomendaba para mejorar la somnolencia que acosaba a los viajeros por el cansancio. El perejil para la fertilidad, la milenrama para el amor (¿a cuántas plantas no se le atribuyen poderes afrodisíacos?). Como los herbólogos creían –y aun todavía sostienen- que las propiedades medicinales se debían a la influencia de los movimientos celestes, el momento de la recolección es importante pues la astrología determina las cualidades curativas. Así pues, los modernos medicamentos de síntesis son superiores pues han sido exhaustivamente estudiados. Las hierbas pertenecen a la medicina folclórica y a todas estas tradiciones; aunque son útiles, su uso es más debido a creencias tradicionales y a su consumo milenario, muchas veces lejos de cifras y de estudios farmacológicos.

Aunque la medicina herbal y los fitoterapéuticos son en general de venta libre, no son los únicos. Numerosas marcas de analgésicos, medicamentos para la gripe y la tos, antiácidos y antiagástricos, cremas y ungüentos, vitaminas y minerales, ácidos grasos, glucosamina, productos a base de soya, etc. también se permiten para su venta libre, en dosificaciones especialmente reguladas. Recientemente los laboratorios han retirado una serie de productos para la tos y la gripe para su uso en niños y jóvenes, por su eventual toxicidad y abuso por parte de los padres.

Los antidiarreicos han pasado de moda –al menos los hechos a base de caolín, pectina y atapulgita- ya que no corrigen en realidad el proceso sino que disminuyen el número de deposiciones, y en su lugar se acostumbra hidratar al paciente por vía oral, o si no es tolerada, por vía parenteral hasta que pase la diarrea en su evolución natural. Igual ha estado pasando con antitusígenos y expectorantes, que ya se utilizan menos pues hay mayor efectividad si se utilizan los broncodilatadores y la buena hidratación del paciente. La N-metilcisteína en sobres o por medio de inhalación parece ser un buen fluidificante de secreciones bronquiales.

ANEXO 1

NORMATIVIDAD FARMACÉUTICA, DE ALIMENTOS Y COSMÉTICOS
LATINOAMERICANA POR PAÍS

EN ORDEN CRONOLÓGICO Y SITIO DE REFERENCIA EN INTERNET

ARGENTINA

Ley No. 16.463 de 1964 publicada el 8 de agosto de 1964: Ley técnica de medicamentos.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/20414.htm>

Decreto No. 9.763 del 2 de diciembre de 1964. Reglamenta la Ley No. 16.463.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/texactdto9763-1964.htm>

Resolución Ministerial (Ex Ministerio de Salud y Acción Social).No. 1622/84.Decreto No. 2.284 del 21 de octubre de 1991. Consagra la des-regulación económica. Se refiere a aspectos de la des-regulación comercial de los medicamentos (artículos 12 a 16).

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/7539.htm>

Decreto No. 150 de 1992, publicado el 23 de enero de 1992 y modificado por los Decretos No. 1.890 de 1992 y No. 177 de 1993: Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio de medicamentos.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/8196.htm>

Decreto No.1.890 del 15 de octubre de 1992, publicado el 20 de octubre de 1992. Modifica el Decreto No. 150/92 que reglamenta el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos, especialidades medicinales y farmacéuticas.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/10390.htm>

Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) No. 3.555/96 del 1 de agosto de 1996: Requisitos a cumplir por las empresas que soliciten ser reconocidas como representantes en el país de firmas titulares de registros de productos farmacéuticos fabricados en otro Estado Parte del MERCOSUR. Incorpora a la legislación nacional la normativa aprobada por la Resolución GMC/RES del MERCOSUR No. 54/96 sobre vigencia, modificación, renovación y cancelación del registro de productos farmacéuticos.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/78128.htm>

Decreto No. 1.299 de 26 de noviembre de 1997. Regula las etapas críticas que conforman la cadena de comercialización de los medicamentos.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/47637.htm>

Disposición ANMAT No. 7331/98 del 9 de diciembre de 1998. Derogada. Disposición ANMAT No.3.186/99 del 25 de junio de 1999. Adopta las pautas éticas a las que deberán adecuarse los mensajes publicitarios cuyo objeto sea promocionar especialidades medicinales de venta libre, productos odontológicos, cosméticos y otros que la autoridad de aplicación determine expresamente. Deroga la Disposición ANMAT No. 7331/98 del 9 de diciembre de 1998.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/58406.htm>

Disposición ANMAT No. 4.039/01 del 26 de junio de 2001. Establece los requisitos para la aprobación de la solicitud de publicidad de todos los productos comprendidos en la

Historia de los Medicamentos

Disposición No. 3186/99 y en la Resolución Ministerial No.1.622/84.Disposición ANMAT No. 3.554/2002 del 1 de agosto de 2002: Requisitos de registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un Estado Parte del MERCOSUR. Incorpora la Resolución No. 23/95 del Grupo MERCOSUR: Requisitos para el registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un Estado Parte productor, similares a productos registrados en el Estado receptor.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/78127.htm>

Disposición ANMAT No. 2.843/02 del 18 de junio de 2002. Modifica las disposiciones No. 7.625/97 y 3.186/99, en relación con los lineamientos generales sobre la información que deben contener las especialidades medicinales de venta libre.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/75486.htm>

Ley No. 25.649 del 28 de agosto de 2002. Publicada el 18 de septiembre de 2002: Especialidades medicinales.

<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/77881.htm>

BOLIVIA

Decreto Supremo No. 02020 (6) del 29 de abril de 1950. Tiene como fin controlar, mediante el uso de formularios, la venta realizada por importadores mayoristas, farmacias y recetas de antibióticos en general, estupefacientes y sus especialidades farmacéuticas formuladas por los profesionales en medicina.

http://www.unodc.org/unodc/es/legal_library/bo/legal_library_1966-01-28_1965-2.html

Decreto No. 4.787-2 del 4 de diciembre de 1957. (Anales, Legislación Boliviana, Vol.35, pág. 46, 1957): Normas para el control del uso, producción y venta de antibióticos.

Autoriza la importación, fabricación y elaboración de antibióticos con las restricciones sanitarias que establece. Resolución No. 0139/94 del Ministerio de Salud y Previsión Social del 1 de marzo de 1994: Normas para la promoción de medicamentos.

http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/Nor_eti.htm

Ley No.1.737 del 17 de diciembre de 1996. Publicada el 17 de diciembre de 1996:Ley del medicamento.

<http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/Ley1737.htm>

Decreto Supremo No. 25.235 del 30 de noviembre de 1998. Reglamenta la Ley No. 1.737: Ley del medicamento.

<http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/DECRETO.htm>

Guías de inspección de buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos (sin fecha).

http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/Guia_bpm.htm

Reglamento de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (sin fecha).

http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/Reg_fcv.htm

Manual para el registro sanitario de medicamentos (sin fecha).

http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/UNIMED/Man_reg.htm

BRAZIL

Ley No.5.991 del 17 de diciembre de 1973. Dispone sobre el control sanitario del comercio de drogas, medicamentos, insumos farmacéuticos y productos relacionados.

http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/5991_73.htm

Decreto No.74.170 del 10 de junio de 1974. Dispone sobre el control sanitario del comercio de drogas, medicamentos, insumos farmacéuticos y productos similares.

<http://www.crfto.org.br/legisla/dec74170.htm>

Ley No. 6.360 del 23 de septiembre de 1976, publicada el 14 de septiembre de 1976 y modificada por las Leyes No. 6.480/77 y 9.787 del 10 de febrero de 1999. Contiene las normas de vigilancia sanitaria aplicables a medicamentos, drogas e insumos farmacéuticos, cosméticos y otros productos. Decreto No.79.094 de 1977, modificado por el Decreto No.3.961 del 10 de octubre de 2001. Reglamenta la Ley No. 6.360.

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/decretos/79094.htm>

Portaria No. 1 de la División Médica (DIMED) del Ministerio de Salud, del 10 de febrero de 1982. Prohíbe la producción y fabricación de asociaciones que contienen antibióticos y antineoplásicos con otras sustancias, excluidas las asociaciones de sulfas con trimetoprina y de rifampicina con isoniazida.

<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=752>

Portaria No.196 del 24 de junio de 1983 del Ministerio de Salud, publicada el 28 de junio de 1983: Instrucciones para el control y prevención de las infecciones hospitalarias. Dicha norma hace referencia al uso de antibióticos en los hospitales.

<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1085>

Portaria No. 2 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) del 24 de enero de 1995. Enumera los medicamentos que pueden venderse sin prescripción médica.

http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2_95.htm

Decreto No. 2.181 del 20 de marzo de 1997. Reglamenta el Código de defensa del consumidor, Ley No. 8.078 de 1990.

http://www.presidencia.gov.br/ccivil_03/decreto/D2181.htm

Portaria No. 165 de ANVISA del 28 de abril de 1997. Prohíbe la producción, comercialización y venta de combinaciones de antibióticos que no tengan justificación científica.

<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=788>

Portaria No. 802 del 8 de octubre de 1998. Instituye el Sistema de Control y Fiscalización en toda la cadena de productos farmacéuticos.

http://acd.ufrj.br/consumo/legislacao/n_p802_98.htm

Ley No.9.782 del 26 de enero de 1999. Define el Sistema de Vigilancia Sanitaria, crea la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y en su artículo 21 indica que los medicamentos de manufactura nacional, similares a otros ya registrados y fabricados en un país parte de MERCOSUR, se consideran registrados en Brasil después de cumplirse un plazo de 129 días.

http://www.mct.gov.br/legis/leis/9782_99.htm

Portaria No. 25 del 9 de diciembre de 1999. Aprueba el Reglamento técnico sobre el régimen de inspecciones para establecimientos productores de medicamentos instalados fuera de países miembros del MERCOSUR. o. 92 del 23 de octubre de 2000. Dispone que puede usarse la denominación genérica para los productos obtenidos por biotecnología, con excepción de los antibióticos y los anti-fúngicos.

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/92_00rdc.htm

Resolución RDC No. 102 del 30 de noviembre de 2000, publicada el 1 de junio de 2001: Propaganda de medicamentos. Resolução RDC nº 102 de 30 de novembro de 2000. Decreto No.3.961 del 10 de octubre de 2001, publicado el 11 de octubre de 1999.

http://licitacao.uol.com.br/adm/img_upload/li_leg60.pdf

Historia de los Medicamentos

Resolución ANVISA RDC No. 157/02 del 31 de mayo de 2002, publicada el 7 de junio de 2002.

http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/157_02rdc.htm

CHILE

Decreto con Fuerza de Ley No. 725 del 11 de diciembre de 1967, publicado el 31 de enero de 1968: Código Sanitario.

<http://colegioabogados.org/normas/codice/sanitario.html>

Decreto No. 1.876 del 5 de julio de 1995, publicado el 9 de septiembre de 1996. Modificado por el Decreto No. 855 del 24 de diciembre de 1998, publicado el 31 de julio de 1999:

Reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos, alimentos de uso médico y cosméticos.

http://www.ispch.cl/documentos/reglamento_isp/1876.pdf

Decreto No. 466 del 31 de diciembre de 1984, publicado el 12 de marzo de 1984. Modificado por el Decreto No. 675 del 25 de febrero de 1987, publicado el 25 de febrero de 1987:

Reglamento de farmacias, droguerías, almacenes farmacéuticos, botiquines y almacenes autorizados.

<http://www.udec.cl/farmacia/reglam/DS466.pdf>

COLOMBIA

Ley No. 23 de 1962, modificada por la Ley No. 47 de 1967. Reglamenta el ejercicio de la profesión de químico farmacéutico.

<http://www.dnecolombia.gov.co/legisla/1680/ley23de1962.PDF>

Decreto No. 1.290 de 1994. Precisa las funciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y establece su organización básica.

<http://www.invima.gov.co>

Decreto No. 677 del 26 de abril de 1995. Publicado el 18 de abril de 1995, reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, y el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y dicta otras disposiciones sobre lamateria.

<http://www.invima.gov.co/version1/normatividad/medicamentos/Decreto%20677%20de%201995/Decreto%20677%20de%201995.doc>

Resolución No. 4.536 del 9 de diciembre de 1996, del Ministerio de Salud. Reglamenta la publicidad de los medicamentos y dicta otras disposiciones.

<http://www.invima.gov.co/version1/normatividad/medicamentos/Resolucion%204536%20de%201996.doc>

Decreto No. 2.085 del 19 de septiembre de 2002. Reglamenta aspectos relacionados con la información suministrada para obtener el registro sanitario respecto de nuevas entidades químicas en el área de medicamentos.

<http://www.invima.gov.co/version1/normatividad/medicamentos/Decreto2085de2002.PDF>

COSTA RICA

Historia de los Medicamentos

Ley No. 5.325 del 23 de octubre de 1973, publicada el 29 de noviembre de 1973: Ley General de Salud No. 5325 de 23/10/1973. (Del 29 de noviembre de 1973.)

http://www.netsalud.sa.cr/leyes/art_9_36.htm

Decreto Ejecutivo No. 16.765-S del 13 de diciembre de 1985, publicado el 15 de enero de 1986: Reglamento de establecimientos farmacéuticos privados. Decreto No. 22.698 del 6 de diciembre de 1993. Regula el uso de los antibióticos como aditivos de los alimentos de acuerdo con la Ley de salud animal No. 7.060.

Decreto No. 27.407-S del 19 de noviembre de 1998. Establece la prohibición expresa de vender antibióticos sin receta médica. Prohíbe también la distribución de muestras médicas de esas sustancias.

<http://www.cesdepu.com/decretos/27407-S.14-OCT-1998.htm>

Decreto No.28.466-S del 8 de febrero de 2000, publicado el 29 de febrero de 2000:

Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos.

<http://www.ministeriodesalud.go.cr/dirregis/Reglamento%2028466-S.DOC>

Decreto No. 28.496-S, publicado el 14 de marzo de 2000: Medicamentos de libre venta.

<http://www.ministeriodesalud.go.cr/dirregis/28496-S.DOC>

Decreto No. 28.596-S, publicado el 2 de mayo de 2000. Reforma el Decreto No.28.466-S con objeto de regular la importación paralela de medicamentos.

<http://www.ministeriodesalud.go.cr/dirregis/Importacion%20Paralela%2028596-S.DOC>

Decreto No. 29.444-S del 12 de marzo de 2001: Reglamento del control estatal de medicamentos. <http://www.ministeriodesalud.go.cr/dirregis/29444-S.DOC>

CUBA

Resolución Ministerial No. 42 de 1979: Reglamento para el registro de medicamentos nacionales y extranjeros. Ley No.41 de Salud Pública, del 13 de julio de 1983, publicada el 15 de agosto de 1983. http://www.idreh.gob.pe/comision/pdf/ley_general_salud_cuba.pdf

Decreto-Ley No. 189/88, 4 de febrero de 1988: Reglamento de la Ley de la salud pública.

Programa Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Fármaco

epidemiología (CDF). Resolución Ministerial No.31 de 1995: Reglamento para el registro

de medicamentos de uso humano en la República de Cuba. Resolución Ministerial No.

169/2000: Reglamento para el registro de medicamentos de uso humano en la República de Cuba.

ECUADOR

Código de Salud del 4 de febrero de 1971, publicado el 11 de agosto de 1971. Modificado por el Decreto Supremo No.8.022 del 29 de julio de 1977. Acuerdo No. 4.640 de 1994, publicado el 19 de julio de 1994. Expide el reglamento de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Ley No. 2.000-12 del 6 de abril de 2000, publicada el 17 de abril de 2000: Ley de proyección, importación, comercialización y expendio de medicamentos genéricos de uso humano. Decreto No. 392 del 17 de mayo de 2000, publicado el 24 de mayo de 2000. Expide el Reglamento de la Ley de proyección, importación, comercialización humano. Ley No. 2.000-21 del 4 de julio de 2000, publicada el 10 de julio de 2000: Orgánica de defensa del consumidor.

<http://www.dlh.lahora.com.ec/paginas/judicial/PAGINAS/Leyconsumidor.htm>

Historia de los Medicamentos

Decreto No. 807 de 2000, publicado el 3 de octubre de 2000. Expide la cuarta revisión del Cuadro nacional de medicamentos básicos, elaborada por la Comisión de Farmacología del Consejo Nacional de Salud. Decreto No. 248 del 28 de marzo de 2003, publicado el 4 de abril de 2003: Reglamento de control y funcionamiento de los establecimientos farmacéuticos. El funcionamiento y control de las farmacias, droguerías, botiquines, casas de representación y laboratorios farmacéuticos, a los que se refiere el artículo 152 del código de la Salud, están sujetos a las disposiciones de este Reglamento.
<http://www.dlh.lahora.com.ec/paginas/judicial/paginas/R.O.Abril.4.2003.htm>

SALVADOR

Decreto No. 2.699 del 2 de septiembre de 1958: Ley del Consejo Superior de Salud pública y de las Juntas de Vigilancia de las Profesiones de Salud.
http://www.mspas.gob.sv/pdf/ley_salud1.pdf
Decreto Legislativo No. 953 del 28 de abril de 1988, publicado el 11 de mayo de 1988: Código de Salud.
<http://www.mspas.gob.sv/pdf>

Decreto Legislativo No. 292 de 1992, publicado el 27 de julio de 1992: Ley general de protección al consumidor.
<http://www.consumidoresint.cl/programas/legal/leyes/LeyElSalvador.doc>

GUATEMALA

Decreto Legislativo No.730 del 1 de diciembre de 1993, publicado el 11 de enero de 1994. Modifica el Código de Salud.
<http://216.184.102.84>
Resolución No. 93-2002 del Consejo de Ministros de Integración Económica.(COMIECO-XXIV)
http://www.sieca.org.gt/publico/Marco_legal/Resoluciones/COMIECO/Res_93-2002_COMIECO_XXIV.htm

HONDURAS

Decreto No.90-97 de 2 de octubre de 1997, publicado el 7 de noviembre de 1997: Código de Salud. Decreto No. 65/91 del 14 de junio de 1991, publicado el 6 de agosto de 1991: Código de Salud.
<http://www.natlaw.com/honduras/topical/md/sthnmd/sthnmd1.htm>
Acuerdo No. 2.368 del 21 de agosto de 1992: Reglamento del registro sanitario de productos químicos, farmacéuticos, cosméticos y biológicos. Modificado por el acuerdo No. 0071 del 8 de mayo de 1997. Acuerdo No. 0034 del 26 de marzo de 1993, publicado el 24 de abril de 1993: Reglamento para establecimientos farmacéuticos. Acuerdo No. 139 de 11 de junio de 1997, publicado el 4 de diciembre de 1999 de la Secretaría de Industria y Comercio: Ley de protección al consumidor. Se refiere a los márgenes de comercialización de medicinas y productos farmacéuticos para consumo humano. Acuerdo No.1.590 del 24 de enero de 2002, publicado el 3 de abril de 2002, de la secretaría de Salud. Aprueba la

Política nacional de medicamentos. Acuerdo No.606 del 27 de marzo de 2000, publicado el 15 de abril de 2000. Crea el Consejo Consultivo Multisectorial de Medicamentos.

MÉXICO

Ley General de Salud del 26 de diciembre de 1983, modificada por Decreto ejecutivo del 11 de junio de 1991.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/>

NOM-072-SSA1-1993, publicada el 10 de abril de 2000 y en vigencia desde el 10 de octubre de 2000: Etiquetado de medicamentos. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/>
Reglamento del 2 de mayo de 2000, publicado el 4 de mayo de 2000: Reglamento de la Ley General de Salud en materia de publicidad. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/>
Reglamento de insumos para la salud del 3 de febrero de 1998.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>

NOM-176-SSA1-1998, publicada el 17 de diciembre de 2001: Norma oficial mexicana sobre los requisitos mínimos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos de fabricación nacional o extranjera, utilizados para la elaboración de medicamentos de uso humano. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgaj/>

NICARAGUA

Ley No. 292, publicada el 4 de junio de 1998: Ley de medicamentos y farmacias.

<http://www.minsa.gob.ni/marco/leyes/htm/ley292.htm>

Acuerdo Ministerial No.7-98, aprobado el 19 de enero de 1998 y publicado el 19 de enero de 1999. Aprueba la Lista básica de medicamentos del Ministerio de Salud.

<http://www.asamblea.gob.ni/>

Decreto No.6-99, publicado el 4 y 5 de febrero de 1999: Reglamento de la Ley No.292, Ley de medicamentos y farmacias. Reformado por los Decretos No. 50-2000, aprobado el 5 de junio de 2000 y publicado el 7 de junio de 2000 y 23-2002, aprobado el 22 de febrero de 2002, publicado el 7 de marzo de 2002.

<http://www.minsa.gob.ni/marco/reglamentos/doc/regley292.doc>

Acuerdo Ministerial No.02-2001, aprobado el 2 de enero de 2001 y publicado el 30 de julio de 2001. Aprueba la Lista de medicamentos esenciales de la República de Nicaragua, con la finalidad de asegurar el tratamiento de las enfermedades principales de mayor incidencia en el país.

<http://www.asamblea.gob.ni/>

Resolución No. 75-2001, aprobada el 6 de abril de 2001 y publicada el 6 de julio de 2001. Aprueba, en el marco del proceso de establecimiento de la Unión aduanera entre El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua, el Acuerdo en materia de registros de medicamentos y productos afines y fija como período de vigencia de los registros sanitarios cinco años, a partir de la emisión del registro respectivo. Establece un historial de empresas a partir del 31 de diciembre de 2001, con base en las buenas prácticas de manufactura por parte de las autoridades reguladoras de los cuatro países.

<http://www.asamblea.gob.ni/>

Ley No. 423, publicada el 17 de mayo de 2002: Ley General de Salud.

<http://www.minsa.gob.ni/marco/leyes/doc/ley423.doc>

Historia de los Medicamentos

Decreto No.001-2003, publicado el 10 de enero de 2003: Reglamento de la Ley General de Salud.

<http://www.minsa.gob.ni/marco/reglamentos/doc/regley423.doc>

Lista de medicamentos de venta libre en pulperías y misceláneas; Lista de medicamentos de venta libre en supermercados y gasolineras; Lista de medicamentos de venta libre en puestos de venta y Lista de medicamentos de venta libre en farmacias.

<http://www.minsa.gob.ni/marco/leyes/doc/medicamentos.doc>

PANAMÁ

Resolución No. 101 del 1 de diciembre de 1998, publicada el 11 de diciembre de 1998. Ley No. 1 del 27 de diciembre de 2000, publicada el 12 de enero de 2001: Ley sobre medicamentos y otros productos para la salud humana.

<http://www.asamblea.gob.pa/>

PARAGUAY

Ley No. 831 de 1990, publicada el 4 de enero de 1991: Código Sanitario.

<http://www.ins.gov.py/bvsleg/alimentos/legislacion/nacional/CODIGO%20SANITARIO.DOC>

Constitución de Paraguay, texto publicado en junio de 1992, artículo 72: Del control de calidad. Dice que el Estado velará por el control de la calidad de los productos alimentarios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. Asimismo facilitará el acceso de factores de escasos recursos a los medicamentos considerados esenciales.

<http://www.georgetown.edu/pdba/Constitutions/Paraguay/para1992.html>

Decreto No. 8.342 del 4 de abril de 1995, publicado el 6 de abril de 1995. Establece normas regulativas de los establecimientos farmacéuticos y afines. Decreto No. 8.343 del 4 de abril de 1995, publicado el 6 de abril de 1995. Establece normas aplicables a los establecimientos farmacéuticos, de higiene, tocador, belleza, domisanitarios y afines. Decreto No. 17.057 del 29 de abril de 1997, publicado el 30 de abril de 1997. Pone en vigencia las Resoluciones No. 23/95 del Grupo MERCOSUR: Requisitos para el registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un Estado Parte productor, similares a productos registrados en el Estado receptor y 54/96 del Grupo MERCOSUR: Vigencia, modificación, renovación y cancelación del registro de productos farmacéuticos, aprobado por la Resolución del Grupo MERCOSUR No. 54/96. Ley No. 1.119 del 10 de octubre de 1997, publicada el 15 de octubre de 1997: Ley de productos para la salud y otros.

<http://www.paraguaygobierno.gov.py/1119.doc>

Decreto No. 22.382 del 14 de agosto de 1998. Da a la Dirección de Vigilancia Sanitaria creada por la Ley No. 1.119/97 el nombre de Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS). Decreto No. 17.627 del 19 de junio de 2002. Amplía y modifica las normas de los Decretos No. 8.342 y 8.343 de 1995, y determina disposiciones para la apertura y el funcionamiento de los establecimientos farmacéuticos.

http://www.paraguaygobierno.gov.py/decretos/decretos_largos/D17627.pdf

PERÚ

Historia de los Medicamentos

Ley No. 26.842, publicada el 20 de julio de 1997: Ley General de Salud.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/LEY2684202.HTM>

Decreto Supremo No. 010-97-SA, aprobado el 23 de diciembre de 1997 y publicado el 24 de diciembre de 1997: Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/DS01097.HTM>

Decisión No. 437, aprobada el 11 de junio de 1998 y publicada el 17 de junio de 1998:

Reglamento de aplicación de la Decisión No. 418 de la Comisión Andina. Dispone que para los efectos de la aplicación de la Decisión 418, se entenderá que los productos a los que se refiere dicha Decisión son aquellos fabricados, comercializados y utilizados en los países miembros de la Comunidad Andina, por lo cual no es aplicable a los productos importados de terceros países.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/D43798.HTM>

Resolución Ministerial No. 438-98.SA/DN, aprobada el 6 de noviembre de 1998 y publicada el 11 de noviembre de 1998. Aprueba la Directiva de pesquisas de productos farmacéuticos y afines.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/RM43798.HTM>

Decreto Supremo No. O20-200-SA, publicado el 16 de julio de 2001: Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/DS02001.HTM>

Decreto Supremo No. O21-2001-SA, publicado el 16 de julio de 2001: Reglamento de establecimientos farmacéuticos.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/normatividad/DS02101.HTM>

REPÚBLICA DOMINICANA

Ley No. 42-01 del 7 de febrero de 2001: Ley General de Salud.

<http://www.bvs.org.do/documentos/salud42-01.pdf>

URUGUAY

Ley No. 15.443 del 5 de agosto de 1983. Dicta las normas sobre la importación, representación, producción, elaboración y comercialización de los medicamentos.

<http://www.parlamento.gub.uy/leyes/ley15443.htm>

Decreto No. 521/84 del 22 de noviembre de 1984, publicado el 21 de enero de 1988.

Reglamenta la Ley No. 15.443 referente a la importación, representación, producción, elaboración y comercialización de los medicamentos.

<http://www.msp.gub.uy/normas/i-normas.html>

Decreto-Ley No. 15.703 del 11 de enero de 1985. Regula la distribución, comercialización y dispensación de los medicamentos, cosméticos y dispositivos terapéuticos de uso humano y deroga la ley 14.746.

<http://www.msp.gub.uy/normas/i-normas.html>

Decreto No. 801/86. Aprueba la reglamentación para las farmacias de primera categoría a las que se refiere el artículo 6 del Decreto-Ley No. 15.703 del 11 de enero de 1985. Decreto No. 18 del 24 de enero de 1989, publicado el 2 de junio de 1989. Adopta normas con respecto a la publicidad de medicamentos. Decreto No. 324 de octubre de 1999. Sustituye el artículo 69 del Decreto No. 521/84 por el cual se regula la importación, representación,

producción, elaboración y comercialización de los medicamentos y productos afines de uso humano. Dispone en su artículo 23 que el registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un Estado Parte productor similares a productos registrados en el Estado Parte receptor en el ámbito del MERCOSUR se registrará MERCOSUR/GMC/Resolución No. 23/95, declarándose internada dicha resolución al derecho positivo nacional.

<http://www.msp.gub.uy/normas/i-normas.html>

Decreto No. 8/000 del 7 de enero de 2000, publicado el 24 de enero de 2000. Adopta el documento Vigencia, modificación, renovación y cancelación del registro de productos farmacéuticos, aprobado por la Resolución del Grupo MERCOSUR No. 54/96.

VENEZUELA

Ley del Ejercicio de la Farmacia del 7 de julio de 1928, publicada el 7 de julio de 1928.

http://www.justicia.net/docs/legislacion_L062.doc Ley de Medicamentos, publicada el 3 de agosto de 2000.

<http://www.ops-oms.org.ve/site/venezuela/ven-ley-medic.htm>

ANEXO 2

NOMBRES Y HECHOS EN MEDICINA Y MEDICAMENTOS

Sería imposible enumerar de manera exhaustiva la totalidad de personajes y de eventos que han dejado alguna huella en la medicina y en las profesiones afines. Tampoco es el objeto de una obra compendiada como es esta. A criterio del autor se han seleccionado algunos que considera más importantes, anotando que así como en el presente muchos de los grandes investigadores en el campo de la salud y de la biología no son necesariamente médicos sino doctores en ciencias, o ambas cosas, en el pasado no era infrecuente que estos grandes genios y eruditos se destacaran tanto en la medicina como en la botánica, astrología, filosofía, teología o historia; algunos fueron viajeros y exploradores incansables. No todos los hechos y personas incluidos en esta lista cronológica influyeron de la misma manera en el desarrollo de los medicamentos.

Hamurabi, código de: Este rey babilónico escribió unas leyes acerca del matrimonio, de los hechos criminales, pero más importante aún, el primer código de ética médica y de los castigos que un médico recibirá por su mala práctica.

Imhotep: Visir y arquitecto del antiguo Egipto, presidía como José el personaje bíblico, consejos de estado. Semidió y luego dios de la medicina, nada sabemos de sus actividades en este campo pero para muchos fue el primer médico conocido. Sin embargo existió un personaje anterior que “curó las narices del rey”, de nombre Sekhet’enanach.

Papiros médicos: Los más conocidos son el de Ebers (clínico y terapéutico) y el de Edwin Smith (quirúrgico). Hay por lo menos siete más, entre ellos el Kahun, primer libro de gineco-obstetricia y el de Berlín, el libro de pediatría más antiguo que existe.

Arcángel San Gabriel: Según cuenta la Biblia, devolvió la vista a Tobías. En este Libro por antonomasia ocurren muchas sanaciones consideradas milagrosas, que incluyen por supuesto las de Jesús. En la Biblia sin embargo se habla de higiene pero no de médicos. “Aquel que pecó ante su Creador, dejadle caer en manos del médico”.

Ayur-Veda: Libro médico de la India, escrito siete siglos A.C., tiene todavía seguidores en el siglo XXI.

Shen-Nung: El legendario emperador rojo que en la China antigua escribió el Pen Tsao, Gran Herbario o Materia Médica, farmacopea china. Fue el padre de la agricultura.

Huang-Ti: Emperador amarillo, también legendario, escribió el Nei Ching, libro de medicina que es la base de toda la literatura médica del gran país oriental.

Asclepios: Semidiós griego, progenitor de Higeia (curación) y Panacea(salud); hijo de Apolo, dios de la medicina; recibió sus conocimientos de Quirón, padre de la cirugía. Los romanos lo denominaban Esculapio. En su templo de la isla Tiberina, pasaban los enfermos las noches con la esperanza de curarse.

Filósofos griegos: Empèdocles y Demòcrito influyeron en las escuelas médicas griegas. Aristóteles escribió los primeros estudios biológicos, donde trata de organizar las ciencias naturales.

Hipócrates de Cos: Pilar de la medicina, escribió la Colección Hipocrática (con sus famosos "Aforismos" y el “Juramento”), donde describe enfermedades y tratamientos.

Areteo de Capadocia: sucesor de Hipócrates, describió algunos aspectos de la diabetes.

Teofrasto: Griego que hizo los primeros trabajos botánicos.

Dioscòrides: autor de la primera Materia Médica (o plantas medicinales), con su obra sobre la medicina universal.

Erasistrato de Alejandría: Griego fundador de la fisiología y de las neurociencias.

Catón el Censor: Desata improperios contra la medicina griega. En el país etrusco y en la Roma antigua, cada cuál era su propio médico y el de su familia. La medicina era cosa de esclavos, a menudo griegos.

Plinio El Viejo: Escribió la monumental Historia Natural, con 37 libros, 21 de los cuales estuvieron dedicados a la botánica y a la farmacología. Conoció en sus viajes la medicina egipcia.

Mitridatos VI: Rey guerrero y cruel, quien obsesionado con que lo envenenaran, se ocupó de desarrollar antídotos tomando venenos en pequeñas dosis o dándoselos a sus prisioneros. compuso el mitridaticum o remedio tipo polifarmacia con más de 50 ingredientes. El

preparado de Galeno contaba con 73 ingredientes. Con el tiempo este preparado tomó el nombre de Teriaca o Triaca, habiendo sido la de Venecia particularmente famosa.

Celso: Escribió en Roma “De las cosas de medicina”, entre ellas una lista de drogas con sus usos correspondientes.

Galeno de Pèrgamo: Famoso médico y farmaceuta griego que ejerció en Roma, donde fue médico de los emperadores Marco Aurelio, Cómodo y Septimio Severo. Sus teorías influyeron el curso de la medicina por mas de 12 siglos. Se recuerdan aún la “galènica” y los “galenicales”.

Aecio : autor bizantino que junto con su compatriota Alejandro de Tralles, dejó importantes obras en terapéutica y toxicología.

Medicina árabe: Crearon la alquimia y contribuyeron a la medicina y a la farmacología, tomando y perfeccionando conocimientos de los griegos. Se destacan Razès, Avicena, Ben Mesuè, Albucasis, Avenzoar, Averroes y Maimònides. Harùn-El-Raschid, califa de las “Mil y una noches” hizo construir un hospital. Avicena, el máximo exponente de la medicina árabe escribo el famoso texto de medicina “Canon”. En esta época de la alquimia, se perdieron muchos esfuerzos en la búsqueda del “elixir de la vida” y “la piedra filosofal”.

Avicena: Máximo exponente de la medicina árabe, escribió el “Canon” cuyo quinto tomo está dedicado a las drogas, métodos de prepararlas y acción que ejercen sobre las distintas enfermedades. Fue tan importante este texto que aún hasta el Renacimiento se le reconoció su autoridad.

Maimònides: Médico judío, de la época árabe, entre otros libros escribe “Sobre las causas y naturaleza de la enfermedad”, donde aconseja drogas simples en vez de mezclas y se opone a la magia y a la astrología.

Palabras de origen árabe: Droga, alcohol, álcali, jarabe, azúcar, espinaca, yuyuba.

Drogas de origen árabe: Benzol, alcanfor, azafrán, mirra, láudano, nafta y almizcle, entre otras.

Santos de la Medicina: Los mas nombrados fueron los hermanos gemelos Cosme y Damián, patronos de la cirugía. Sin embargo a otro buen número de santos se les atribuía poderes curativos para males específicos. Adicionalmente hubo males epidémicos que llevaron nombres de personajes del Santoral, tales como el “Mal de San Vito” y el “Fuego de San Antonio”.

Escritos de Monjes: El manuscrito médico sajón más antiguo que existe es el “Libro de las sanguijuelas del calvo”, mezcla de conjuros y hierbas medicinales, con instrucciones para usarlas.

Escuela de Salerno: Famosa facultad de medicina de los siglos XII y XIII, periodo de Las Cruzadas. A más de haber formado a famosos médicos como los Nicolases (Nicolás de Salerno, que en su “Antidotarium parvum” menciona la “spongia somnífera”, usada como anestésico; y Nicolás Myrepsos, o el “Fabricante de ungüentos”, autor del “Antidotarium magnum”). En esta escuela se elaboró el poema “Regimen Sanitatis Salernitatum”, donde entre otras muchas cosas se mencionan gran número de remedios de origen vegetal. En el siglo I A.C. existió también Nicolás de Damasco, quien escribió una obra sobre plantas.

Escuela de Montpellier: De allí egresaron médicos famosos, como Arnaldo de Vilanova, Juan XXI (el Papa médico), Gilberto, el del “ungüento contra la gota”, ejemplo de la farmacia medieval.

Escuela de Bolonia: De esa época es el cirujano Teodorico, quien usaba como anestésico una esponja impregnada con mandrágora y opio, que se humedecía con agua caliente para dársela a inhalar al paciente. La mandrágora se utilizó desde la época de Dioscórides, y es mencionada por Apuleyo en su Herbario, del siglo V.

San Alberto Magno: Ilustre erudito, escribió una obra sobre botánica.

Herbarios y herboristas: Desde la época de Dioscórides, y posteriormente Juliana Anicia y Apuleyo Platónico, escribieron materias medicas y herbarios. En el siglo XVI se distinguieron varios herboristas alemanas e ingleses (Brunfels, Fuchs, Turner, Gerard, Parkinson).

Renacimiento: Se destacaron genios como Leonardo Da Vinci, que entre muchas actividades estudió la Anatomía, al igual que Vesalio, Falopio y Eustaquio. Harvey describió la circulación de la sangre. Ambrosio Paré fue un famoso cirujano, que también se destacó por su terapéutica.

Paracelso: Fue entre otras cosas, alquimista. Introdujo en terapéutica el hierro, el antimonio y las sales minerales. Buscaba la “quinta esencia” de los remedios, lo que hoy llamamos “principios activos”. Uno de sus remedios favoritos fue el láudano, basándose en opio.

Botánica microscópica: Grew describió la estructura vascular de las plantas.

Jardines botánicos: Fueron muy famosos los de París, Londres y Edimburgo, entre otros.

Farmacopeas: Aunque ya en las épocas de Dioscórides, Galeno y de los árabes, se hicieron listados de fármacos, la primera farmacopea oficial (el Nuovo Receptario Composito) fue hecha en Florencia en 1498. Posteriormente se hicieron las británicas (la de Londres, por Turquet, médico de Jacobo I, y la de Edimburgo), que precedieron el Codex farmacéutico británico.

La peste europea: En el siglo XIV la muerte negra asoló a los países europeos y asiáticos, debido a invasión de ratas que transmitían esta enfermedad febril que cursaba con

adenopatías o “bubas” en forma de manzana, por lo que se llamó la “Peste bubónica”. Hubo pandemias en otros siglos: famosa fue por ejemplo la “Peste de Justiniano” (Bizancio) y la de “Los Pobres” (Londres). Aunque las mejores conductas fueron las preventivas (aislamiento y cuarentena), el desconocimiento de la causa llevó a tomar medidas curiosas o francamente absurdas.

La Quina: La corteza de este árbol originario de América fue por siglos el mejor febrífugo y antimalárico. Se convirtió también en excelente negocio, y en fuente de poder y de estrategia política. De la quina se extrajo el alcaloide quinina, y se desarrolló el antiarrítmico quinidina.

Hahnemann: Este médico alemán postuló la nueva teoría de la “Similia”, en la que afirmaba que un medicamento que producía los mismos síntomas de la enfermedad que pretendía tratar, cuando se usaba en dosis tóxicas, podría curarla si la dosis que se usaba era infinitesimal. Sus seguidores se denominan homeópatas.

Las vacunas: Un médico rural inglés, Edward Jenner, observó que a las mujeres que ordeñaban no les daba la viruela, pues la “pústula de las vacas” les confería protección. Una de estas lecheras afectadas por la forma benigna de la enfermedad donó el pus con que fue inoculado (y protegido) el primer niño. Otro niño fue también el beneficiario de la primera vacuna contra la rabia, suministrada por Pasteur. Actualmente es posible prevenir (y erradicar) numerosas enfermedades, gracias a la aplicación de modernas vacunas.

La digital: Otro médico inglés provinciano, William Withering, observó que la decocción de las hojas del digital, mejoraba ciertas formas de hidropesía. En un libro que se tornó clásico, describió una serie de pacientes cardíacos que mejoraron con este cardiotónico, teniendo cuidado –eso sí- de no intoxicarlos con el preparado.

Alcaloides: Los ácidos orgánicos de las plantas fueron aislados por Scheele, y el primer alcaloide descubierto fue la morfina, por Sertürner. De allí en adelante se aislaron numerosos alcaloides que eran en realidad los verdaderos principios activos de las plantas medicinales. A finales del siglo XIX ya se usaban en terapéutica más de doscientos de estos compuestos.

Medicina experimental: Un científico francés – Claude Bernard- compañero de Pasteur en la Academia de Medicina de París, fue quien sentó las bases de la investigación en modelos animales y desarrolló modernos conceptos en fisiología, particularmente la digestiva. Sus aportes al conocimiento del metabolismo hepático le llevó a decir que el hígado tenía dos secreciones, una externa (la bilis) y otra interna (la glucosa), sustancia esta última que era cedida a la sangre por este órgano anexo al aparato digestivo.

La anestesia: Varios médicos intentaron introducir medicamentos anestésicos que facilitaran las intervenciones quirúrgicas, pero fue Morton el que se llevó el principal crédito, al lograr anestesiar exitosamente con éter a un paciente en Boston.

Lister: Este cirujano británico logró, al igual que Semmelweis que recomendaba agua clorada para lavarse las manos antes de atender partos, reducir la mortalidad en el quirófano mediante el uso de soluciones fenicadas para desinfectar instrumentos y espolvorearlas en el cuarto de operaciones. Lister se basó en postulados de Pasteur sobre la putrefacción, causada por organismos vivos presentes en el aire.

La aspirina: Hoffmann, un químico al servicio de la casa Bayer, movido por el amor filial y no por intereses científicos o comerciales, logró desarrollar un preparado a base de ácido salicílico – la aspirina- que mejoró la artritis de su padre sin causarle gastritis. Millones de tabletas de aspirina se ingieren diariamente en el mundo.

Banting y la insulina: Un ortopedista y un estudiante de medicina canadienses lograron aislar la insulina en el laboratorio prestado por un fisiólogo escocés; esta insistencia investigativa de dos personas que no eran expertas en la materia dio lugar a una de las drogas que más ha ayudado a los diabéticos, que hoy día se cuentan por millones.

Las vitaminas: Por años se pensó que muchas enfermedades se debían a carencias en la alimentación. El paulatino descubrimiento de los factores nutricionales dió lugar a la comercialización de las vitaminas, elementos esenciales para el crecimiento y desarrollo de los seres vivos.

Las sulfas: La investigación en colorantes permitió la aparición de sustancias con capacidad antibacteriana, que por varios lustros fueron el espinazo de la lucha contra las infecciones. Poco antes Ehrlich había introducido el Salvarsán para el tratamiento de la Sífilis, sobre un concepto que tenía sobre “Las Balas Mágicas”

Fleming y la penicilina: Este cirujano y microbiólogo inglés descubrió por “serendipity” la sustancia producida por el hongo *Penicillium*. Chain y Florey desempolvaron e hicieron realidad el hallazgo que permaneció olvidado por varios años.

Las hormonas: La opoterapia fue muy popular a comienzos del siglo XX, particularmente para mejorar una serie de deficiencias sexuales secundarias. El descubrimiento de péptidos como la insulina, o esteroides como la cortisona, agrandó el campo de la endocrinología, que luego se vería enriquecido por el estudio de otros péptidos, algunos de los cuales han logrado sintetizarse por métodos de ADN recombinante.

Los premios Nóbel: La investigación científica en el siglo XX ha logrado especial notoriedad, gracias a los premios que legó el sueco Alfred Nóbel, inventor de la dinamita. Casi todos los grandes aportes de esa centuria han sido galardonados con el Premio que se entrega en Estocolmo. El gran avance de la industria farmacéutica se debió a descubrimientos de personajes como Banting, Kendall, Black, Watson y Crick y muchos otros científicos que recibieron la presea de Estocolmo y que sería muy largo enumerar en esta Cronología, por lo que referimos al lector a los correspondientes capítulos y tablas, con los listados de los diferentes Premios Nóbel.

El Sida: Cuando se creía que las infecciones y pandemias se controlarían eficazmente por medio de las vacunas y los antibióticos, apareció el virus de la inmunodeficiencia humana, que amenaza con destruir una parte de la humanidad. Febrilmente se investiga en drogas que controlen o prevengan esta nueva peste.

La industria farmacéutica: Pioneros europeos y americanos principalmente, lograron involucrar los medicamentos iniciales en un sistema de producción y comercialización masiva, que se vio enriquecido con la investigación y desarrollo. La industria farmacéutica es uno de los sectores más importantes de la economía, y sus descubrimientos han contribuido a la mayor expectativa de vida de la humanidad.

La FDA y otras agencias reguladoras: Los principios éticos y la protección del consumidor, en este caso de los enfermos, hicieron necesaria la aparición que la ley que creó la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, que otorga los registros sanitarios en ese país. Contrapartes en cada uno de las naciones han surgido, para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Anexo 3

PIONEROS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

FUNDADORES	CORPORACIÓN ACTUAL
1668.-Jacob MERCK	MSD/ Merck Darmstadt
1758.-Johann Rudolph GEIGY	Novartis
1781.-Chobei TAKEDA	Takeda
1827.-Heinrich Emmanuel MERCK	MSD/ Merck Darmstad
1830.-John K. SMITH	Glaxo SmithKline
1834.-Amans DAUSSE	Sanofi-Aventis
1842.-Thomas BEECHAM	Glaxo SmithKline
1849.-Charles PFIZER	Pfizer
1851.-Ernst SCHERING	Bayer
1856.-Edward Robinson SQUIBB	Bristol, Mayer & Squibb
1856.-William R. WARNER	Pfizer
1858.-Etienne POULENC	Sanofi-Aventis
1860.-Albert Harley ROBINS	Wyeth
1860. -John WYETH & Brother	Wyeth
1863. -Friedrick BAYER	Bayer
1865.-Mahlon KLINE	Glaxo Smith Kline
1866.-Harvey C. PARKE & George S. DAVIS	Pfizer
1869.-Thomas ADAMS	Pfizer
1870.-Silas M. BOURROUGHS	Glaxo Snith Kline
1873.-Joseph Nathan (GLAXO)	Glaxo Dmith Kline
1876.-Coronel Eli LILLY	Lilly
1876.-Robert MCNEILL	Wyeth
1880.-Henry S. WELLCOME	Glaxo Smith Kline

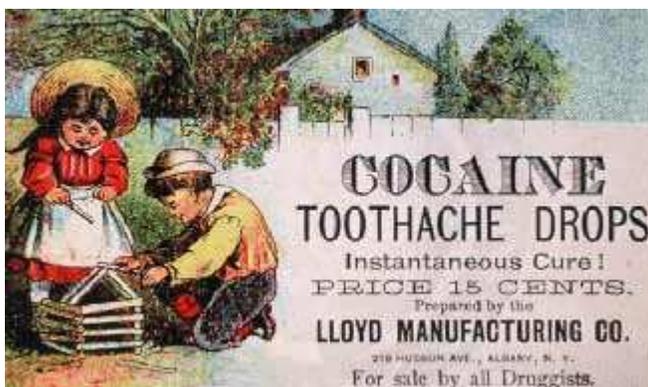
Historia de los Medicamentos

1884. - Jordan Wheat LAMBERT	Pfizer
1884. -Gesellschaft für Chemische Industrie in Basle (Compañía para la industria química en Basilea) CIBA	Novartis
1885.-Albert BOEHRINGER	Boehringer Ingelheim
1886.-William E.& Henry UPJOHN	Pfizer
1886.-Robert W., James W. & Edward M. JOHNSON	Johnson & Johnson
1887. -William McLaren BRISTOL y John Ripley MYERS	Bristol, Myers & Squibb
1887. Louis PASTEUR	Sanofi Aventis
1890.-Alfred Kern (Químico de colores) & Edouard SANDOZ (Comerciante).	Novartis
1890. Schering Corporation, subsidiaria norteamericana de la Schering alemana.	Schering Plough
1891.SK adquiere FRENCH, Richards& Co	Glaxo SmithKline
1895.-Creación de la Societè Chimique des Usines du Rhone (Aparece Rhone-Poulenc)	Sanofi Aventis
1896.-Fritz HOFFMAN (que unió su apellido con el de su mujer, LA ROCHE).	Hoffman & La Roche (Roche)
1899.-Joseph ROBERT (Robert&Carriere)	Sanofi Aventis
1900.-Wallace C. ABBOTT	Abbott
1901.-Gustavus PFEIFFER	Pfizer
1901. Emil Adolf von BEHRING	Sanofi Aventis
1903.-George W. MERCK	Merck Co. (MS&D)
1906. Robert LEDERLE.	Wyeth
1908.-Abe PLOUGH.	Schering Plough
1912.-CM de Kunwald fundó PHARMACIA	Pfizer
1913.-ASTRA (Fundada por más de cuatrocientos médicos y farmaceutas).	Astra Zeneca
1920. William E. WEISS (1879-1942), fundò Sterling Drug Company y fue co-fundador de American Home Products. Sterling fue comprada por Winthrop Pharma-ceuticals (que llevaba el nombre de John WINTHROP, boticario y fundador de Boston).	Sanofi Aventis Sanofi Aventis
1924.-DELALANDE	
1925.-William Allen AYERST, William MCKENNA, William HARRISON, Hugh McPHERSON.	Wyeth
1926.-Fundación de American Home	Wyeth

Products. 1929.-Hans Von Euler CHEPLIN (Astra) 1930.- IG FARBER (HOECHST) 1931.-Gerald F. RORER 1931.DELAGRANGE 1945. Metabio-Jouillet. 1959. Paul Jansenn	Astra Zeneca Sanofi Aventis Sanofi Aventis Sanofi Aventis Sanofi Aventis Johnson & Johnson

Anexo 4

LOS CUARENTA Y SEIS MEDICAMENTOS QUE CAMBIARON EL MUNDO
(Nombre genérico y marca original) *



Analgésicos: ácido acetil-salicílico (**Aspirina**). Cap. 29

Anestésicos: Éter. Cap. 27.

Ansiolíticos: Clordiazepóxido (Librium). Cap. 36

Antibacterianos: isoniazida (nydrazid), penicilina (Bencetazil, Pen-Vee-K), bencenosulfamida, (Prontosil). Cap.

34.

Oncológicos: cisplatino (Platinol), 6-mercaptopurina (Purinethol), Rituximab (Rituxan), Paclitaxel (Taxol). Cap. 41

Anticonvulsivantes: Fenobarbital (Luminal). Cap. 37

Antidepresivos: Fluoxetina (Prozac). Cap. 36

Antieméticos: Tetrahydrocannabinol (uso médico de la marihuana). Cap. 25

Antihistamínicos: Desloratadina (Allegra). Cap. 40

Antiinflamatorios: Rofecoxib (Vioxx). Cap. 29

Antipalúdicos: Quinina. Cap. 19

Antiparasitarios: ivermectina (Mestizan). Cap. 34

Antiparkinsonianos: levodopa (Larodopa), carbidopa (Sinemet). Cap. 37

Antipsicóticos: Clorpormazina (Largactil, Thorazine). Cap. 36

Antisifilíticos: Salvarsán. Cap. 33

Antiulcerosos: Cimetidina (Tagamet). Cap. 40

Antivirales: Zidovudina (AZT), Indinavir (Crixivan). Cap. 43

Broncodilatadores: Salbutamol (Proventil). Cap. 40

Cardiovasculares: Digoxina (Lanitop). Cap. 23

Caries, prevención: Flúor. Cap. 35

Enfermedades, prevención: Vacunas. Cap. 22

Hipolipemiantes: Lovastatina (Mevacor). Cap. 38

Hormonas: eritropoyetina (Epogen), hidrocortisona (Cortef), insulina (Iletin, Humulin, Novolin, Lantus, Humalog), anticonceptivos (Enovid, Anovlar, Ovral, Noral), ocitosina (Pitocin), estrógenos equinos conjugados (Premarin), RU-486 o mifepristona (Mifeprex), tiroxina (Synthroid). Caps. 31, 36, 42.

Inmunomodulador: talidomida (Thalomid). Cap.42

Inmunosupresor: ciclosporina (Sandimmune). Cap. 42

Narcóticos: Fentanyl (Duragesic), Metadona, Morfina. Caps. 24, 25, 27

Modulador neuromuscular: toxina botulínica (Botox). Cap. 37

Vitaminas. Vitamina A (Arovit), Vitamina C (Redoxón), Vitamina K (Konación), Vitamina D3- alfa hidroxilada (Calcitriol), cianocobalamina (Duralta-12). Cap. 32

Anti-osteoporosis: alendronato (Fosamax). Cap. 35

Estimulante: Metilfedinato (Ritalina). Cap. 36

Vasodilatador, disfunción eréctil: sildenafilo (Viagra). Cap. 40

American Chemical Society. The top pharmaceuticals that changed the world. Chem & Eng News 2005; 83, Issue 25. * Estos medicamentos se escogieron según su importancia innovadora, permanencia en el tiempo y volumen de ventas. Por supuesto que hay muchos otros medicamentos y marcas registradas que pudieran estar incluidos, pero estos son los más relevantes, según la ACS.

REFERENCIAS

A) General.-

1. Babini J. Historia de la Medicina. 2ª. Edición. Barcelona. Gedisa S.A., 1985. 204 páginas.
2. Carreras y Sanchis M, Letamendi JD. Artículos sobre ciencias médicas y principios de Medicina. Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano de Literatura, Ciencias, Artes, etc. 8ª. Edición. Clinton, MA. WM Jackson Inc. 1952. 25 volúmenes.
3. Collier's Encyclopedia. Crowell Collier and MacMillan, Inc. 1966.
4. Enciclopedia Salvat, Diccionario. 1972. Salvat Editores, Barcelona. 14 Tomos.
5. De Francisco Zea A. Sobre ideas de vida y muerte. 1ª. Edición, Bogotá. Editora Guadalupe 2001. 223 páginas.

6. Gómez Gutiérrez A. Del macroscopio al microscopio, historia de la medicina científica. 1ª. Edición, Bogotá. Javegraf, 2002. 435 páginas.
7. Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª. Edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1982. 1756 páginas.
8. Guthrie D. Historia de la Medicina. Reimpresión de 1ª. Edición. Barcelona. Salvat editores. 1953. 559 páginas.
9. Lain-Entralgo P. Historia de la Medicina. 1ª. Edición. Editorial Masson, Barcelona. 1978. 772 páginas.
10. Lyons AS, Petrucelli RJ. Historia de la Medicina. 1ª. Edición en español. Barcelona. Mosby/ Doyma Libros, 1994. 615 páginas.
11. Mendoza-Vega J. Lecciones de Historia de la Medicina. 1ª. Edición. Bogotá. Ediciones rosaristas. 1989. 248 páginas.
12. National Library of Medicine. Images from the history of medicine (close to 60.000 images). www.nlm.nih.gov/
13. Pijoà J. Historia del Mundo. 1978. Editorial Salvat, Barcelona. 12 tomos.
14. Rodríguez Gama A, Quevedo Vélez E. Personajes e hitos milenarios en la medicina. 3ª. Edición. Bogotá. Rev Fac Med U Nal. 2000. 115 páginas.
15. Serpa-Flòrez F. Páginas de Historia de la Medicina. 1ª. Edición. Bogotá. Éxito editores. 1992. 155 páginas.
16. Singer C, Underwood EA. Breve historia de la medicina. Ediciones Guadarrama, Madrid. 1966. pp.632-656.
17. Snyder C. Syllabus of the history of medicine. Des Moines. 1997. The Virtual Hospital, University of Iowa.
18. Washington State University College of Pharmacy. History of Pharmacy. www.pharmacy.wsu.edu/history

B) La Edad Antigua.-

19. Diels H, Kranz W. The doctors and the presocratic philosophers (fragments). www.viator.ucs.indiana.edu/ancmed/foundations.htm
20. Dioscórides P. Plantas y remedios medicinales (De Materia Medica). Libros I-III y IV-V. Introducción, traducción y Notas de Manuela García Valdez. 1998. Editorial Gredos, Madrid.
21. Drapkin A. Nature's Pharmacy, ancient knowledge, modern medicine.
22. Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. Ann Intern Med .1997. 127: 61-69.
23. Forero Caballero H. Fundamentos sociológicos de la medicina primitiva y de la edad media. Acad. Nal. Medicina, Editorial Kimpres, Bogotá, 2002.
24. Herbal Index. www.onhealth.webmd.com/alternative/resource/herbs/index.asp
25. Hernández F, de Huerta J. Cayo Plinio Segundo, Historia Natural. 1999. Méjico, Ed. Univ. Autónoma Méjico.
26. Hipócrates. Tratados hipocráticos (Traducción y notas de Carlos García Gual y colaboradores. 1990-93. Editorial Gredos, Madrid. Volúmenes I a VII.
27. Indiana U. Medicine in ancient Egypt. www.indiana.edu/~ancmed.egypt.HTM
28. Kwant C. The Ginko pages, history. www.xs4all.nl/kwanten/history/html

29. Luz M: Ancient medicine and philosophy, twin professions. Michmanim 1999. 13: 7-23. www.research.haifa.ac.il/
30. Nightshade L. Herbal Lore and History, Part I. 1995. www.unc.edu/
31. Orttung R. Parts and properties, a look at plant classification among the Greeks. 1999. www.perseus.tufts.edu/greekscience/
32. Otero-Ruiz E. Alejandría, ciencia y medicina. Trib Mèd Col.1995.91:2-7.
33. Scarborough J, Nutton V. The preface of Dioscorides' Materia Medica. Introduction, translation and commentary. Transactions and studies of the College of Physicians of Philadelphia.1982. 4 (3): 187 –227.
34. Scarborough J. Theophrastus, on herbals and herbal remedies. J History Biol.1978. 11: 353-385.
35. Svoboda RE. Ayur-veda, medicina milenaria de la India. 2ª. Edición. Barcelona. Ediciones Urano.1995.333 páginas.
36. Thayer W. Pliny the Elder, the Natural History.www.ukans.edu/history/index/europe/ancient-rome/E/roman/texts/pliny-the-elder/html
37. Wings G. Herbal preparations. www.geocities.com/Athens/

C) La Edad Media.

38. Cárdenas-Arévalo J. Medicina Árabe. www.cardenashistoriamedicina.net/
39. Grieve M. Mandrake. A Modern Herbal. www.botanical.com
40. Chase MP. Fevers, poisons and apostemes, authority and experience in Montpellier Plague treatises. In “Science and technology in medieval society” (Pamela O. Long, Editor). Ann N Y Acad Sci 1985. 441: 153-169.
41. Guzmán-Mora F. La Peste Medieval. Carta Quirúrgica del Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, 2002.1 (10): 14-15.

E) La Edad Moderna.

42. Burba J. Cinchona bark. www.bell.lib..umn.edu/
43. Burger A. Brief history of drugs. In: Understanding medications, what the label doesn't tell you. 1999. www.chamisamesa.net/drughist.html
44. Dubos RJ. Luis Pasteur, francotirador de la ciencia. 1953. Biografías Ganesa, México.350 páginas.
45. Fresquet-Febrer JL. Epónimos médicos, síndrome de Boerhaave. www.historiadelamedicina.org/boerhaa.html
46. Homeopathic educational services. A condensed history of Homeopathy. www.ihr.com/homeopat/history.html
47. Hulbert RE. A brief history of microbiology. En “Microbiology Internet Text” (R.E. Hulbert, Editor). 1999. www.slic2.wsu.edu/
48. Levin A. Vaccines today. Ann Intern Med 2000.133: 661-664.
49. Llinàs JP. Mutis, el hombre y sus sueños.la. Edición, Bogotá. Ediciones Tercer Mundo.1982. 207 páginas.
50. MacArthur J. Bark for the Bite, A History of Planted Earth (En la sección “Musing with Mac”). 1998. www.fi.edu/

51. Mutis JC. Noticias. Recopilación Biblioteca Schering Co. de Cultura Colombiana. (J.L.Arango, editor) Bogotá. 1970. 224 páginas.
52. Ordóñez JH. Ouabaina como hormona. Medicina 1996. (42): 5-10.
53. Plotkin SA, Mortimer EA. Vaccines. 1994. WB Saunders, Philadelphia.
54. Restrepo Zea E. Enfermedades y medicinas, tres conceptos terapéuticos en el Nuevo Reino de Granada, 1550-1680. En "El medicamento en la historia de Colombia (M. Pérez, Ed.). Bogotá. Schering Plough-Editorial Nomos. 1998. pps-53-79.
55. Sánchez-David C. Paracelso: magia y ciencia. Trib Méd. 1993; 88:305-307.
56. Weisstein E. Paracelsus (Philipus Aureolus. 1995. www.treasuretroves.com/bios/paracelsus.html

F) La medicina científica del siglo XIX

57. De Zubiria R. Antonio Vargas Reyes y la medicina del siglo XIX en Colombia. 2ª edición, 2002. Acad.Nal.Med. Editorial Kimpres. 209 páginas.
58. Eslava MC. Historia del tabaquismo. Temas Méd 1995. 15:343-362.
59. Glasscheib HS. El laberinto de la medicina. Ed. Destino, Barcelona, 1964. Pp. 134-154.
60. Jácome-Roca A. Los cincuenta años del puntaje Apgar, perfil biográfico de una mujer extraordinaria. (Virginia Apgar). Medicina (Bogotá) 2002. 24:118-123.
61. Kennedy SK, Longnecker DE. History and principles of anesthesiology. In Hardman, J.G. et al: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th. Edition, Mc Graw Hill, 1996. Pp. 295-347.
62. Otero-Ruiz E. Ciento cincuenta años de la anestesia en el mundo (1846-1996). Temas Médicos 2002. Vol.XVI.
63. Posada Arango A. Estudios científicos. Recopilación Biblioteca Schering Co. De Cultura Colombiana. (J.L.Arango, editor. Bogotá, Ediciones Guadalupe. 1971. 281 páginas
64. Reales Orozco A. ¿Por qué se droga la gente? 1ª. Edición. Bogotá. Tercer Mundo. 1991. 209 páginas
65. Lee JA. Sydney Ringer (1834-1910) and Alexis Hartmann (1898-1964) Anaesthesia 1981; 36 (12):1115-1121.
66. Restrepo Zea E. La farmacia ilustrada, 1750-1820. En "El medicamento en la historia de Colombia" (M. Pérez, Ed.) Bogotá. Schering-Plough-Editorial Nomos. 1998. 83-119.
67. Serpa-Flórez F. Bosquejo de la Historia de la Medicina Colombiana. 1ª edición. Bogotá. Depto. Publicaciones Fundación Universitaria Manuela Beltrán. 1999. 455 páginas.
68. Wood A. Pill of the century (Bayer's aspirin turn 100) 1999. www.findarticles.com
69. Ellison MR. (Surgeon 33rd Regiment, 1st Brigade Virginia Vol.) Blood and Blood Transfusions. Apartes del texto. www.inventors.about.com
70. Basic timeline of medical history from 1851-1995 www.medhelpnet.com/medhist5.html

G) Ciencia e industria en el siglo XX

71. Amaro-Méndez S. Breve Historia de la Endocrinología. La Habana. Editorial Científico-Técnica, Instituto Cubano del Libro.1975.
72. Arango Loboguerrero L. La botica de principios del siglo XX. En “El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia” 1898-1998”(M.Pérez, E.Otero-Ruiz, eds).Bogotá. Afidro-Editorial Nomos.1999.pp.: 37-42.
73. Arango Loboguerrero L. “Los específicos: un prodigio en cada frasco”, Jorge Márquez y Víctor García (editores): Poder y saber en la historia de la salud en Colombia. Procircas, Medellín, 2006.
74. Raventós José M., Historia de la publicidad gráfica colombiana, Bogotá, Puma, 1982.
75. Raventós José M. Cien años de la medicina en Colombia a través de la comunicación. 2007.
76. Axelrod J. An unexpected life in research. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988. 28:1-23.
77. Berger M. Biólogos famosos. 1ª.Edición. México. Editorial Pax. 1970. 226 páginas.
78. Bliss M. The discovery of insulin. 1a.edición. Toronto. McLellan and Stewart Ltd.1982.304 páginas.
79. Bridge N J. Ciento cincuenta grandes científicos. Santiago. Galaxia del Libro S.A. 1993. 115 páginas.
80. Enersen OD. Ernest Henry Starling. www.whonamedit.com
81. Fogel R, Rogers P. Fun, and facts, about fungi: Penicillin, the first miracle drug. March 2000. www.herb.Isa.umich.edu/kidpage/Penicillin.htm
82. Frey R, Lesney MS. Anodynes and estrogens, the Pharmaceutical Decade. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
83. Guzmán-Urrego MA. Enfermedades bacterianas, la gran conquista el siglo. En “El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia” (M.Pérez,Editor). Bogotá, Afidro-Editorial Nomos, 1999. pp.63-89.
84. Harvey AM, McKusick VA. Osler’s Textbook revisited. 1a.edición.New York. Meredith Publishing Co.1967 361 páginas.
85. Herrera Pontón J. Historia de la anestesia en Colombia, Primera Parte. Rev Col Anesthesiol 1973. 1: 67-72.
86. Jaffe B. Hombres de ciencia norteamericanos. Ed. Antonio Zamora, Buenos Aires, 1957.
87. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of psychiatry, behavioral sciences, clinical psychiatry. 7th Edition. Williams & Wilkins, Baltimore. 1994. 865-1015.
88. Kendall EC. Nobel Lecture: The development of cortisone as therapeutic agent. www.aim25.ac.uk/
89. Koehler C.S.W. Aids, arteries and engineering, epidemics and entrepreneurs. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
90. Laroche G. L’endocrinologie. Ann D’Endocrinol (Paris). 1939. 1: 1-2.

91. Lesney MS. Patents and potions, entering the Pharmaceutical Century. American Chemical Society. In "The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery". 2000. www.pubs.acs.org/
92. Lesney MS, Miller JB. Harnessing genes, recasting flesh. Closing the Pharmaceutical century. In "The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery" (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
93. Miller JB. Antibiotics and isotopes, Swingtime. In "The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery" (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
94. Noordeen, SK. Leprosy. En "Conn's Current Therapy (RE Rakel, Editor).1994. WB Saunders, Philadelphia. Pp. 89-94.
95. Oates JA; Wilkinson GR. Principles of Drug Therapy. Harrison's Principles of Internal Medicine (KJ Isselbacher, E Braunwald et al, Eds). 13th edition, New York, McGraw-Hill.1994. Páginas 393-405.
96. Otero Ruiz E. Endocrinología y opoterapia, del receptor a la enfermedad. En "El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998"(M.Pérez, E.Otero Ruiz, Eds.) Bogotá. Afidro-Editorial Nomos.1999. Pp.225-235.
97. Ponce D'León LF, Rodríguez A. De la botica al medicamento de síntesis. En "El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia"(Ed.M.Pérez).Bogotá, Afidro-Editorial Nomos,1999. pp.43-59.
98. Rojas W. Inmunología. 9^a. Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín., 1993. 388 páginas.
99. Schwartz TB. Henry Harrower and the turbulent beginnings of endocrinology. *Ann Intern Med* 1999. 131: 702-706.
100. Sotomayor Tribin H. Encrucijada de la botánica a la química. En "El medicamento en la historia de Colombia".(M.Pérez, Ed.).Bogotá. Schering Plough-Editorial Nomos.1998.pps.121-153.
101. Sotomayor Tribin H. El tránsito hacia los medicamentos modernos, los primeros 45 años del siglo XX.En "El medicamento en la historia de Colombia"(M. Pérez, Ed.), Bogotá, Schering Plough- Editorial Nomos. 1998. pp.157-187.
102. Steele P. Where did that come from? www.currentdrugdiscovery.com
103. The Nobel Prize Internet Archive. Winners of the Nobel Prize in Physiology and Medicine. www.nobelprizes.com
104. Tweedy BD, Lesney MS. Prescriptions and Polio, Postwar progress. In "The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery" (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
105. Wilson JD. Vitamin Deficiency and Excess. Harrison's Principles of Internal Medicine. (KJ Isselbacher, E Braunwald et al, Eds). New York, McGraw-Hill.1994. Páginas 472-480.
106. Yanaihara C. Gastrointestinal hormone research, its progress and achievements. *Foods Food Ingredients J Japan*. 2002. No.201.
107. Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas (en prensa, Academia Nacional de Medicina).

H) Las casas farmacéuticas.-

108. Ashby A. Looking back, a pictorial assay of the history of Wyeth-Ayerst. *Communiqué*, summer 1993.6-9.
109. BMS. A history of Bristol Myers-Squibb. www.bms.com/aboutbms/ourhis/
110. Hailey A. *Medicina Peligrosa*. 1970. Círculo de Lectores, Bogotá. 274 páginas.
111. Harris G. Merck fue contra la corriente y ganó. *The Wall Street Journal* (Edition Enero 10, 2001)
112. Henry CM. The next pharmaceutical century, the future. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor) www.pubs.acs.org/
113. Hutchinson D R, Martínez Trueba A. *Guía práctica de CGP para investigadores*. 1ª. Edición, Brookwood. Brookwood Medical Publications, 1993.26 páginas.
114. IMS Health. M&A divers decade of change. www.ims-global.com
115. KIPnotes.com (We bring the library 2 U). *Drugs* (Un listado de libros sobre los laboratorios farmacéuticos). www.kipnotes.com/Drugs.htm
116. Landero I, Ferester M, Kestenberg J, Rosenstein E. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. 1944. Editorial PLM, Méjico. 599 páginas.
117. Lareo LR. De la molécula a la enfermedad, diseño moderno de medicamentos. En “El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998” (M.Pérez,E.Otero Ruiz, Eds.).Bogotá, Afidro-Editorial Nomos, 1999. pp.289-297.
118. Pérez M. Creciendo a través de la investigación, historia de la corporación Schering-Plough. En “Los medicamentos en la historia de Colombia”(M. Pérez, Ed.) Bogotá, Schering Plough-Editorial Nomos.1998. Pps.189-224.
119. Pfizer historical. A historia da Warner-Lambert. www.warner-lambert pt/
120. Pfizer. Taking risks to meet new challenges. www.pfizer.com/history/
121. Pizzi RA. Salving with science, the Roaring Twenties and the Great Depression. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
122. Ponce D’León LF, Rodríguez Hernández A. De la botica al medicamento de síntesis. En “El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998. (M. Pérez-E.Otero-Ruiz, eds).Bogotá. Afidro-Editorial Nomos.1999.pp.43-59.
123. Ruffat M. One hundred and seventy-five years of French pharmaceutical industry, the history of Synthelabo. Paris, Editorial La Découverte. 1999. 12 capítulos.
124. Schaffer Library of Drug Policy: Some events in the history of drugs. <http://www.druglibrary.org/schaffer/history/histsum.htm>
125. Silva MC, Hilfiker A. *Novartis, Ciencias de la Vida*. 1ª. Edición. Bogotá. Diego Samper Ediciones .1997. 120 páginas.
126. Smith JP, Riordon JR et al. Organizational portraits, companies and agencies. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor). www.pubs.acs.org/
127. SmithKline Beecham. The Company, overview, the history. www.sb.com/company/hist/

128. Villate M. Afidro, 40 años en la salud de los colombianos, 1958-1998. En "El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia, 1898-1998.(M.Pérez, e. Otero-Ruiz, Eds.).Bogotá.Afidro-Editorial Nomos.1999.pps.306-321.
- 129.Wood A. Adverse reactions to drugs. Harrison's Principles of Internal Medicine (KJ Isselbacher, E Braunwald et al, Eds.), 13th edition, New York, McGraw-Hill.1994. Páginas 405-412.
- 130.Prous JR. Editor, Un siglo de progreso en farmacoterapia 2006. Prous Science, Barcelona. <http://www.prous.com>
- 131.Serendipia ¿Quién descubrió el Viagra?
www.encolombia.com/materialdeconsulta7medicina/tensiometrovirtual.htm



