



HONDURAS PEDIÁTRICA

ISSN 0018-4535

VOLUMEN XXXI - Diciembre 2015

JAMES WATSON Y FRANCIS CRICK
**PREMIO NOBEL
DE MEDICINA**

**Suplemento Especial
Histórico y Científico**

DEDICADO A
TODOS LOS PEDIATRAS DE
HONDURAS

Recuerde
siempre
vacunar
a sus hijos.



HONDURAS PEDIÁTRICA

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN PEDIÁTRICA HONDUREÑA, TEGUCIGALPA M.D.C., HONDURAS C.A.

VOLUMEN XXXI

SUPLEMENTO ESPECIAL

Suplemento Especial - 2015

DIRECTOR COMITÉ EDITORIAL

Dr. Carlos Rivera Williams

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Mario Rafael Castillo Cantarero

Dra. Ingrid Carolina Arambú Elvir

Dr. Luis Carlos Hernández Motiño

Dra. Mirza Yamileth Lara Castillo

Dra. Karen Iveth Girón Cáliz

Dr. Ramón Humberto Alvarenga Calidonio

Dr. Sandra Melissa Ramos Rodríguez

Tel./Fax: (504) 2239-0484

E-mail: aspehon@yahoo.com

aspehon@hotmail.com

Apartado Postal 3212

Tegucigalpa, M.D.C. Honduras, C.A.

Indexada

www.bvs.hn

www.pediatricahonduras.org

CONTENIDO

PRÓLOGO Y EDITORIAL	2
 CAPÍTULO I Santiago Ramón y Cajal y su pasión por la investigación de las neuronas	 3
 CAPÍTULO II Fleming y la penicilina	 10
 CAPÍTULO III El cirujano del pueblo Crawford Long y la anestesia quirúrgica	 15
 CAPÍTULO IV Roos Granville Harrison y el cultivo de tejidos	 19
 CAPÍTULO V Primera parte: Maurice Wilkins, Watson y Crick y el ADN.	 24
 Segunda parte: Craig Venter y Francis Collins y el genoma humano	 28
 CAPÍTULO VI Adrián Zorngiotti, Jabob Rajfer, Ian Osterloh y la medicina sexual	 34
 Inicio de la revolución sexual femenina	 40
 Bibliografía	 40

PRÓLOGO

Me he permitido con la anuencia de mis lectores, incluir un apéndice con las doce aventuras de mi héroe mitológico favorito Hércules o Héracles según quieran ustedes llamarlo para no dejarlos con el deseo de conocer algo más sobre este personaje mítico Heráeles. Los invito además haciendo acopio de su imaginación a compaginar los doce mayores descubrimientos médicos de mi elección a los doce trabajos de Hércules, buscando las mayores coincidencias. A lo mejor los amables lectores podrán hacer mejores aportaciones en ese sentido. Por mi lado considero que el primer trabajo que es el de Andrea Vesalio coincide mucho con el último trabajo de Hércules que desciende al reino de los muertos, Hades o Tártaro. En efecto Vesalio descendió muchas veces al reino de los muertos al desenterrar cadáveres en los cementerios peleándose con perros salvajes y escondiendo los restos de un ajusticiado debajo de su cama para hacerle la disección al día siguiente, todo por descubrir los misterios que encerraba el cuerpo humano.

El segundo trabajo que es el de Harvey coincide con el décimo de Hércules en el que erige las dos columnas de Gibraltar pues el conocimiento de la circulación mayor y menor constituyen los dos grandes pilares de la cardiología.

El tercer trabajo que es el de Jenner y la vacunación coincide con el octavo de Hércules que son las yeguas de Diomedes que se alimentaban con carne humana como los virus de la viruela y que Jenner encadenó para siempre con su vacuna.

El cuarto que es el de Semmelweis es el quinto de Héracles que consistió en limpiar en un día los sucios establos del Rey Augías que apestaban todo el Peloponeso. Usando simplemente agua, el hijo de Zeus al igual que Semmelweis con su asepsia logró ese casi imposible propósito.

El quinto que es el de Roengen y los Rayos X es el tercero de Hércules que consistió en atrapar a la veloz Cierva de Cerinia. Roengen atrapó la veloz onda electromagnética grabándola en una película fotográfica.

El sexto que es el de Antoni Van Leeuwenhoek está representado por la Hidra de Lema que es el segundo trabajo de Hércules que mata a ese terrible monstruo con mil cabezas de serpiente como son las bacterias descubiertas por esos eminentes científicos.

El séptimo que es de la anatomía patológica es el cuarto de Hércules que logra apresar al Jabalí de Erimanto utilizando cadenas para amarrarlo como Ramón y Cajal también logra apresar la estructura de las neuronas utilizando colorantes de plata.

El octavo que corresponde a Fleming es el sexto trabajo de Hércules que consistió en matar a las innumerables aves Estinfálicas con garras y pico de bronce, devoradoras de hombres, utilizando flechas envenenadas, al igual que Fleming que utilizó flechas de penicilina para matar a las bacterias que son también devoradoras de hombres.

El noveno de la anestesia es el primero de Hércules que logra atrapar y vencer al león de Nemea así como la anestesia somete al dolor.

El décimo que es el de los cultivos de tejidos corresponde al séptimo que consiste en someter y atrapar vivo al toro de Creta,

como los cultivos logran atrapar y mantener vivas las células que se cultivan.

Wilkins y el ADN corresponden al noveno trabajo de Hércules que vence a Hipólita reina de las amazonas y le quita el cinturón que le había regalado Ares así como Wilkins vence al ADN y le arrebató el secreto de su estructura.

El duodécimo y último que es Adrián Zorngniotti y la medicina sexual me parece que lo representa el undécimo trabajo de Hércules que consiste en robar las manzanas de las Hespérides que son los frutos de manzano de oro, regalo de bodas de la madre naturaleza a Hera así como el ser humano esconde su tesoro que es la virilidad, regalo de Dios al hombre y que los científicos tratan de robarse y descifrar su secreto para recuperar la salud sexual perdida.

Dr. Carlos Rivera Williams

**Decano de la Pediatría Mesoamericana y del Caribe
Autor del libro: "Los 12 Trabajos de Hércules."**

EDITORIAL

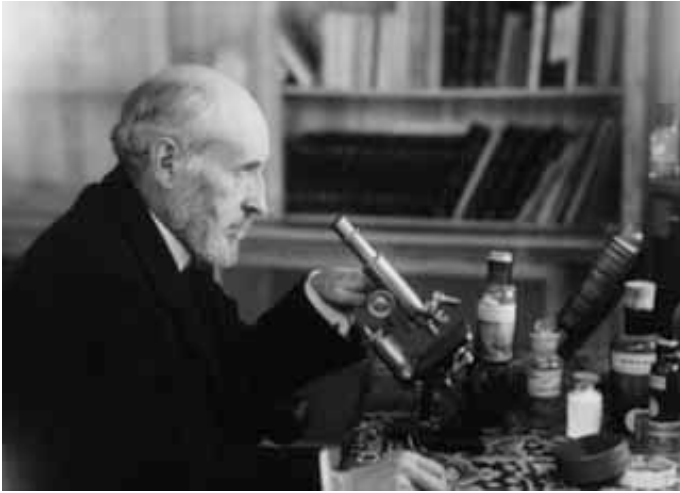
Cada vez se invierte más dinero en salud y educación. Hasta el 40% del Producto Interno Bruto (PIB) en países como Noruega, y apenas el 7% en ambos rubros en nuestro país. Las expectativas de vida están creciendo llegando en Estados Unidos hasta los 75 años y en Honduras hasta los 72 años propiciando el incremento de la tercera edad y la disminución de la mortalidad infantil y de la natalidad. Como contraparte de lo anterior se incrementa los problemas ecológicos, el calentamiento global, los gases con efecto invernadero, la falta de agua y el aumento de las enfermedades crónicas, la violencia y la corrupción.

A menudo se ha dicho que es imposible saber hacia donde vamos a menos que sepamos de donde venimos y que somos; lo cual es sobre todo verdadero en el campo de la medicina y su historia puede iluminar el presente y apuntar hacia el futuro. Nuestra revista esta lejos de ser sólo una recopilación de artículos médicos ya que adopta un enfoque multicultural dedicando un espacio considerable a los tipos de medicina que los antropólogos normalmente estudian como las tradiciones curativas islámicas, chinas o hindúes ya que solo siendo ciegos no comprenderíamos que estas tradiciones tienen mucho que enseñar a nuestros médicos y de hecho muchas de ellas han venido para quedarse como la acupuntura, el zen junto con otras terapias alternativas occidentales como la aromaterapia, la cromoterapia y la fitoterapia algunas de las cuales ya se practican en nuestro país demostrando que ningún tratamiento posee el monopolio de la medicina efectiva. Nuestra pediatría como tal apenas tiene 6 décadas y hemos bajado la mortalidad infantil del 50% al 18% actualmente. Por supuesto también nuestra revista ofrece motivos de reflexión para nuestros médicos hondureños ¿seremos capaces de desarrollar una medicina que pueda ser tolerada y pagada por los enfermos, una medicina apropiada a nuestras necesidades y manera de vivir, una medicina que nos podamos permitir y que no sea cara y que abarque a toda nuestra población de pobres? Los datos históricos ofrecidos en esta revista pueden ayudarnos a crear un juicio con conocimiento de causa.

Dr. Mario Castillo

Presidente Asociación Pediátrica de Honduras 2015

CAPITULO 1

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL Y SU PASIÓN
POR LA INVESTIGACIÓN DE LAS NEURONAS

Un trabajo equivalente a la investigación mundial de medio siglo.

Aunque la existencia de las neuronas es hoy incuestionable, los defensores de la teoría reticular (vigente hasta que Ramón y Cajal hizo públicas sus observaciones), trataron de desprestigiar su tarea.

“Todo hombre puede ser si se lo propone, escultor de su propio cerebro.”

S. R. y C.

Los avances de la ciencia en general y de la medicina en particular, son habitualmente el resultado de al menos dos condiciones: por un lado el paulatino incremento del conocimiento que resulta del esfuerzo cotidiano de múltiples individuos que, grano a grano enriquecen el cuerpo de conocimientos; por el otro lado, este avance es en ocasiones impulsado por las aportaciones de un solo individuo. Estos últimos, de acuerdo a sus circunstancias, han tenido rasgos de genialidad, una amplia visión y una entereza suficiente para persistir en el empeño. La historia nos evidencia numerosos ejemplos, afortunadamente, de pensadores que han modificado el conocimiento, impulsado el cambio o se han abierto o cimentado nuevas áreas de la creación científica. Uno de estos ejemplos, es Don Santiago Felipe Ramón y Cajal, médico y humanista español, laureado en 1906 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, quien se destacó en el campo de la investigación, las artes y la docencia, lo que lo convierte en un ejemplo excepcional. Además es el padre de la anatomía patológica y de la histología moderna. Los Precursores: Thomas Sydenham (1624-1689), inglés, es el primero en agrupar las enfermedades por síntomas. En la portada de su libro citó al filósofo Francis Bacon “Nosotros no tenemos que imaginar ni pensar, sino encontrar lo que la naturaleza hace o produce”. El verdadero conocimiento de la etiología de la enfermedad estaba por venir en la figura del Italiano Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), quien facilitó un modelo anatómico al mostrar la

relación entre la enfermedad y los órganos humanos. Morgagni era otro hijo de la Universidad de Padua. En su libro *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis...* (Los sitios y las causas de las enfermedades como aparecen en la anatomía), escrito cuando tenía 80 años, relacionó los síntomas en pacientes vivos con los exámenes obtenidos de sus cuerpos después de muertos. Constituye el primer libro de texto de anatomía patológica.

La escuela de París. El fundador de la Escuela de Medicina de París, regida por maestros y clérigos fue Pedro Abelardo protagonista del drama amoroso “Abelardo y Eloísa”. En dicha escuela los estudiantes tenían que ir solteros so pena de no alcanzar el título de Médico. En París brilló el mayor genio del siglo XIII: Alberto Magno, el “Doctor Universalis”, considerado el hombre más sabio de la Edad Media, maestro de Santo Tomás de Aquino, de Rogerio Bacón llamado el “Doctor Mirabilis”: quien fue el primer hombre de ciencia partidario del experimento y enemigo de los dogmas, y de Petrus Hispanicus, quien fue el único médico que llegó a ser Papa, Alberto Magno no solo fue médico sino también Botánico, partidario de la medicina experimental y tuvo que enseñar en tribunas al aire libre para poder acomodar a los cientos de estudiantes que seguían sus sabias enseñanzas.

Corría el año de 1806. La figura hegemónica del Gran Corso, el emperador Napoleón Bonaparte cubría toda Europa, París era la metrópoli médica mundial. Llamaba la atención la labor de Pierre Joseph Desault (1744- 1795), el maestro de la clínica quirúrgica, El Barón Jean-Nicolas Corvisart des Marets, profesor del Colegio de Francia y médico de cámara de Napoleón, cuya obra aparecida en 1806 “Ensayo sobre las Enfermedades y Lesiones Orgánicas del Corazón y de los Grandes Vasos” fue considerada por más de un siglo como la Biblia de la cardiología de la cual Corvisart es el padre ejerciendo en el famoso Hotel-Dieu de París. Philippe Pinel (1755- 1826), que liberó de sus cadenas a los dementes, en el Hospital de Bicêtre en París, haciendo más humanitaria la atención de los mismos.

Juan Martín Charcot (1825- 1893) el Padre de la Neuro Psiquiatría cuyas lecciones de los martes en el Hospital de la Salpêtrière, atraían una concurrencia tan nutrida como selecta de donde surgieron los más ilustres continuadores de su obra como Gilíes de la Tourette, Babinsky, Marie y Sigmund Freud quien debido a su incapacidad para inducir el sueño a través de la hipnosis, inventó en su nativa Viena lo que hoy conocemos como “el psicoanálisis”, es decir un método de exploración Psíquica sin tener que recurrir al hipnotismo; sus seguidores han querido hacer de este método una panacea que lo mismo sirva para diagnóstico y tratamiento, siendo más aún, toda una filosofía y concepción de la vida. Y volviendo al tema que nos ocupa encontramos por último la figura cimera de Marie-Francois Xavier Bichat (1771- 1802) en los campos de la histología y de la anatomía descriptiva de las cuales es su fundador.

En un solo invierno hizo 600 autopsias y pensó que la enfermedad se localizaba en determinados tejidos y estimaba la vida como el complejo conjunto de funciones que resiste a la muerte. Las membranas o tejidos de Bichat se convirtieron en la unidad básica del ser vivo. Los trabajos de Bichat completan el círculo de la Escuela de París. Y continuamos en Alemania con el gran Rudolf Ludwig- Karl Virchow (1821- 1902) considerado también como uno de los fundadores de la moderna anatomía patológica. Era natural de Pomerania, Prusia. En su obra *Patología Celular* (1858) describió el cuerpo como una comunidad de células opuesta al criterio absolutista de los humores y definió la enfermedad como la vida modificada por la reacción celular contra estímulos externos, acabando con la teoría de los cuatro humores de Hipócrates que prevaleció durante siglos. Hipócrates el Padre de la medicina nació en la Isla de Cos en el siglo IV antes de Cristo y resumió los 215 escritos que se le atribuyen (algunos de ellos fueron escritos por sus seguidores) en su libro "*Corpus hipocraticum*". Fue famoso también por su teoría humoral, por sus descripciones clínicas, moral medica y los aforismos algunos de ellos han perdurado a través de los siglos. Por ejemplo aquel que dice que "la vida es breve y el arte largo, la ocasión fugaz, el experimento falaz y el juicio difícil". Aquel otro que afirma que "Para las enfermedades más graves, solo son eficaces las curas muy precisas" y el otro muy conocido que prescribe que "Lo que la medicina no cura lo cura el hierro y lo que no cura el hierro lo cura el fuego y lo que el fuego no cura, debe considerarse incurable".

Virchow en su publicación "*Sólo Colegas Médicos*" demostró que se puede ser un médico a la par que científico y clínico de primer orden, y político. Fue miembro de la Asamblea de Diputados Berlinesa, siendo en 1861 cofundador del Partido Progresista Alemán. En el parlamento Prusiano fue el portador del conflicto constitucional, y al mismo tiempo, el más duro crítico de Bismarck, llegando la enemistad entre el Canciller de Hierro y Virchow, a tal extremo, que el primero retó a duelo al segundo, pero el médico declinó el combate, prefiriendo irse con su amigo el arqueólogo aficionado Sehliemann descubridor de la mítica Troya, a continuar las excavaciones en Turquía. En 1880 Rudolf Virchow obtuvo un puesto en la dieta del Imperio, conservándotela durante 13 años. A la avanzada edad de 80 años, ejercía aún activamente su profesión, desempeñando al propio tiempo su cátedra en la Universidad, y no suspendiendo tampoco sus demás ocupaciones científicas y políticas. Falleció en 1902 a consecuencia de un accidente, pleno aún, de lozanía espiritual. Nos imaginamos como estaría de contento este hombre genial si supiera que la célula continua siendo la unidad funcional del organismo humano y que en octubre del año 2003 el premio Nobel de Química fue concedido a los Norteamericanos Peter Agre y Roderick Mackinnon por sus descubrimientos sobre el transporte del agua y las sales a través de las membranas de las células de los organismos vivos.

Otros Anatomo-patólogos. Pocos de los profesores famosos de esa época, estuvieron de acuerdo con Virchow, entre ellos se puede citar a Karl Rokitansky, a Josef Skoda, ambos extraordinarios anatomo-patólogos el primero austriaco y el otro checoslovaco. Hacía mediados de siglo, Viena consiguió la supremacía en anatomía patológica, gracias a Karl von Rokitansky (1804-78), quien describió la atrofia amarilla aguda del hígado, llamada también enfermedad de Rokitansky. Es digno de mención

en esta época, otro anatómo-patólogo vienés, Koleschka, ayudante de Rokitansky, que había muerto de una septicemia, después de haberse herido con un instrumento en el momento de hacer una autopsia. Esto convenció a Semmelweis, contemporáneo de todos ellos, de que la septicemia podía producirse por el contacto de sustancias tóxicas o infecciones que se encontraban en los cadáveres.

Por otro lado la norma de observar, en lugar de teorizar, dio lugar a la aparición de una rama de la anatomo- patología, la medicina legal. Un precursor de esta nueva practica fué el italiano Fortunato Fedele, cuyos trabajos publicados en 1602 trataban de la certificación de la virginidad, heridas letales, jurisprudencia sobre tóxicos y enfermedades hereditarias.

Otra obra famosa fue "*Quaestiones medicolegales*", de Paolo Zacchia, publicada en 1621 y considerada como un tesoro de historias de casos medicolegales. El problema corriente del infanticidio tan común entre los padres, fue notablemente aclarado por Swammerdam, quien descubrió que en la persona viva, al ser sumergida en el agua, le flotan los pulmones después de muerta, pero que en el recién nacido que no ha respirado, los pulmones se hunden. Esto se conoció con el nombre de la "docimasia pulmonar". Jean Cruveilhier (1791-1874), fue el primero que ocupó la Cátedra de Patología de la Universidad de París y sostuvo que la flebitis era el factor dominante en todas las enfermedades; asimismo describió la sintomatología de la úlcera péptica y la confirmó experimentalmente.

En resumen, los trabajos de estos grandes precursores establecieron la importancia del examen post mortem que permite a los médicos mejorar sus diagnósticos y pronósticos relacionando los resultados obtenidos con la enfermedad previa del paciente, comparando, las lesiones que encontraron en el cuerpo muerto con los síntomas y señales que ellos habían observado en el paciente cuando estaba vivo. Esto se convirtió en uno de los pilares de la ciencia médica moderna. Como decía Bichat en su libro "Puedes tomar notas durante 20 años y todo lo que tendrás será una confusión de síntomas y de fenómenos incoherentes. Abre unos pocos cuerpos y la oscuridad pronto desaparecerá".

Don Santiago Ramón y Cajal nació el primero de mayo de 1852 en Petilla de Aragón, un pueblo de la provincia de Navarra en España; su madre fue Doña Antonia Cajal y su padre el Dr. Juan Ramón quien por si mismo es digno de admiración. Don Juan Ramón pasó de ser ayudante de sangrador y barbero, a cirujano gracias a su esfuerzo autodidacta y los estudios que realizó en Zaragoza, Barcelona; este amor por el estudio fue transmitido exitosamente a su hijo Santiago desde temprana edad, (ie manera tal que a los seis años sabía francés, aritmética y geometría, además de escribir con claridad.

Desde niño mostró habilidad para el dibujo, destreza que le redituaria más tarde en su carrera, también por los novedosos aparatos como el ramófono y por la fotografía, afición que lo acompañaría toda su vida; su talento con las artes estuvo a punto de desviarlo hacia la pintura, en donde destacó como estudiante. Pero para nuestra fortuna continuó su educación formal, en 1860 ingresó al bachillerato y en 1869 inició su preparación en medicina en la Universidad de Zaragoza donde al año siguiente fue

nombrado ayudante de disección de la cátedra de anatomía en la que su padre era profesor. A los 21 años, en 1873, obtuvo el título de licenciatura en medicina; ingresó al Cuerpo de Sanidad Militar y al año siguiente fue enviado a Cuba.

A fines del siglo XIX, España se encontraba inmersa en profundas tribulaciones políticas tanto internas como externas; dentro de estas últimas se encontraba la rebelión independentista Cubana con una descarada ingerencia de Estados Unidos de Norteamérica, la que don Santiago lamentaría con ardor patriótico. A esa Cuba en guerra fue enviado Don Santiago en donde permaneció por un año, jamás entró en combate, se encontraba a cargo de una enfermería militar en donde atestiguó diversos horrores, incluyendo la corrupción administrativa, y en donde contrajo paludismo y disentería que le causaron tales estragos de salud que lo obligaron a regresar a su patria; esta experiencia contribuyó a forjar su carácter y a fortalecer aún más el profundo amor por su patria.

Una vez recuperado inició sus estudios de doctorado; en ese tiempo la cátedra de histología se cursaba en este nivel y no en la licenciatura en donde había tenido un breve acercamiento con la microscopía.

A esa experiencia primigenia con las preparaciones microscópicas atribuye Don Santiago un afecto determinante en su vida: "tengo por seguro que esa viva impresión, provocada por la visión directa del mecanismo íntimo de la vida, fue una de las causas de mi afición a los estudios biológicos. En 1877, de su propio y escaso peculio, obtuvo un microscopio e instaló en un desván un laboratorio de histología y microfotografía mientras continuaba preparándose para los exámenes del doctorado; éstos los presentó en 1878 con brillantez. Posteriormente obtuvo la plaza de director de los Museos de Anatomía en la Universidad de Zaragoza y el 19 de julio de 1879 se casó con doña Silveria Fañanás García.

A pesar de lo anterior, se dio tiempo para unirse formalmente en la investigación científica lo que culminó con la publicación de su primer trabajo en 1880: Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria, ilustrado con grabados litográficos elaborados por él mismo, para lo cual tuvo que aprender esta trabajosa técnica porque no podía pagar la elaboración de la misma a algún artista. En este primer estudio trataba de aportar datos que aclararan cuáles eran los mecanismos de la inflamación, problema que en ese entonces no solo no se conocía, si no que era materia de candentes discusiones entre los grandes patólogos e investigadores de la época y que, como se sabe, no fue resuelto sino hasta muchos años después.

Su segundo trabajo lo publicó en 1880, también en Zaragoza, en impresión limitada e ilustrada con litografías a color realizados por el mismo, y corrió con la suerte semejante al anterior. En esta segunda publicación: Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas en los músculos voluntarios de la rana, plasma algunos de los fundamentos de las técnicas de impregnación argéntica para unir a las células nerviosas y algunas novedades sobre la morfología de las terminaciones nerviosas.

Estas dos publicaciones le sirvieron a Don Santiago para medirse a sí mismo en cuanto a investigación se refiere: a su elaboración

dedicó un gran empeño pues no sólo invirtió horas y horas de investigación sino que hacía sus propias preparaciones histológicas, desde la fijación, inclusión, deshidratación y corte, hasta la tinción y la investigación sobre estas, la interpretación y, como se mencionó previamente, elaboró los grabados que ilustraban los trabajos, además de cuidar la edición e impresión de los mismos. Si comparamos ese esfuerzo cuasi artesanal, la época y el lugar en que estos trabajos se realizaron, con el esfuerzo que aún hoy en día se necesita para publicar un artículo de investigación, apreciaremos mejor lo colosal de su tarea. Su gran capacidad para trabajar, pensar y plasmar sus ideas lo acompañarían en su larga y prolífica carrera; a pesar de esta carga de trabajo siguió cultivando su afición a la fotografía, el ajedrez y la pintura aunado a la consolidación de su familia y a la participación en la vida social y académica de su comunidad.

A los 31 años de edad, a principios de 1884, se trasladó a Valencia en donde se ocupó de la cátedra de Anatomía, continuó con sus trabajos de investigación sobre histología e inició algunos nuevos. Su imaginación lo llevó a publicar ficciones denominadas Narraciones Pseudocientíficas que signaba con su nombre o con el pseudónimo de Doctor Bacteria y en donde se aparecía su buena técnica literaria, su afición por la escritura y por las discusiones fisiológicas. Su espíritu inquisidor lo orilló a abrir una consulta privada sobre hipnotismo, materia que estaba de moda en esos tiempos; sin embargo, su carácter no se avino a esta modalidad de la práctica médica por lo que cerró la consulta sin haber cobrado sus honorarios; pero fue motivo de nuevos estudios y publicó algo al respecto, además de preparar los ensayos que quedaron inéditos y se perdieron durante la guerra civil española; anotaba y analizaba todos sus sueños y los que sus amigos y personajes de confianza y parte de sus análisis se publicaron de forma incompleta en una revista denominada *Cajal*. Él publicó también en esta época los *Cuentos de Vacaciones*, una colección de 12 narraciones pseudofilosóficas como él las calificaría posteriormente.

Otra actividad que él realizó durante este período, y que reflejaba su carácter polifacético y rigor científico, fue trabajar sobre el cólera a propósito de una epidemia que azotó la comarca de Valencia en 1885. Con sus experimentos describió algunas propiedades hasta entonces desconocidas de la bacteria del cólera en cultivo y describió que era posible proteger a los animales de laboratorio de los efectos tóxicos del cólera inyectándolos subcutáneamente, antes de la exposición, con patógenos virulentos previamente muertos por el calentamiento; el crédito de este procedimiento se atribuye a M. M. Salmón y T. Smith, quienes en febrero de 1886 - un año después - publicaron su artículo "On a new method of producing immunity from contagious diseases" en los "Proceed Biol Soc Washington"; nuevamente Don Santiago fue ignorado por escribir en español, en ediciones limitadas y porque: "Eran tiempos harto difíciles para los españoles aficionados a la investigación. Debíamos luchar con el prejuicio universal de nuestra incultura y de nuestra radical indiferencia hacia los grandes problemas biológicos en este punto hemos estado tentados a expresar algunas analogías, con nuestra época y nuestro país, que vienen a la cabeza, pero la prudencia impide comentarlas. (Todo lo anterior es igual en Latinoamérica con raras y honrosas excepciones)

Gracias a los incidentes previamente narrados, Don Santiago fortaleció su inclinación por el estudio de la histología y la patología y decidió "despedirse con pena" de la bacteriología, a la cual regresaría ocasionalmente. Así, continuó con sus observaciones microscópicas de los tejidos y publicó varios artículos sobre histología comparada; su pasión por esta rama de la medicina quedó plasmada en el libro Elementos de histología y técnica micrográfica, obra que fue publicada desde 1884, en fascículos periódicos durante cuatro años y que contenía cientos de grabados que, como era de esperarse, fueron elaborados por el mismo. Con el propósito de divulgar el conocimiento de la histología publicó un serie de artículos agrupados bajo el título de "Las maravillas de la historia".

De esta manera, Don Santiago se consolidó como un formidable histólogo y, a decir de él mismo, después de "... las exploraciones sistemáticas por los dominios de la anatomía microscópica llegó el turno del sistema nervioso, esa obra maestra de la vida. " Es en este territorio donde hizo sus aportaciones geniales y contribuyó notablemente al avance de la medicina. Hace más de 120 años, cuando Don Santiago inició su aventura, la tecnología era primitiva, sobre todo a la luz de nuestros conocimientos actuales; una buena parte de las labores rayaban en la artesanía y las artes ya se ha embozado, no había técnicas confiables para preparar y fijar los tejidos y células, las tinciones histológicas estaban en fase embrionaria, al igual que la física y la química aplicada a los laboratorios de investigación biológicas; a lo anterior podemos sumar las limitaciones en las comunicaciones internas y externas, por lo que los grupos de investigadores permanecían relativamente aislados y los conocimientos tomaban mucho tiempo en diseminarse, además de las limitaciones económicas de la investigación, típicas en todos los tiempos especialmente en países con escasa tradición científica. A todo lo anterior podemos agregar la complejidad de la materia que como campo de acción escogió Don Santiago, de la que muy poco se conocía y lo poco que se sabía era, en buena parte, equivocado; sus primeros esfuerzos estuvieron basados en las observaciones de Heitzman, Camoy y Ranvier, entre otros ilustres investigadores asociados al desarrollo de lo que hoy conocemos como neurociencia.

Pero ni la austeridad de recursos humanos materiales científicos y tecnológicos ni la complejidad de la tarea son adversarios que el genio, el trabajo, la constancia, y el método científico no puedan superar; por el sólo hecho de haber producido trabajos científicos en estas condiciones, Don Santiago Ramón de Cajal tendrá méritos suficientes para ser dignamente recordado.

Indisolublemente ligado al trabajo y al nombre de Don Santiago está ligado el de Camilo Golgi, extraordinario histólogo que en Pavia, Italia, trabajando con condiciones no menos desfavorables que Don Santiago, había descubierto que las células nerviosas, hasta entonces prácticamente imposibles de teñir y revelar bajo el microscopio, tenían un especial apetito tintorial por los compuestos de la plata. Golgi describió que el - itoplasma de las células nerviosas puede hacerse visible después de un elaborado proceso, una difícil incubación que llevaba varios días, con una solución de cromato de plata que posteriormente se precipitaba, * con la ayuda del ácido ósmico, por el nitrato de plata; de esta manera se acumula bicromato de plata en algunas células nerviosas lo que les confiere un tinte oscuro y las hace visibles.

Ese método había sido publicado en 1883 en los "Arch Ital Neural" Pero su impacto fue nulo fuera de Italia; Posteriormente apareció, en la monografía Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervioso en 1886, nuevamente con una escasa divulgación y esta obra también fue ignorada o mal justipreciada por los escasos investigadores que tuvieron conocimiento de ella. En estos escritos de Golgi se encontraba claramente establecido que las células nerviosas tenían terminaciones libres; sin embargo, Golgi respaldó toda su vida la idea de que las células nerviosas se disponían en redes, la teoría reticular o rete nerviosa difusa, que proponía una amplia red de filamentos en continuidad unos con otros; Golgi malinterpretó toda la visión de la organización estructural del sistema nervioso. Desalentado, abandonó la investigación en esta área aunque hizo numerosas contribuciones notables al conocimiento de la naturaleza microscópica de las células y tejidos.

Luis Simarro Lacabra fue un brillante siquiatra Valenciano recién llegado de París. Interesado en la investigación neurológica había montado un laboratorio privado. La fortuna quiso que en 1887 se encontrara con Don Santiago y le mostró por primera vez preparaciones elaboradas con la técnica de Golgi; de inmediato percibió este último la importancia del método y se dio cuenta de que era la herramienta que afanosamente había buscado para estudiar el sistema nervioso. Ese mismo año se ganó la cátedra de Anatomía Patológica en Barcelona donde introdujo el método de practicar autopsias a todos los muertos de las salas hospitalarias mejorando el diagnóstico mediante la correlación clínico- patológica. Este método se continúa practicando en los mejores hospitales del mundo reconociéndole a Don Santiago la primogenitura del mismo. Además se introdujo por primera vez en la patología experimental. El año de 1888 fue el año cumbre de Don Santiago quien trabajó afanosamente publicando en el curso del mismo 18 trabajos que fueron fundamentales para el desarrollo del conocimiento del sistema nervioso central.

Alguno de estos trabajos los publicó en la Gaceta Médica Catalana y otros en la Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica, revista que ayudaba a editar con sus propios y escasos recursos, con un tiraje de sesenta ejemplares, creada expresamente para publicar los trabajos producidos en el Laboratorio de Histología de la Universidad de Barcelona; él se encargaba de hacer llegar algunos ejemplares a investigadores en el extranjero. En estos trabajos hay numerosas descripciones morfológicas novedosas que pudo hacer gracias a las modificaciones que introdujo al método de Golgi, en este año también se publicó su primer trabajo en el extranjero: "Observations sur le texture des fibres musculaires des pattes et des ailes des insectes", traducido por él mismo, en la prestigiada revista alemana Internationale Monatschrift f.anat U, Physiol., que publicaba artículos en varios idiomas.

Las teorías modulares que Don Santiago aportó a la medicina se encontraban en estos trabajos; con base en sus observaciones microscópicas de las diversas partes del sistema nervioso central, consolidó la idea de que la unidad anatómica y funcional del sistema nervioso central es la neurona y con una capacidad inductiva excepcional, del análisis morfológico, al excluir la continuidad de las células nerviosas salto al concepto fisiológico

sobre la transmisión de los impulsos nerviosos "Como en las articulaciones de los conductores eléctricos"; estableció también la importancia de la riqueza de las terminaciones nerviosas y la complejidad de sus asociaciones en las funciones mentales superiores. Actualmente, por ser prácticamente de dominio común, estas ideas podrían parecer simples, pero a finales del siglo XIX cuando tales hechos si ignoraban, estas teorías verdaderamente geniales debieron haber sonado como la explosión de una bomba de 100 megatones, pero desgraciadamente no fue así.

Los resultados de las investigaciones de Don Santiago tardaron poco tiempo en ser conocidos y más aún, en ser reconocidos. El trabajar en forma aislada y publicar en español eran dos obstáculos (no para él) casi insalvables; atento a estas circunstancias y con el afán de someter sus descubrimientos a la crítica de sus pares, sediento de información y confirmación de sus hallazgos, y porque no, en busca tal vez de la gloria, Don Santiago llevó a la práctica dos estrategias para difundir sus trabajos; primero, tradujo sus principales obras al francés, y las envió para su publicación a revistas científicas alemanas y segundo, se propuso entrevistarse con los más eminentes investigadores de Europa para mostrar sus resultados y exponer sus teorías. Lo primero lo consiguió al entablar correspondencia con el Dr. Berdeleben a quien envió dos trabajos, uno sobre la retina de las aves y otro sobre el origen y ramificaciones de las fibras nerviosas de la medula espinal; a su amigo Dr. Krause le envió un trabajo sobre el cerebelo y otro sobre el lóbulo óptico, también de las aves.

Para conseguir su segundo objetivo, decidió ir a Berlín en donde, en 1889, se celebraría el Congreso de la Sociedad Anatómica Alemana de la cual solicitó formar parte. Con sus propios recursos, para ésta su primera salida del extranjero, organizó un viaje que lo llevó, cargando su microscopio y sus preparaciones, a la Universidades de Lyon y Ginebra; en Frankfurt se entrevistó con Weigert, eminente anatomopatólogo, Edinger neurólogo y con Paul Ehrlich, quien sería posteriormente laureado también con el premio Nobel; Don Santiago había sustituido el método de tinción de Golgi por el de Ehrlich, lo que le permitió hacer observaciones más nítidas, incluso en tejidos vivos. En Berlín tuvo la oportunidad de mostrar sus resultados a Kölliker, His, Retzius y Waldeyer entre otras grandes figuras de la medicina. Su presentación causó gran revuelo, por fin había investigadores que, no solo lo entendían, con entusiasmo aprendieron la magnitud de los descubrimientos que Don Santiago hizo evidentes; tiempo después la Sociedad Alemana de Anatomía lo nombraría Benefactor de la Humanidad.

Como se ha mencionado previamente, en ese tiempo se entendía al sistema nervioso central como una madeja de filamentos conectados de manera continua y de manera difusa; estas teorías estaban respaldadas por los más prominentes neurólogos e investigadores de la época. Lo que Don Ramón sostenía era todo lo contrario: él hablaba de independencia anatómica de las células nerviosas- para las cuales el ilustre Waldeyer acuñó el término de neuronas y de contacto entre ellas, conceptos inexistentes hasta entonces y, enfatizamos opuestos a todo lo conocido hasta entonces. Nació así la "Doctrina Neuronal": probablemente su contribución más notable, proponía un cambio conceptual al conocimiento, daba un giro de 180 grados al mismo y sentaba las

bases para el ulterior desarrollo de las neurociencias. Don Santiago Ramón Cajal cumple así, como lo señalamos al principio de este texto, con las características de un individuo que impulsa el avance de la medicina al modificar el sistema de pensamiento, impulsar el cambio y al abrir y cimentar nuevos caminos en el desarrollo de la medicina.

El Dr. Kölliker, considerado en ese tiempo como el patriarca de la histología alemana, no sólo se convenció y aceptó estos novedosos conceptos sino que los abrazó como causa propia, se dio a la tarea de confirmar todos los hallazgos de Don Santiago, los difundió en la revista *Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie* que editaba y, a pesar de su avanzada edad, aprendió español para poder traducir al alemán la obra de Don Santiago.

Para completar su periplo, antes de regresar a España, visitó su antiguo amigo el Dr. Krause para intercambiar ideas, fue a Italia con el propósito de visitar a Golgi; a pesar de que visitó Génova y Pavía no pudo coincidir con Camilo Golgi, quien se encontraba en Roma ocupando un escaño en el Senado que le habían otorgado como reconocimiento a su trayectoria académica. Con el éxito obtenido en el extranjero regresó a España donde le siguió trabajando con el mismo entusiasmo y energía a pesar de continuar completamente inadvertido en su país. ¡Nadie es profeta en su tierra! Alentado por la buena acogida que su obra había tenido, Don Santiago persistió en su febril actividad; en 1890 publicó 14 nuevos trabajos y tradujo cinco más al francés, que se sumaron a 21 publicados en 1888 y 1889 y a 30 entre 1891 y 1895. En este período consolida, o amplía sus ideas sobre la transmisión del impulso nervioso y determinó que éste básicamente se distribuye de los axones, aparato de emisión, a los cuerpos neuronales y sus dendritas, aparato de recepción; define conceptos sobre la neurogénesis y el papel de los neuroblastos, demostró los postulados en este sentido de Kupffer y His, estudió la regeneración nerviosa, contribuyó a la caracterización de la retina, los ganglios nerviosos, los diferentes tipos de célula nerviosas, y los tipos de conexiones entre ellas, su localización, relaciones, distribución, las vías que siguen los axones, la naturaleza de la neuroglía y las fibras nerviosas sensitivas; hizo además nuevas contribuciones a la histología comparada, observaciones sobre la estructura del tálamo, del bulbo raquídeo, pituitaria, cuerpo estriado y un largo etcétera. También en 1890 apareció la primera edición de su libro *Manual de anatomía patológica general*, que habría de transformarse en uno de los textos clásicos de la Patología y que se mantuvo vigente hasta bien entrada de la primera mitad del siglo XX. Sus trabajos fueron ávidamente solicitados por los grandes histólogos y anatomistas de toda Europa y se tradujeron al francés, alemán e Inglés.

A los 40 años de edad se trasladó a Madrid como profesor de Histología y de Anatomía Patológica de la Universidad Central de donde llegó lleno de ideas y proyectos y en donde encontró un terreno fértil para su desarrollo. Asistía como alumno oyente, confundido entre los demás estudiantes, a las cátedras que dictaban los grandes maestros de la medicina española como Salmerón, Giner de los Ríos, Moartya y Menéndez Pelayo entre otros; en este ambiente continuó con su labor científica que a la postre sumaría 253 trabajos publicados en varios idiomas, entre ellos 15 libros; de los últimos, sin demérito de los demás, nos

permitimos mencionar: Elementos de histología normal y de técnica micrográfica, 1897, que también se constituyó en un texto clásico para el estudio de la histología durante varias décadas; Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados, 1897, en donde compila, en tres volúmenes, todos sus trabajos realizados hasta entonces;

“La fotografía de los colores: fundamentos científicos y reglas prácticas”, cuyo título es revelador por sí mismo y en donde se afirma otras de sus pasiones: la fotografía (por cierto, una estupenda colección de su material fotográfico, no biológico, se conserva en el Museo Cajal); “Reglas y consejos sobre la investigación biológica, 1897”, al cual nos referimos más adelante; Recuerdos de mi vida, 1917, en dos tomos, el segundo: Historia de mi labor científica ha sido fundamental para la preparación del presente texto; “Charlas de café, 1923”, en donde expone su vena literaria y el Manual técnico de anatomía patológica, 1918, otro texto clásico. Por otra parte el ambiente de Madrid le permitió también satisfacer y expandir su vasta cultura y su biblioteca que ya para entonces constaba de 10,000 volúmenes.

Ante lo apabullante y revolucionario de sus contribuciones, los reconocimientos, esta vez no tardaron en llegar. En febrero de 1894 llegó uno de los primeros del extranjero: la invitación de la Royal Society de Londres para impartir la Croonian Lecture, una de las más altas distinciones científicas del mundo; al terminar su exposición fue nombrado Doctor Honoris Causa de la Universidad de Cambridge; recibió numerosos homenajes y doctorados de diversas universidades de Italia, Alemania, Australia, Francia y Perú, el 11 de diciembre de 1895 fue nombrado académico numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España, a propuesta de Rudolf Virchow (padre de la Patología Alemana) y de Miguel Merino. En su discurso de ingreso expuso a manera de consejos y reglas una serie de conceptos y juicios sobre la investigación científica; esta conferencia, con el paso del tiempo fue ampliada y pulida y se publicó como el libro “Reglas y consejos sobre investigación científica”, en donde analiza el proceso de investigación y su método, con agudo sentido, critica el estado de esta con España y argumenta razones sobre las causas de esta y defiende la práctica y la enseñanza de la investigación.

Dos acontecimientos trágicos para Don Santiago en 1898: la muerte de su madre y la pérdida para España de Cuba, Puerto Rico y Filipinas; lastimado en su amor filial y en su amor patrio, interrumpió por un tiempo su labor científica. Al año siguiente fue invitado, para su sorpresa, a los EEUU en donde fue homenajeado por varias de las más prestigiadas Universidades de ese país; contra su voluntad no pudo evitar emitir juicios políticos sobre los recientes acontecimientos.

Las distinciones, algunas acompañadas de dinero, siguieron lloviendo tanto de España como de diversos países de todo el mundo-- Enlistarlos ocuparía varias páginas- incluyendo un telegrama que recibió una mañana de octubre de 1906: Carolinische Institut Verleihen Sie Nobelpreis; pocos días después llegó otro en español: “El Instituto Carolino de Medicina y Cirugía, en virtud del testamento otorgado el día 27 de Octubre de 1894 por D. Alfredo Nobel, está facultado para recompensar, con el premio fundado por el citado señor, el descubrimiento científico

más importante que durante los últimos tiempos haya venido a enriquecer la fisiología y la medicina, ha acordado el día de la fecha conceder a D. Santiago Ramón y Cajal el premio correspondiente al año 1906, en atención a sus meritorios trabajos sobre la estructura del sistema nervioso base de la neurociencia y la Investigación Anatomo- Patológica.

Estocolmo, 25 de octubre de 1906. El Claustro de profesores del Instituto Carolino de Medicina y Cirugía”. El 10 de septiembre, en la Real Academia de la Música de Estocolmo, finalmente se reunieron Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal para recibir el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Golgi fue el primero en leer su discurso, en el que expuso su teoría de las redes neurales reticulares”, lo que causó consternación a los científicos presentes. Al otro día, en su turno, Don Santiago lo contradijo completamente y rotundamente aunque con elegancia y cordialidad. A su regreso a España donó íntegramente el dinero del premio para becar a los mejores estudiantes de medicina.

Siguió recibiendo honores y trabajando tan arduamente como siempre; de 1906 a 1923, año de su retiro, publicó 100 trabajos más, principalmente artículos, y algunos libros tanto en España como en el extranjero. Don Santiago era un pacifista y el advenimiento de la primera guerra mundial, “La monstruosa guerra europea ...”, le provocó una profunda depresión, pero lleno de esperanza escribió: “Al siglo XXI tocará comenzar de nuevo la obra, acaso quimérica, de la reconciliación definitiva de los Estados de Europa..”, quimera que proféticamente, en el siglo XXI, está en proceso de consolidación. Además, durante este tiempo se dedicó a la formación de brillantes colaboradores, que a su vez hicieron notables contribuciones al avance de la medicina general y a las neurociencias en particular. No podemos dejar de señalar que muchos excelentes médicos españoles fueron sus alumnos como el gran humanista Gregorio Marañón. Tras la diáspora de la inteligencia española resultante de la derrota de la República en la guerra civil española, México y varios países Centroamericanos se beneficiaron por su conducto de la sabiduría de Don Santiago, sus alumnos vinieron y formaron instituciones y escuelas donde supieron trasegar no solo los conocimientos sino su filosofía; por lo anterior, tenemos una doble deuda con él. El doctor I. Costero quien publicó varios libros en México de patología es el que más difundió sus ideas.

Su ejemplo inundó las cátedras españolas, siguió impulsando los cambios en la educación, lo que Miguel de Unamuno consideró como la principal contribución de Don Santiago a España. Su afán por impulsar la investigación quedó recompensada, al menos en parte, con la creación del Instituto de investigaciones Biológicas, mejor conocido en la actualidad como Instituto Cajal, del cual fue director por un tiempo. Su última publicación se realizó en 1934: El mundo visto a los 80 años que con ironía subtítulo como: “memorias de un arteriosclerótico”.

A las 22:45 del 17 de octubre de 1934 ingresó al Templo de los Inmortales. Sus importantísimos trabajos sobre las múltiples conexiones interneuronales sirvieron de base para los estudios de los transmisores interneuronales o mediadores químicos del sistema nervioso, como la dopamina, serotonina, adrenalina, acetilcolina, histamina, endorfinas etc, los cuales a su vez han logrado grandes avances en el tratamiento de enfermedades

mentales como la esquizofrenia y sobre todo la depresión que invalida a millones de seres humanos en el mundo actual, logrando así resultados espectaculares. ¡Lloro al eminente médico, al humanista, al investigador, al maestro de generaciones en Europa y Latinoamérica! Que su humildad y desprendimiento nos sirvan de ejemplo a todos los médicos del mundo. Tu Duce, Tu Signore e Tu Maestro. (Locución Italiana) Tu eres el Guía, Tu el Señor y tu el Maestro. frase con que Dante (Inf. II 140) se refiere a Virgilio, y que suele recordarse al invocar a un gran maestro.

Comentario Final

Los trabajos pioneros de Don Santiago Ramón y Cajal constituyen la base de la Neurociencia al demostrar que la neurona constituye la base anatómica y funcional del sistema nervioso y que sus impulsos se transmiten a través de las interconexiones celulares. Esto lleva de la mano a Charles Scott Sherrington (1857-1952) Fisiólogo británico y a Edgar Douglas Adrian (1889-1977) Fisiólogo británico al descubrimiento de las funciones neuronales por lo que son premiados en 1932 con el premio Nobel de fisiología y medicina y en 1936 se concede el mencionado premio Nobel a Henry Hallet Dale (1875-1968) fisiólogo y farmacólogo británico y a Otto Loewi (1873-1961), fisiólogo y farmacólogo germano-estadounidense por sus descubrimientos en la transmisión química de los impulsos nerviosos. Alrededor de 500 millones de personas que en el mundo padecen de una forma u otra de trastornos nerviosos como la depresión se benefician de estos trabajos fundamentales.

Por otro lado el haber logrado por primera vez a pesar de las dificultades, ganar un premio Nobel a un hispanoparlante, estimula a otros en la misma ruta y es así que en 1947 después de 41 años del logro de Cajal, el fisiólogo Argentino Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) conquista un Nobel por su descubrimiento del significado de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis para el metabolismo de los azúcares. Doce años después en 1959 Severo Ochoa (n. 1905) Bioquímico estadounidense de origen español lo gana por sus descubrimientos del mecanismo de la síntesis biológica del ácido ribonucleico y del ácido Desoxiribonucleico.

También en 1980 Baruj Benacerral (n. 1920) médico estadounidense de origen venezolano logra el mencionado premio en compañía de dos médicos más de origen francés y norteamericano respectivamente por sus descubrimientos de estructuras superficiales celulares determinadas genéticamente, así como de las que controlan reacciones inmunológicas.

La aportación del español Severo Ochoa en el descubrimiento del ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) común a todos los seres vivos con respiración aerobia, lo hizo merecedor del Nobel. Como puede verse en los dos últimos casos los científicos de habla hispana han tenido que emigrar a Estados Unidos donde han podido acceder a toda la tecnología de este país para hacer valer sus ideas. Este fenómeno se observa en nuestros países del tercer mundo donde hay gran fuga de cerebros. Este es el caso del científico hondureño el doctor Salvador Moncada quien trabajó en los años 60 en el departamento de bioquímica de nuestra universidad dirigido en esa época por el doctor Ramón Custodio López quien se trasladó a Londres para continuar sus estudios sobre prostaglandinas y últimamente sobre óxido nítrico lo que le ha valido ser nominado para un premio Nobel.

Por último debemos mencionar el caso del Dr. Carlos Finlay (1833- 1915) el gran médico Cubano nacido en Camaguey quien realizó importantísimos trabajos en el campo de las enfermedades tropicales. Sus teorías sobre el agente transmisor de la fiebre amarilla, el mosquito *Aedes Aegypti* y sobre el procedimiento curativo de esta, fueron plenamente comprobadas con los experimentos de Walter Reed quien quiso quedarse con los honores de tan extraordinario descubrimiento. Al final el premio Nobel no le fue dado pues murió el mismo año que fue nominado. Por su descubrimiento es considerado "Benefactor de la Humanidad".

Debemos mencionar también al Premio Nobel Argentino, Dr. Eduardo Lelo ir, por sus investigaciones en Farmacología, y al Doctor César Milstein también Argentino, Premio Nobel 1984, por su trabajo sobre Anticuerpos Monoclonales.

Pulchrum est digito monstrari et dicere: hic est. "Es hermoso ser señalado con el dedo y oírse decir: es éste". Frase latina con que Persio (1, 28) define el disfrute de la popularidad.



El médico Hondureño con un Doctorado en Ciencias es el Dr. Salvador Moncada, único Centroamericano nominado al Premio Nobel de Medicina por su aporte al descubrimiento de las Prostaglandinas, que le valió el mencionado premio a su jefe el Dr. Sir John Vane de los Laboratorios Wellcome de Londres. Moncada es el descubridor del papel del óxido nítrico, una molécula gaseosa que regula la función mitocondrial y juega un papel básico en mecanismos fisiológicos como la erección y la vasodilatación. En el año 2003 ganó el premio Príncipe de Asturias en España. Ha publicado alrededor de 700 artículos científicos y ha recibido Doctorado Honoris Causa de 13 Universidades Norteamericanas y Europeas.

CAPITULO 2

FLEMING Y LA PENICILINA



Sir Alexander Fleming inventó la penicilina por casualidad en 1928. La producción industrial de penicilina comenzó en 1941, salvando muchas vidas en la Segunda Guerra Mundial.

Los antiguos Mayas conocían el poder curativo del maíz contra procesos supurativos de la piel o heridas infectadas. Dejaban que un poco de masa de maíz expuesta al aire libre se cubriera le moho abundante y colocaban emplastos de la misma sobre las heridas infectadas las cuales estaban limpias en corto tiempo. Nunca imaginaron que varios siglos después el extracto del maíz fuera la base del cultivo y la fermentación en el proceso de obtención de la penicilina como veremos mas adelante.

Todo se inicia en 1875 cuando John Tyndall, el físico más distinguido de Inglaterra observaba varios tubos de cultivo que había dejado abiertos el día anterior para observar el crecimiento de las bacterias que pululaban en el aire. Tyndall descubrió que en algunos de los tubos había un moho del tipo del *Penicillium* de un color grisáceo con puntos anaranjados que hacían un conjunto muy bonito y además se estaba librando una batalla entre las bacterias y el moho y en todos los casos en que este era denso, las bacterias morían o se volvían inactivas y caían al fondo como sedimento. Cabe preguntarse porque Tyndall no le dio importancia a este fenómeno, enfatizando sobre todo la hermosura del cultivo. La explicación es muy sencilla. Tyndall descubrió la propiedad antibacteriana del *Penicillium* siete años antes de que Robert Koch en 1882 probara que las bacterias eran las causantes de las enfermedades. Si él hubiera sabido que la mayoría de las enfermedades infecciosas las causaban las bacterias, estamos seguros que el hubiera revelado su hallazgo a sus amigos médicos y la historia hubiese cambiado. Pero al no saber que las bacterias causaban infecciones, se contentó con hacer unas breves observaciones que pasaron desapercibidas en su artículo de setenta y cuatro páginas que señalaba la disposición de las bacterias y otras partículas.

Posteriormente hubo un informe en 1896 de un estudiante de Medicina Francés que señalaba que los ratones inoculados con *Penicillium glaucum* y bacterias virulentas al mismo tiempo, evolucionaban mucho mejor que aquellos que solo recibían los microorganismos patógenos los cuales morían rápidamente. En 1925 D. A. Gratia de la Universidad de Lieja publicó un breve

trabajo en el que señalaba de que una sustancia producida por un moho *Penicillium* podía disolver los bacilos del Antrax. Fuera de estas observaciones no se escribió nada mas sobre el tema y tendrían que pasar 54 años más, y se producirían millones de muertes antes de que se redescubriera el poder antibacteriano del *Penicillium*. Durante este largo intervalo era muy poco lo que los médicos podían hacer para ayudar a los pacientes que padecían de enfermedades infecciosas. La mayor parte de las ocasiones los médicos se sentían desarmados y dejaban todo a la mano de Dios. Por consiguiente la mortalidad era muy alta hasta que Fleming redescubrió el *Penicillium* en septiembre de 1928.

Alexander Fleming nació en Lochfield, Escocia en 1881 y allí pasó sus estudios primarios convirtiéndose en un joven de contextura delgada que practicaba muy bien la natación y el tiro al blanco. Después de ingresar en la Universidad de Londres gracias a una beca, pasó al Hospital de Saint Mary para continuar sus estudios de medicina. Se graduó de medico en 1906 a los 25 años de edad y rápidamente obtuvo empleo como ayudante en el Departamento de Inoculación del mencionado hospital gracias a su índice académico y a su destreza en el tiro al blanco pues ya pertenecía al equipo de tiro del hospital en el cual permaneció hasta que se jubiló en marzo de 1955 muriendo tres meses después. Sir Almroth Wright era director del hospital cuando Fleming entró en el departamento y todavía lo era cuando éste se jubiló siendo uno la antítesis del otro. Mientras Wright era alto, orgulloso y de gran personalidad, Fleming era chaparro, humilde y conferencista gris y aburrido. Sin embargo fuera del hospital era diferente pues Fleming estaba bien conectado con el mundo de los artistas entre los cuales tenía muchos pacientes que padecían de sífilis, enfermedad en la que el era un experto aplicando el tratamiento con salvarsan por vía intravenosa que duraba un año como mínimo. En esta forma se hizo rico y vivía con su esposa Amelia y sus hijos en un lujoso piso en Chelsea, un barrio exclusivo de Londres y compró también una hermosa casa de campo a orillas del río Támesis donde invitaba a sus amigos los fines de semana. Después de esta breve reseña pasemos a nuestro asunto es decir al redescubrimiento. Igual que las esporas de *Penicillium notatum* cayeron desde el aire a los tubos de cultivo de Tyndall medio siglo antes, la misma especie de *Penicillium* entró por accidente cuando Fleming abrió una de sus placas de Petri para sembrar una capa de estafilococos.

Tyndall expuso sus cultivos de caldo al aire de la habitación durante veinticuatro horas, de manera que había mucho tiempo para que las esporas de *Penicillium* presentes en el aire cayeran en sus tubos < le cultivo y se reprodujeran. Por otra parte, Fleming abrió sus placas de Petri sólo durante unos segundos. Generalmente, esto habría sido un tiempo demasiado breve para que una o dos esporas extraviadas encontraran la placa. Pero en esta ocasión dio la casualidad de que probablemente miles de millones de esporas de *Penicillium* estaban flotando en el aire del laboratorio de Fleming, porque en el piso inferior de su laboratorio, un experto de mohos estaba cultivando *Penicillium notatum*. Dado que en esta época no existía un método adecuado para impedir que las esporas se alejaran flotando, éstas, que son muy ligeras, subieron por el hueco del ascensor y la escalera a la puerta del laboratorio de Fleming, que él mantenía habitualmente abierta. Como se iba de vacaciones durante dos semanas, Fleming dejó la placa de Petri en la mesa de trabajo de su laboratorio, lista para colocarla en la incubadora a su regreso Depositados en la mesa

de trabajo, los estafilococos se multiplicaron muy fácilmente a la temperatura de la habitación; pero lo hubieran hecho mil millones de veces más en sólo veinticuatro horas si Fleming los hubiera introducido en la incubadora, que estaba a la temperatura del cuerpo humano.

Al volver de sus vacaciones en septiembre de 1928, Fleming, de nuevo como Tyndall, advirtió que, aunque un profuso crecimiento de estafilococos ocupaba la superficie de la placa de cultivo de agar, una amplia área que rodeaba el crecimiento circular del moho *Penicillium* estaba desprovista de estafilococos. A diferencia de Tyndall, Fleming decidió investigar este fenómeno singular. Fleming tuvo una suerte casi increíble al poder redescubrir la capacidad antibacteriana del moho. Un solo cambio en las circunstancias reinantes habría impedido este portentoso redescubrimiento. Por ejemplo, si hubiera inoculado en la placa de cultivo de Petri otra bacteria distinta al estafilococo que fuera inmune al efecto antibacteriano del *Penicillium* (del que hay muchas variedades), no hubiera tenido efecto.

Fleming también tuvo la suerte de que las esporas cayeran en la placa de Petri precisamente en el momento en que sembraba el cultivo de agar con estafilococos. Si las esporas de moho hubieran encontrado la placa de Petri horas después de que hubiera sido inoculada y florecieran ya en ella los estafilococos, el crecimiento bacteriano habría impedido la multiplicación de las esporas de *Penicillium*. Esta capacidad de las colonias bacterianas para inhibir el crecimiento del *Penicillium notatum* sólo se descubrió después.

Por último, Fleming tuvo la increíble suerte de inocular sus placas de Petri justo antes de irse dos semanas de vacaciones. Normalmente, Fleming solía meter una placa de Petri inoculada en la incubadora, pero sabía que, incluso a la temperatura de la habitación, los estafilococos se multiplicarían lo suficiente para sus fines durante el período de vacaciones. No había necesidad de colocar las placas de Petri en la incubadora. Lo que Fleming no podía saber era que el moho *Penicillium* crecía con tanta exuberancia a la temperatura de la habitación como el estafilococo a 38 °C de la incubadora de Fleming. A esa temperatura de la incubadora, el *Penicillium* no crece en absoluto. Por consiguiente, si Fleming no se hubiera tomado estas vacaciones en concreto, habría colocado sus placas de Petri en la incubadora y a la mañana siguiente habría obtenido su crecimiento exuberante esperado de estafilococos. Pero no habría existido el menor rastro de las esporas de moho que habían entrado accidentalmente en la placa de Petri cuando él levantó su tapa para sembrar esa placa con estafilococos. Fleming no hubiera logrado su increíble descubrimiento que llevó a la salvación de millones de vidas.

Fleming también tuvo la suerte de que una intensa ola de calor sacudiera Londres; era un calor tan acentuado que la temperatura de la habitación en el laboratorio aumentó a la misma temperatura que la incubadora. Sin embargo, el mismo día que abrió esa placa de Petri y permitió la entrada de la espora de *Penicillium*, la ola de calor se interrumpió sorprendentemente. La temperatura dentro del laboratorio cayó y siguió siendo lo bastante baja para permitir que la espora creciera durante las vacaciones de Fleming. Este era un científico demasiado meticuloso como para desechar este cultivo de estafilococos contaminado de moho. Cuando vio que una amplia zona limpia, totalmente desprovista de estafilococos, rodeaba el crecimiento amarillo-verde de *Penicillium*, y que el resto de la placa de cultivo rebosaba de estas mismas bacterias, supo que había hecho un descubrimiento. Y aunque estaba preocupado con sus otros estudios de laboratorio, lo mismo que

con su muy lucrativa práctica privada de inyectar salvarsán en las venas de londinenses sifilíticos pero ricos, decidió estudiar el extraño accidente que descubrió a su regreso de las vacaciones.

No le llevo mucho tiempo verificar que el caldo sobre cuya superficie flotaba el moho, contenía la sustancia que poseía poder antibacteriano a lo que Fleming bautizó con el nombre de Penicilina la cual era soluble y pasaba fácilmente a través de un filtro bacteriano. También se dio cuenta que esta sustancia se acumulaba gradualmente en el caldo sobre el cual crecía el moho, llegando a su máxima concentración tras ocho días de crecimiento del mencionado moho. Otro de los primeros pasos fue verificar si el moho podía inhibir el crecimiento de cualquier otra bacteria. Para lograr esto, Fleming diseñó un método simple de cribado que consistía en hacer un estrecho canal que dividía en dos una placa redonda de cultivo de agar en una placa de Petri. Luego introducía en el canal varias gotas del caldo que contenía penicilina. A continuación sembraba diversas especies de bacterias a través del canal y a lo largo de la placa de cultivo de agar. Empleando este método, Fleming encontró que la mayoría de las variedades de estafilococo, neumococos, estreptococo, gonococo y meningococo, no crecían cerca del canal que contenía la penicilina al contrario de otras como los bacilos que causan la tuberculosis, la fiebre tifoidea y afecciones gripales.

Parece increíble que Fleming que todos los días trataba pacientes con sífilis no hubiera examinado el efecto de la penicilina sobre el crecimiento del treponema pálido que causa esta terrible enfermedad tan temida en esa época por las secuelas que ocasionaba sobre todo en el sistema nervioso. Si lo hubiera realizado habría encontrado que su penicilina era tremendamente efectiva ya que con pequeñas dosis se puede curar la sífilis en dos o tres semanas. Cuando el salvarsán era el único método de tratamiento se aplicaba por vía intravenosa una vez por semana por periodos hasta de año y medio exponiendo al paciente a lesiones de la piel, flebitis o reacciones secundarias severas. Fleming examinó otras especies de *Penicillium* encontrando que ninguna de ellas tenía el poder antibacteriano de la cepa que accidentalmente cayó en su placa de Petri el 15 de septiembre de 1928. Inyectó penicilina en un conejo y un ratón encontrando que no se producían resultados tóxicos pero no se le ocurrió inyectar al mismo tiempo bacterias patógenas que le hubieran demostrado la acción de la misma sobre estas últimas. Además irrigó con una solución de penicilina un ojo humano infectado y la superficie de una pierna amputada mejorando rápidamente la infección.

Fleming publica su memorable artículo el año de 1929 en el *British Journal of Experimental Pathology* en la página 226 del décimo tomo bajo el título de "On the Antibacterial Action of Cultures of *Penicillium*". Y después abandona sus investigaciones sobre la penicilina dedicándose a estudiar el efecto de la lisosima una enzima de la saliva, contra las bacterias. Este hecho inexplicable se debió a varias razones: En primer lugar su jefe Sir Almroth Wright, creía, como todos los médicos de esa época que los fármacos antibacterianos son una ilusión porque no actuaban contra los microbios y le dijo a Fleming que no continuara esas investigaciones. Además también le prohibió contratar un químico que el necesitaba para producir penicilina a partir de sus cultivos. Fleming ni siquiera protestó y como buen burócrata siguió al pie de la letra las ordenes de su superior. Eso le permitía conservar su puesto hasta jubilarse.

Por otro lado cuando se lee el artículo de Fleming en el cual compara la penicilina con el ácido carbólico, se hace evidente que él creía que la acción antibacteriana de la penicilina se limitaba

estrictamente a una solución o a una pomada aplicada externamente. En esta forma se corroboraba lo que hemos señalado en otras páginas, que el reconocimiento de un descubrimiento médico revolucionario se retrasaba durante muchos años porque el pensamiento médico estaba limitado por dogmas obsoletos como en este caso. En 1935 Gerhard Domagk pionero de la quimioterapia encontró que el prontosisil un compuesto simple derivado de una anilina, administrado por vía intravenosa, curaba rápidamente a los pacientes con infección estreptocócica. De este modo acabó con la falsa creencia mantenida por mucho tiempo como dogma de que la inyección de fármacos era inútil para combatir las infecciones microbianas. Si su artículo se hubiera publicado en 1925 en lugar de en 1935, Fleming seguramente no hubiese abandonado sus estudios sobre la penicilina. En efecto pocos años después de la publicación sobre el prontosisil, se investigaron decenas de nuevos medicamentos como las sulfamidas que se encontraron que eran efectivas para combatir determinadas infecciones bacterianas, inaugurando la era de los quimioterápicos.

La nueva manera de pensar fue la que indujo a Howard Walter Florey profesor y director de la escuela Sir William Dunn de Patología en Oxford, después de leer el artículo de 1929 de Fleming, a reanudar el estudio de la penicilina. Florey de origen Australiano, de 37 años de edad, era patólogo y especialista en medicina interna. Florey se casó dos veces, en ambas ocasiones con mujeres que desempeñaron un papel significativo en la utilización de la penicilina. Su primera esposa, Mary Ethyl Florey (más tarde lady Florey), era una médica que utilizó la penicilina para el tratamiento de las heridas infectadas. Hacia finales de 1942 había tratado ya con éxito a 172 pacientes. Howard y Mary Ethyl se conocieron cuando estudiaban medicina en la Universidad de Adelaida y se casaron en 1926. Ella murió en 1966; ocho meses después, Margaret Jennings, colaboradora en el famoso artículo del equipo de Oxford en 1940, se convirtió en la segunda lady Florey.

Howard Florey y el equipo que reunió en Oxford llevaron un nuevo concepto a la Escuela de Patología: en lugar de averiguar qué apariencia tenían las enfermedades o procesos morbosos, decidieron saber qué estaba causando la patología que podían detectar. Florey tenía grandes cualidades de liderazgo, un gran sentido del humor y una total dedicación a la tarea de que se tratara, cualidades que le llevaron a él y sus colaboradores a realizar los primeros descubrimientos sistemáticos acerca de la verdadera naturaleza de la penicilina. El equipo de Florey era en muchos aspectos tan singular como su líder. Ernst Boris Chain, músico de talento y además bioquímico, huyó de la Alemania nazi para ir a gran Bretaña, primero al University College Hospital en Londres y luego a Cambridge. Justo cuando Chain decidía si aceptaba un nuevo empleo en Australia, Florey le persuadió para que se uniera a su nuevo grupo en Oxford.

En Oxford, Chain, que había leído (¡accidentalmente!) el artículo de la penicilina de Fleming mientras realizaba una investigación rutinaria, se encontró un día con la doctora Campbell- Renton en el pasillo. La mencionada doctora había sido colaboradora de Fleming. Casualmente (¡de manera accidental de nuevo!) ella llevaba un frasco del moho de Fleming. A Chain le sorprendió y encantó descubrir esa circunstancia, porque hasta ese momento no tenía idea de que Oxford poseyera *Penicillium* de ningún tipo, y no digamos ya de un poco del auténtico moho de Fleming. Chain acudió a Florey con una nueva idea. Nadie sabía nada sobre las propiedades bioquímicas y biológicas de las sustancias antibacterianas que los microorganismos pudieran poseer. Chain

estaba seguro de que tenía una oportunidad maravillosa de hacer investigación básica en esta área. A diferencia de sir Almroth Wright, a Florey le entusiasmaba este tipo de investigación.

Pero en 1939, como ahora, la investigación requería dinero. La de Patología no lo tenía para este fin; tampoco el consejo de Investigación Médica británico. Incansable, Florey preguntó a la Fundación Rockefeller, a la que había estado asociado antes, qué clases de proyectos de investigación estaban preparados para financiar. La respuesta de la Fundación fue que no estaban buscando proyectos que pretendieran producir resultados prácticos inmediatos: la fundación estaría interesada en propuestas de financiación para investigaciones que implicaran bioquímica, no medicina clínica. Chain y Florey quedaron extasiados; los proyectos que tenían en mente encajaban con estos criterios perfectamente. Financiados con fondo de la Fundación Rockefeller, Chain y Florey se pusieron a trabajar. Planeaban generar no un antibiótico útil clínicamente para la guerra que se estaba librando, si no un cuerpo de investigación fundamental que mostrara cómo determinados microorganismos producen, secretan o elaboran enzimas antibacterianas de distintas formas. Este pensamiento era realmente revolucionario: buscar sustancias producidas por un microorganismo que pudieran matar otros microorganismos. El encuentro casual de Chain con Campbell-Renton, en el cual ella le entregó el cultivo de *Penicillium* es histórico y comparable al encuentro de Bolívar con el general San Martín en el que este último le entregara al libertador el mando de las fuerzas revolucionarias.

Otra destacada científica y miembro del equipo de Oxford, Margaret Jennings, encontró que la penicilina no tenía efecto sobre las bacterias completamente desarrolladas; su poder estaba en su capacidad para inhibir el crecimiento de las bacterias. Norman Heatley, un pionero en microtécnicas enormemente tímido, se unió al grupo cuando, a causa de la guerra, no pudo estudiar en la Universidad de Copenhague. Heatley desarrolló un método para determinar la cantidad de penicilina presente en una muestra dada, y definió una cantidad de actividad de la penicilina. Sin estas conclusiones, los médicos no hubieran podido administrar penicilina a pacientes vivos.

Poco después de que el equipo de Oxford comenzara su trabajo, Chain descubrió que la penicilina no era una enzima, sino una molécula simple. Atónito, sorprendido y desengañado, estuvo a punto de cerrar definitivamente su investigación sobre el producto, pero la inestabilidad de esta sustancia le despertaba la curiosidad. Porque, a diferencia de otras moléculas simples, la penicilina era sumamente inestable. Chain superó finalmente el problema reduciendo la temperatura de una solución de agua de penicilina liofilizándola. Produjo, por primera vez, una penicilina de color marrón veinte veces más potente que la sulfamida de mayor potencia, ¡y era estable!. Por otro lado Florey encontró que después de inyectar dosis altas de penicilina a los ratones no se apreciaron efectos adversos y la eliminaban por la orina sin perder su potencia.

Con este descubrimiento Chain y Florey habían producido una sustancia antibacteriana desconocida hasta entonces, que con seguridad se podía administrar a los humanos haciendo posible combatir las infecciones. Para probar todo esto Florey y su equipo realizaron durante tres meses pruebas en animales y en humanos, logrando producir una penicilina liofilizada, sin impurezas de color amarillento y que se podía administrar por vía intravenosa. El equipo de Oxford estaba asombrado por los impresionantes resultados clínicos. Florey que siempre era muy cauto, comentó

sin embargo que la evolución de los pacientes era casi milagrosa. Publicaron sus resultados en la revista Lancet, de agosto de 1940 con el título de "Penicillim as a Chemotherapeutic Agent".

Todo esto sucedía en las horas mas terribles de la segunda guerra mundial donde era importantísimo contar con un medicamento que curara infecciones y por tanto que salvara incontables vidas que se estaban perdiendo en esa contienda. Sin embargo Inglaterra no tenía capacidad de producción de este milagroso antibiótico debido a que los bombardeos alemanes habían destruido casi todas sus fabricas por lo que Florey decidió visitar en 1941 los Estados Unidos de América y Canadá pues el confiaba que apoyarían a Gran Bretaña en la guerra además de que sólo la Imperial Chemical Industries, fabricaba el medicamento y el resto de las compañías farmacéuticas inglesas habían rechazado su propuesta de fabricar penicilina. Por otro lado sir Edward Mellanby, secretario del Consejo de Investigación Médica Británica, apoyó decididamente este viaje esperando que el vasto potencial económico e industrial de Norteamérica respaldara la producción en gran escala de la penicilina.

Florey con financiamiento de la Fundación Rockefeller y llevando una muestra del moho consigo se entrevisto el cinco de julio de 1941 con el doctor Robert Coghill, que encabezaba la división de fermentación del Laboratorio de Investigación Regional del Norte del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos en Peoría, Illinois. Coghill recibió calurosamente a Florey, ofreciéndole su completo apoyo. Durante su conversación, propuso que la fermentación profunda -un proceso que implica sumergir el moho bajo la superficie del medio de cultivo, haciendo posiblemente más eficiente y conveniente la producción de penicilina- podría ser el método ideal de producción. Y tenía razón. La fermentación profunda sería la contribución individual más importante de los Estados Unidos a la producción en masa de la penicilina.

Coghill dispuso que Heatley trabajara con el doctor Andrew Moyer, un bioquímico de naturaleza mañosa y antibritánico. La fundación Rockefeller firmó un acuerdo, que respaldó económicamente a Heatley, y el Laboratorio de Investigación Regional Septentrional se lo dio a Moyer; la pareja debía publicar todo su trabajo completamente, y la fundación y el laboratorio compartirían todos los derechos derivados de las patentes. Heatley enseñó a Moyer todo lo que sabía sobre la penicilina. A Moyer, a su vez, se le ocurrió la idea de agregar al medio de cultivo un extracto obtenido de la maceración de granos de maíz lo cual aumento más de cuarenta veces la producción de penicilina. Este procedimiento se efectúa hasta el día de hoy lo cual satisfacerla a nuestros antepasados Mayas llamados pueblos de Maíz quienes habían adivinado como se dijo al principio que el uso de sus emplastos de maíz con moho curaban las heridas infectadas.

Antes de que Heatley dejara los Estados Unidos, él y Moyer escribieron un artículo sobre su trabajo. Se reunieron para hablar del borrador final y Moyer aceptó todos los cambios de Heatley. Pero cuando éste partió, borró el nombre de Heatley del artículo y lo publicó por su cuenta. Como único autor, Moyer tenía derecho a patentar el uso del extracto de maíz macerado y la lactosa para cultivar los mohos de penicilina. Aunque la fundación y el laboratorio tendrían que compartir todos los derechos de las patentes concedidas en los Estados Unidos, Moyer optó por una estratagema y solicitó tres patentes en Gran Bretaña. Sin embargo, no cosechó las riquezas que su traición le había hecho esperar, pues la justicia prevaleció. Bajo la presión de Coghill, el Departamento de Agricultura obligó a Moyer a devolver cada centavo que ganó con estas artimañas.

Finalmente, tanto las compañías farmacéuticas estadounidenses como las británicas solicitaron otras patentes: en los Estados Unidos, para la fermentación profunda, y en Gran Bretaña, para las penicilinas semisintéticas. Para evitar arruinar a sus aliados británicos agobiados económicamente las compañías norteamericanas aplicaron los derechos más bajos posibles e incluso redujeron esas cargas varias veces. Con todo, los derechos que las compañías farmacéuticas británicas tenían que pagar a sus colegas norteamericanas se elevaban a millones de dólares, y las pérdidas se cubrieron mucho después, cuando se dispuso de penicilinas semisintéticas.

Los acontecimientos señalados arriba enfriaron la relación entre ingleses y norteamericanos pues estos últimos se negaron incluso a proporcionar la técnica de la fermentación profunda a base de maíz que habría permitido a los primeros aumentar su producción de penicilina. En la primera reunión del comité de la penicilina en Gran Bretaña, Florey expresó su indignación ante la conducta norteamericana de haberse quedado con todas las patentes cosa que el había rechazado desde el principio cuando Chain se lo propuso pues consideraba que el uso de la penicilina era un logro de la humanidad y no un negocio de compañías farmacéuticas. Los miembros del comité impresionados por el testimonio de Florey, iniciaron negociaciones con sus colegas norteamericanos que ayudaron a resolver el problema. Sin embargo Chain siguió disgustado con Florey durante toda su vida y después de la guerra se trasladó a Italia regresando a Gran Bretaña en 1950 para ocupar el puesto de profesor y Jefe del Departamento de Bioquímica en el Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología en Londres. Mientras tanto el doctor Kennet B. Raper, experto micólogo consiguió aislar el *Penicillium Chrysogenum* cultivado de un melón cantalupo. Producía más penicilina que ningún otro moho en el mundo y se desarrollaba magníficamente en el medio de cultivo a base de maíz durante la fermentación profunda. Posteriormente Coghill, en Peoría, tuvo la brillante idea de desarrollar mutaciones genéticas del moho del melón cantalupo de Raper, lográndose en el Instituto Carnegie de Nueva York producir una cepa mutante que suministraba diez veces mas penicilina que el moho original, irradiando con rayos X al *Penicillium Chrysogenum*.

La investigación de la penicilina en Estados Unidos la supervisó la Oficina de Investigación y Desarrollo Científico. Esa oficina realizó ensayos clínicos de gran éxito sobre el valor de la penicilina en el tratamiento de la neumonía bacteriana, las infecciones óseas crónicas, las infecciones de heridas, las infecciones de las válvulas del corazón, la gonorrea y la sífilis. Al tener noticias de los resultados de estos ensayos, tres compañías farmacéuticas norteamericanas (Squibb, Merck y Pfizer) se interesaron en producir penicilina y Squibb y Merck establecieron un programa. Después, la Oficina de Investigación y Desarrollo Científico seleccionó a veintidós compañías para fabricar penicilina en los Estados Unidos, a cada una de las cuales se les concedió tratamiento preferencial en los materiales de construcción y suministros durante la primera mitad de la Segunda Guerra Mundial.

Fleming, Florey, Chain y Abraham recibieron muchos honores y premios por su sobresalientes contribuciones a la medicina. Fleming y Florey fueron nombrados caballeros (sir) en 1944. El premio Nobel en Fisiología y Medicina se concedió a Fleming, Florey y Chain en 1945. Chain y Abraham fueron nombrados caballeros en 1965 y 1980, respectivamente. Y Fleming recibió el más alto honor postumo de Gran Bretaña: el 11 de marzo de 1955

fue enterrado en la cripta de la Catedral de San Pablo en Londres. Poco después, el Departamento de Inoculación en el Hospital Saint Mary recibió el nuevo nombre de Instituto Wright- Fleming. La penicilina ha cambiado para siempre el tratamiento de las infecciones. Después del éxito de los intentos iniciales, se desarrollaron las penicilinas semisintéticas y las penicilinas administradas por vía oral. Pronto siguieron antibióticos más potentes. El primero fue la estreptomina, un antibiótico de aspecto desarrollado por Selman A. Waksman y sus colaboradores en la Universidad Rutgers. (Waksman era la persona que había enseñado el término antibiótico). La estreptomina era de particular importancia al ser efectiva en el tratamiento de la tuberculosis y algunas otras infecciones bacteriales que la penicilina no curaba.

Poco después, las compañías farmacéuticas anunciaron otros antibióticos de amplio espectro: los laboratorios Lederle presentaron la aureomicina en 1948, y Pfizer anunció la terramicina en 1950. El primer antibiótico enteramente sintético, el cloranfenicol, fue desarrollado por Parke- Davis en 1949 y resulto prácticamente efectivo en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Así, el descubrimiento de Fleming en 1929 había producido a mediados de siglo una gran industria farmacéutica que fabricaba un amplio conjunto de antibióticos. Sin embargo, los investigadores contemporáneos de la industria farmacéutica estadounidenses se han vuelto más precavidos concientes de que lanzar cualquier medicamento nuevo al mercado puede costar mas de 200 millones de dólares, tan exigentes se han vuelto los criterios de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

Otro problemas es que las bacterias se están haciendo resistentes a los medicamentos que utilizamos para atacarlas, incluida la penicilina, el porcentaje de cepas neumocócicas, por ejemplo, que son resistentes a los medicamentos ha aumentado del 0,2% en 1987 al 6,6% en 1994. En nuestra supuesta era quimioterápica, es increíble el hecho de que las infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos fueran la causa de la muerte de 13.300 pacientes hospitalarios en Estados Unidos en 1994 y que esta cifra aumentara a 20.150 en el año 2001 y a 30,000 en 2014. Hace cinco décadas, los médicos creían que con la llegada de la estreptomina, la tuberculosis estaría tan erradicada para el año 2000 como lo está la viruela. Pero los genes de algunas cepas del bacilo de tuberculosis han encontrado de algún modo, maneras de resistir la acción antibacteriana habitual de la estreptomina. Como consecuencia del surgimiento de esta cepas resistentes, ocho millones de personas al año se infectan gravemente con tuberculosis, y a pesar de todos los esfuerzos quimioterápicos, dos millones fallecieron en el año 2000. El repunte de la tuberculosis ha sido notable desde hace dos décadas como complicación del SIDA y la estreptomina ha dejado de ser medicamento de primera elección, utilizándose sobre todo en meningitis tuberculosa o miliar.

Los mismos médicos tienen la culpa en algunos casos de las infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos, porque demasiado a menudo tienen la tentación y abusan al tratar hasta infecciones virales con antibióticos para dar al paciente la impresión de que están haciendo algo (a pesar del hecho de que saben que las infecciones virales no son sensibles a los antibióticos). Esto ha provocado mutaciones genéticas en las bacterias que se vuelven resistentes. La respuesta podría parecer simple: desarrollar antibióticos que sean efectivos contra estas nuevas cepas mutantes de bacteria. El doctor Barry R. Bloom, un líder nacional de la investigación de la tuberculosis en la Facultad

de Medicina Albert Einstein, y su colegas, los doctores Weilliam Jacobs y el doctor James Sachettni, han desarrollado seis nuevos fármacos experimentales que son efectivos in vitro contra bacilos de la tuberculosis resistentes a los medicamentos; pero ninguna compañía farmacéutica ha decidido desarrollarlos hasta ahora. Como hemos señalado, cuesta más de 200 millones obtener la autorización gubernamental para introducir un nuevo medicamento. Los directores de cualquier compañía farmacéutica no olvidan por un instante este factor económico. Además, incluso después de que un medicamento se apruebe, se puede cortar su uso por un factor secundario que no se hace evidente durante años. Este ha sido el triste destino de mas de un fármaco nuevo en la última década.

A pesar del enorme costo las compañías farmacéuticas compiten entre ellas para lograr los enormes beneficios económicos que significa el descubrimiento de un nuevo fármaco. Los años 20 y hasta la década del 50 son prolíficos en descubrimientos: En 1923 Frederick Grant Banting (1891 -1941), medico canadiense y John James Richard Macleod (1876- 1935) fisiólogo canadiense se ganan el Nobel por el descubrimiento de la insulina cuya patente adquieren los laboratorios Ely Lilly. En 1929 Christaan Eijkman (1858-1930) higienista neerlandés descubre la vitamina B1 o tiamina y en 1937 Albert Szent-György (1893-1986) bioquímico estadounidense de origen húngaro descubre la función de coenzimas del complejo B y de la vitamina C por lo que se gana el premio Nobel y los laboratorios norteamericanos Parke-Davis se quedan con las patentes de todas las vitaminas, tesoro que comparten posteriormente con otros laboratorios. En 1939 Gerhard Domagk (1895-1964) patólogo y bacteriólogo alemán accede al Nobel por su descubrimiento de las sulfamidas pero por razones de guerra las patentes pasan a Estados Unidos. A este respecto podemos decir que tanto en la guerra mundial de 1918 como en la segunda guerra mundial de 1938 a 1945 los mas beneficiados con la fuga de talentos científicos de Alemania, fueron Francia, Inglaterra y sobre todo Estados Unidos que nunca fue afectada por la guerra y que poseía una tecnología de punta en farmacología.

En 1950 viene el boom de las hormonas y en ese mismo año Edward Calvin Kendall (1886-1972) bioquímico estadounidense y Tadeusz Reichstein (n. 1897) reciben el premio Nobel de medicina por el descubrimiento de las hormonas de la corteza de las capsulas suprarrenales, su estructura y sus efectos biológicos. Todas las patentes caen en poder de grandes consorcios estadounidenses lo cual continuará con otras hormonas en especial las sintéticas que regulan el ciclo menstrual. Solo esto ultimo constituye un mercado de diez mil millones de dólares anuales "solo en ganancias".

A pesar de todo lo anterior los antibióticos siguen siendo los medicamentos "estrellas" y aunque existe un escandaloso gasto asociado a la introducción de uno nuevo, las compañías farmacéuticas continúan buscando antibióticos prometedores y otros fármacos que sean de ayuda para combatir los virus y parásitos contra los que nuestros antibióticos actuales todavía no son efectivos. Baste señalar que actualmente el mercado se halla inundado con antibióticos de "tercera generación" y ya se anuncia para el año 2014 los de "cuarta generación" en esta carrera inacabable que está a punto de finalizar pues ya se conocen los genes mutantes de muchas bacterias los cuales al ser eliminados por técnicas de ingeniería genética, teóricamente dejarán inermes a dichos microorganismos los cuales se volverán sensibles al primer antibiótico que el escocés Fleming descubrió en 1928 pasando en esta forma para siempre a la Historia.

CAPITULO 3

EL CIRUJANO DE PUEBLO CRAWFORD LONG Y LA ANESTESIA QUIRÚRGICA



La anestesia cambió para siempre el concepto de “medicina” que tenían los enfermos. El dolor que causaban las amputaciones era hasta entonces tan atroz que, a menudo se pensaba que el mejor cirujano era el que terminaba antes. En esta foto de 1857 aparece el Dr. Crawford W. Long, a la derecha con un cuchillo, quien 15 años antes fue el primero en dormir a sus pacientes.

En la antigüedad, dada la falta de anestesia, un buen cirujano debía ser obligadamente rápido. La velocidad era lo más importante; Sólo los más rápidos contaban. El cirujano personal de Napoleón, podía realizar cualquier amputación en menos de diez minutos. El primer avance importante en el desarrollo de la anestesia fue el descubrimiento en 1275, por el famoso alquimista español Ramón Llull, de que si se mezclaba vitriolo (ácido sulfúrico) con alcohol y se destilaba, resultaba un líquido blanco dulce. Al principio, Llull y sus contemporáneos llamaron a ese líquido vitriolo dulce; después, se le llamó éter. A este simple compuesto químico le aguardaba un gran futuro, aunque pasarían seis siglos antes de que se descubriera su destino último.

En 1605, el famoso alquimista Paracelso, un médico suizo, empleó éter para aliviar el dolor. Paracelso era médico, no cirujano, de manera que no pudo inventar la anestesia quirúrgica. Sin embargo, después de poner en prueba el éter en animales experimentales, lo administró a sus pacientes, que sufrían dolores insoportables. Sorprendentemente, nadie volvió a pensar en utilizar el éter para aliviar el dolor antes de mediados del siglo XIX. Otro gran avance lo hizo el químico inglés Joseph Priestley, que descubrió el óxido nitroso, llamado después gas hilarante, en

1772. Priestley no reconoció el óxido nitroso como agente anestésico, pero hizo varios otros descubrimientos de enorme importancia, incluidos la existencia del oxígeno y el monóxido de carbono.

Tras Priestley, la “medición neumática” (la medición por inhalación de diversos gases) que él había ayudado a fundar se convirtió en una especie de moda en Inglaterra. Uno de sus exponentes destacados fue Thomas Beddoes, el médico y químico de Berkeley, Inglaterra, que era vecino de Jenner, a cuyo proceso de vacunación él se opuso al principio y apoyó enérgicamente después. Beddoes, liberal como Priestley, fue forzado a abandonar su puesto como lector en química en Oxford. En 1794, viajó a Bristol, donde abrió una Institución de Medicación Neumática. Cuatro años después designó a Humphrey Davy, un brillante cirujano y químico de veintidós años, como superintendente.

La juventud de Davy fue similar a la de Jenner, ya que le fue muy mal en la escuela, que dejó a los trece años de edad. Davy se buscó el trabajo de aprendiz con un cirujano-farmacéutico. Durante su aprendizaje desarrolló un enorme interés por la química, que aprendió de forma esencialmente autodidacta. El introdujo la expresión gas hilarante para el óxido nitroso, porque lo inhaló a los diecisiete años y se sintió tan alegre que prorrumpió en carcajadas. Después desarrolló un inhalador para utilizar ese gas.

Tras Davy, el centro de la investigación sobre el óxido nitroso pasó a los Estados Unidos, donde William Barton escribió una tesis médica en la Universidad de Pennsylvania en 1808, confirmando las observaciones de Davy sobre el gas. Barton menciona en su informe que había recibido un golpe violento y muy doloroso en la cabeza que el óxido nitroso le permitió no sentir en absoluto. Como Davy, propuso utilizar el gas hilarante como anestesia durante la cirugía y, de nuevo como él, decidió no desarrollar más esta idea. Pasarían otros treinta años aproximadamente antes de que la misma se utilizara en la práctica. Cuando el concepto de anestesia se introdujo finalmente, las personas más interesadas fueron los dentistas y los cirujanos. Los dentistas necesitaban sólo una anestesia muy ligera; los cirujanos necesitaban, una anestesia profunda. Surgió así una división entre la anestesia dental y la quirúrgica, y en los debates de la historia de la anestesia, de común acuerdo, se ha hecho habitual centrarse en la historia de la anestesia quirúrgica.

Diversos químicos americanos se dieron cuenta después de crear productos anestésicos de que inhalarlos motivaba que las personas se sintieran felices y alegres. Como resultado, los químicos que los fabricaban organizaban “fiestas de éter” y “fiestas de gas hilarante”. Por casualidad, el primero que utilizó el éter como anestésico dental fue un estudiante de química, William E. Clark, que sabía lo qué eran las fiestas de éter y había participado en ellas. Su dentista era el doctor Elija Pope. Clark propuso un día que Pope lo utilizara para extracciones dentales, imaginándose sin duda que un poco de alegría podía aliviar el dolor. En enero de 1842, una paciente de Pope, una tal señora Hovey, se convirtió en la primera persona a la que extrajeron un diente sin dolor mientras estaba bajo la influencia del éter.

El uso inicial de la anestesia para fines quirúrgicos se debe al doctor Crawford Long. Nacido en Danville, en 1815, Long se graduó en el Franklin College of Athens (Georgia) a los catorce años de edad. Era miembro de la que parece que fue la clase de último año más distinguida en la historia de dicho colegio. Long obtuvo su licenciatura en medicina en la Universidad de Kentucky, y en la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, a la sazón la mejor facultad de medicina del país. Se formó en cirugía en la ciudad de Nueva York durante dieciocho meses y luego volvió a Georgia en 1841 para abrir una consulta médica en Jefferson. Poco después de su llegada, varios jóvenes de dicha ciudad le pidieron que fabricara un poco de óxido nítrico para ellos, de manera que pudieran celebrar fiestas de gas hilarante. La respuesta de Long fue que el éter era igual de bueno y preparó sin dilación un poco, que todos probaron. La alegría era contagiosa, y las fiestas de éter pronto se pusieron de moda en Jefferson y sus alrededores.

En los jolgorios que había ayudado a introducir, Long hizo una observación de fundada importancia. Después de un episodio habitual, estaba magullado por sus andanzas bajo la influencia de éter, pero no podía recordar haber sentido dolor cuando se produjeron las magulladuras. Long recordó estos golpes indolores cuando uno de sus pacientes, James N. Venable, fijó varias veces una fecha para operarse de dos quistes en el cuello, pero las cancelaba en cada ocasión a causa del dolor que temía experimentar. Long le invitó a algunas fiestas de éter para que viera que este no le haría daño, y de esta manera le convenció que el producto era inofensivo. El 30 de marzo de 1842, Long vertió un poco de éter en una toalla, hizo que Venable inhalara de ella, y vio cómo se quedaba inconsciente. Long extirpó uno de los quistes, sin que Venable sintiera ningún dolor. Cuando Venable recobró la conciencia, no podía creer lo que había sucedido. Long tuvo que mostrarle el quiste para probar a Venable que ya no lo tenía.

La experiencia tuvo tanto éxito que nueve semanas después Long le extirpó el segundo quiste, con el mismo resultado feliz. Long continuó dando éter a sus pacientes. En julio de 1842, amputó sin dolor un dedo del pie a un niño, y hacia octubre de 1846 había administrado con éxito anestesia quirúrgica a ocho pacientes. En cada ocasión hubo numerosos testigos que confirmaron lo que había sucedido, un hecho que tendría importancia en lo que sucedería después. Además, Long fue el primero que utilizó anestesia para un procedimiento obstétrico, en diciembre de 1845. Así, cuando tenía veintiséis años ya se había convertido en la primera persona en la larga historia de la medicina en utilizar la anestesia quirúrgica y, cuando cumplió veintinueve, la primera en usar anestesia obstétrica.

El doctor Long fue sin duda la primera persona que empleó éter para suprimir a la vez la conciencia y el dolor en los pacientes sometidos a cirugía, pero no publicó su experiencia hasta 1849, siete años después de su descubrimiento. Además, si no hubiera sido por reivindicaciones competidoras de dos dentistas y un médico en 1846, no está claro que Long hubiera publicado nunca su artículo. Pasemos ahora a describir las otras tres figuras representativas de la historia de la anestesia. Sin embargo, antes de hacerlo, deberíamos mencionar que el médico, Charles Jackson, y probablemente uno de los dentistas, William Thomas Green Morton, habían visitado la pequeña localidad de Jefferson en la primavera de 1842 en el momento preciso en que el doctor Long había dado éter a su primer paciente. Es casi inconcebible que este acontecimiento singular no fuera motivo de debate fructífero entre los cuatrocientos ciudadanos de Jefferson. También

es casi inconcebible que el doctor Jackson y el dentista no fueran informados inmediatamente por los aldeanos del descubrimiento del éter.

Ponemos de relieve este episodio porque Jackson, al volver a la Universidad de Harvard después de su viaje a Jefferson, afirmó que había sufrido un dolor de garganta de tal intensidad que se había administrado algo de éter, lo que le dejó inconsciente sentado en un sillón. Jackson afirmó que este extraño episodio había tenido lugar en febrero de 1842, sospechosamente un mes antes que se aplicara el primer anestésico de Long. Su sillón forma todavía parte de la exposición sobre la anestesia en el Hospital General de Massachusetts en Boston, muchos de los que conocían la personalidad y las reivindicaciones anteriores de Jackson dudaron de la validez de su nuevo descubrimiento.

Jackson nació en Plymouth, Massachusetts, en 1805 y recibió su título de doctor con honores en Harvard en 1829. Estaba en el cuerpo docente médico allí y en el Hospital General de Massachusetts, y tenía un conocimiento casi enciclopédico. Trabajaba mucho y publicó más de cuatrocientos artículos, y todo indica que Harvard estaba orgulloso de él. Aunque sin duda era brillante, tenía también tendencias sociopáticas. Es conveniente ahora que describamos el papel de Horace Wells en el descubrimiento de la anestesia. Wells nació en Hartford, Vermont, en 1815, y se graduó de la Escuela de Odontología en Harvard en 1834. Enseñó allí durante muchos años, era muy instruido y escribió artículos en las revistas odontológicas de la época. Wells, aunque dotado, era un hombre inestable. Abandonó la práctica de la odontología intermitentemente, una vez para ir a Francia a comprar obras de arte, que vendió buscando beneficio en los Estados Unidos, y en otra ocasión para fabricar baños portátiles y estufas.

El 10 de diciembre de 1844, Wells asistió a una fiesta de óxido nítrico dada por el doctor Garner Q. Colton. Wells se sentó junto a alguien que inhalaba el gas hilarante y que se magulló gravemente la pierna, pero no sintió dolor. Wells supo inmediatamente que el gas hilarante podía actuar como anestésico odontológico. El propio Wells tenía un diente muy cariado, de manera que al día siguiente le pidió a Colton que le diera gas hilarante mientras un colega extraía el diente. Así lo hicieron, Wells no sintió ningún dolor. Cuando se recuperó de la anestesia, Wells comenzó a utilizar el gas con sus pacientes odontológicos y ganó mucho dinero con este método indoloro. En enero de 1845 Wells, animado por su fama fue al Massachusetts General Hospital, para demostrar las bondades de su gas a los médicos, desgraciadamente fracasó, ya que su paciente se despertó repentinamente gritando de dolor y Wells tuvo que retirarse en medio de la silbatina de los asistentes, esto lo disgustó mucho y terminó enloqueciéndolo. Es oportuno a estas alturas introducir al segundo dentista, William Thomas Green Morton, en nuestro relato sobre el descubrimiento de la anestesia quirúrgica.

Morton fue probablemente el dentista misterioso que viajó a Jefferson en 1842, y por consiguiente sabía lo mismo que Jackson de los trabajos de Long. En 1844 Morton decidió estudiar medicina en Harvard y tuvo a Jackson como profesor. Posteriormente se asociaron y Jackson que no conocía el hecho de que probablemente Morton, como él mismo había viajado a Jefferson y se había familiarizado completamente con el poder anestésico del éter, confió a Morton que el éter era un destacado anestésico. La respuesta inmediata de Morton fue: ¿Éter? ¿Qué es el éter? Como se ve ambos eran simuladores y con personalidades claramente sociopáticas creando gran confusión incluso en el Congreso de



El doctor Cristian Barnard fue el primer cirujano en practicar un transplante de corazón en el Grooter Shuur Hospital de Sudáfrica el 3 de Diciembre de 1967. Nunca imaginó que ne la actualidad se hagan hasta tres transplantes de órganos simultaneamente en el mismo paciente.

Estados Unidos. Morton utilizó el éter para anestesiarse a Eben Frost el 30 de septiembre de 1846. Jackson dijo a Morton cómo debía administrar la anestesia. Morton extrajo el diente del paciente sin dolor; había testigos y el Boston Journal anunció el nuevo descubrimiento en un artículo publicado al día siguiente. Morton habló entonces con John Warren para repetir la fallida experiencia de Wells y el cirujano dió el permiso y el 16 de octubre de 1846 la operación tuvo lugar en el mismo Hospital.

Cuando el enfermo ya estaba en la mesa de operaciones el doctor Warren dio un paso hacia atrás y le dijo a Morton que su paciente estaba listo. Morton, sin decir una palabra, inició su tarea de administrar éter, su agente anestésico, y al poco tiempo dirigió su mirada hacia el doctor Warren y le dijo: "Dr. Warren el paciente es suyo". Comenzó la intervención quirúrgica y el paciente no tuvo ninguna manifestación de dolor, y aún persistía dormido y respirando con regularidad, al terminar la intervención. El doctor Warren dijo a los otros médicos y estudiantes de medicina presentes: " Señores, esto no ha sido una cosa de charlatanería". Esta vez el aplauso fue general.

El gran problema se vino en 1846 cuando Morton siguiendo consejos de sus abogados que vieron el gran negocio con el éter, consiguió una patente para comercializarlo. Inmediatamente Jackson y Wells la pelearon como suya y el colegio de cirujanos encabezado por el doctor Werren consideró que todo esto era antiético.

Al poco tiempo Jackson tuvo un padecimiento mental, Wells también enloqueció, pero casi inmediatamente se suicidó. Morton, amargado y pobre, murió de un accidente vascular cerebral. Por una ironía del destino Crawford Long fue el único que sobrevivió y siempre siguió considerando que el asunto no era para matarse. Sin embargo, la controversia continúa hasta la fecha ya que por ejemplo **la Asociación Odontológica Americana considera a Wells como el descubridor de la anestesia mientras que el Colegio Americano de Cirujanos reunido en Atlanta en 1921, nombró a Long como el verdadero descubridor y en 1926 se erigió una estatua de Long en el Statutory Hall en**

Washington.

El siguiente avance importante en la historia de la anestesia quirúrgica se produjo en Gran Bretaña, donde John Snow, un doctor en medicina general de Londres de veintitrés años se convirtió en el primer médico anestesista a jornada completa en el mundo. (Morton, como recordará el lector, también practicaba la anestesia con plena dedicación, pero no se licenció en medicina y fue dentista toda su vida). Snow, hombre de gran vocación científica, mejoró los inhaladores de éter, de manera que el anestesista podía determinar y controlar la mezcla de éter y aire que se administraba al paciente. Fue el primero en analizar los efectos fisiológicos de la anestesia, publicando sus resultados en una monografía famosa sobre la materia. Más tarde, sir James Simpson, profesor de obstetricia en la La Universidad de Edimburgo, comenzó a defender el uso de la anestesia para la obstetricia, utilizando por primera vez la anestesia clorofórmica.

El químico Alemán Liebig descubrió el cloroformo en 1831 pero no se le había encontrado aplicación práctica. Simpson lo experimentó con otros dos colegas suyos, y los tres obtuvieron los mismos resultados, pérdida del conocimiento y de la sensibilidad. Ya seguro de su éxito, publicó su "Informe sobre un nuevo agente anestésico". Al poco tiempo ya lo utilizaba de rutina en sus pacientes obstétricos, pero en esa época, una secta de la iglesia Calvinista Escocesa llamada "Church of England", se opuso a que se usara alegando que en la sagrada Biblia se afirmaba que la mujer debía parir sus hijos con dolor, llevando el litigio hasta la Corte. Allí, Simpson armado con una Biblia, leyó del Génesis el versículo 2,21 donde se dice que Dios " fue el primer cirujano que usó anestesia pues puso a Adán en profundo sueño mientras le quitaba una costilla para hacer a Eva". Simpson triunfó y la Reina Victoria le pidió que le atendiera el parto de su octavo hijo lo cual hizo Simpson el 7 de abril de 1853 naciendo felizmente el Príncipe Leopoldo mientras la Reina dormía plácidamente. A continuación fue nombrado caballero Real y la iglesia no lo volvió a molestar. En 1880 se produjo un avance extraordinario en la anestesia ya que William Macewan. Cirujano Británico introdujo un tubo de metal hasta la traquea naciendo así la anestesia endotraqueal. El procedimiento fue mejorado en 1890 por Franz Kuhn de Kessel, Alemania quien sustituyó el tubo rígido por uno más flexible. Posteriormente vendrían otros inventos que mejoraban la anestesia endotraqueal.

Mientras esto sucedía se había desarrollado una gran controversia sobre los efectos secundarios graves provocados más por el cloroformo que por el éter. En 1930 se descubre el ciclopropano que alcanzó gran popularidad pero que tenía el inconveniente de ser altamente inflamable sobre todo cuando se usaba el electrocauterio. El siguiente paso fue la introducción del halotano en 1956. Este gas era muy potente y además no era inflamable.

Los siguientes avances se refieren a dos sustancias que fueron extraídas de plantas que crecen en la selva de Sur América. La primera es el curare que paraliza los músculos voluntarios y que era usada por los indígenas del Amazonas quienes impregnaban sus flechas con la mencionada sustancia que paralizaba a sus presas lo cual fue reportado por primera vez en 1516 por el Portugués Pedro Mártir de Anguera quien fue testigo de una de estas cacerías. El curare se logra sintetizar en 1949 y se utiliza mucho su cualidad relajante de músculos, facilitando la labor del cirujano y permite al anestesista controlar la respiración del paciente.

La otra sustancia se extrae de las hojas de coca que masticaban

los curanderos del Perú quienes hacían pequeños orificios en el cráneo para extraer objetos penetrantes y malos espíritus del cerebro utilizando pequeñas sierras circulares y dejando caer su saliva impregnada de coca sobre la herida anestesiándola completamente. Scherzer fue el primer investigador moderno que masticó coca y observó que le paralizaba la lengua. En 1880 Albert Nieman, un alemán, fue el primero en obtener cocaína químicamente pura y darle su nombre, tras lo cual se popularizó su uso, primero en los ojos y luego en la boca, la nariz, la faringe, la uretra etc. El peligro de su uso es la adicción que provoca como le sucedió al famoso cirujano Norteamericano, William S. Halsted del Johns Hopkins Hospital, quien fue el primero que utilizó la anestesia local con cocaína en más de un millar de pacientes sometidos a cirugía menor. Halstead ocultó cuidadosamente que era adicto y sólo lo reveló antes de morir a su íntimo amigo sir William Osler el gran clínico y humanista canadiense americano que es un médico legendario.

En 1888 Leonard Corning inyectó cocaína en el espacio epidural, procedimiento que se conoce como anestesia epidural. En 1899 August Bier un alemán inyectó cocaína directamente en el líquido cefalorraquídeo inaugurando así la anestesia raquídea. La cocaína como todos sabemos ya no se utiliza como anestésico local siendo sustituida completamente por la novocaína que fue sintetizada en 1899 por el químico alemán Alfred Eihom y se empleó por primera vez por Braun en 1905.

Emil Fischer, en Berlín en 1903, fue el primero en desarrollar varios barbitúricos que se podían inyectar intravenosamente destacándose el pentotal sódico que se utiliza desde 1935. Desde entonces se han descubierto muchos otros anestésicos inyectables e inhalados que han permitido a los cirujanos hacer cirugías que nunca soñaron como la del corazón y los trasplantes lo cual es favorecido también por otros descubrimientos como el de Karl Landsteiner(1868-1943) químico y médico austriaco-estadounidense quien gana el premio Nobel de medicina en 1930 por el descubrimiento de los grupos sanguíneos en los seres humanos que facilita las transfusiones. Al mismo tiempo el norteamericano John Gibbon (1903-1974) fabrica la primera bomba de circulación extracorpórea que permite en 1953 practicar la primera operación a "corazón abierto" para corregir defectos congénitos. Este procedimiento en que el corazón debe detenerse y ponerse fuera de circulación continua practicándose con éxito en la actualidad y no sólo corrige anomalías congénitas sino que también permite sustituir válvulas defectuosas y enfermas dentro del corazón. El procedimiento para detectar las mencionadas anomalías es el cateterismo cardiaco el cual fue descubierto por André Frédéric Coumand (1895-1988), médico franco-estadounidense, Werner Forssmann (1904-1979) cirujano y urólogo alemán y Dickinson Richards Jr. (1895-1973) médico estadounidense que ganaron el Nobel en 1956.

En cuanto a los trasplantes de órganos y a pesar de la historia del milagroso injerto de una pierna realizado por los santos Cosme y Damián en el siglo III después de Cristo, los cirujanos no podían realizarlos debido al rechazo del organismo a los tejidos extraños. Los trabajos clásicos sobre injertos de piel de Peter Medawar (1915-1987) y su grupo en Oxford durante la segunda guerra mundial demostraron claramente que el rechazo del injerto de un tejido extraño era un procedimiento inmunológico. Medawar junto con McFarlane Bumet (1899-1985) en Australia, compartieron el premio Nobel en 1960 por su trabajo en este campo. El hecho de que los injertos de piel eran aceptados entre gemelos idénticos ofreció la posibilidad de que un gemelo idéntico enfermo pudiera aceptar el trasplante de un órgano de su hermano sano. El

primer trasplante de riñón con éxito entre gemelos idénticos fue realizado en 1954 por Joseph Murray(1919-) y sus colegas en Boston. Murray recibió el premio Nobel en 1990 con Donnal Thomas por su trabajo en este campo.

Todavía existen naturalmente tremendos problemas debido a la barrera inmunológica de los trasplantes. En 1959 Robert Schwartz y W. Dameshek demostraron que el tratamiento de conejos con una droga llamada 6 mercaptopurina produjo una mayor tolerancia a la proteína humana. Posteriormente un cirujano inglés Roy Calne (1930-) demostró que esta droga podía permitir trasplantes de riñón con éxito realizados en perros y luego en humanos. El mencionado cirujano realizó luego trasplantes renales junto con Murray en Boston demostrando que la azatioprina era más efectiva para evitar el rechazo y trasplante renal se aceptó como tratamiento para pacientes que de otra manera sufrirían una insuficiencia renal terminal.

El primer trasplante de corazón en ser humano se llevó a cabo en 1967 por Christian Barnard (1922-) En Cape Town, Sudáfrica el cual reconoció lo mismo que Murray que sin los progresos de la anestesia quirúrgica no hubiera sido posible el procedimiento. Al principio los resultados del trasplante de corazón fueron pobres, pero el uso de las nuevas técnicas antirrechazo con el uso de esteroides y en particular de la droga ciclosporina desarrollada por Calne y su equipo de Cambridge, mejoró considerablemente la supervivencia de este y de otros órganos transplantados. Así pues hasta el día de hoy los trasplantes de corazón, pulmón, corazón y pulmón combinados e hígado siguen procedimientos estándares, mientras que lo injertos de intestino delgado y del páncreas(este último debido a diabetes refractaria) están bajo activa investigación clínica.

En fin podemos decir como colofón que a pesar de que la anestesia en la actualidad es uno de los principales avances de la medicina, tuvieron que pasar cinco siglos desde el instante en que un alquimista fabricó el éter hasta que Crawford Long lo utilizara por primera vez como anestésico. Además hasta la fecha no se ha descubierto el mecanismo íntimo de la acción del éter a nivel central pues aun existen controversias sobre el mismo. ¡Ojala que en este siglo nos aclaren esta duda!



Cuadro del siglo XVII que ilustra los horrores de la cirugía antes de que la anestesia y la antisepsia marcaran el comienzo de la era moderna.

CAPITULO 4

ROOS GRANVÍLLE HARRISON Y EL CULTIVO DE TEJIDOS



El Doctor Roos Granville Harrison notable estudioso de las universidades de John Hopkins y Yale nunca imaginó que sus estudios de Biología y Embriología experimental que comenzaron en 1906 en cultivos de células vivas, terminarían haciéndolo inmortal.

Gracias al cultivo de tejidos es decir la capacidad para hacer crecer células en tubos de ensayo ha sido posible el estudio de los organismos vivos en el nivel celular e incluso molecular, la producción de vacunas como la del sarampión y la poliomielitis y se ha estimulado la búsqueda de las causas del cáncer y del SIDA proporcionando información bioquímica importantísima que nos ha permitido aprender más sobre los mecanismos básicos de las enfermedades. Todo ello comienza en 1907 con los estudios de Harrison en las Universidades de Johns Hopkins al inicio y posteriormente en Yale.

Ross Granville Harrison, nacido en Germantown, Pennsylvania, el 13 de enero de 1870, fue el segundo de cinco hijos. Su madre murió prematuramente de cáncer. Su padre era ingeniero que pasaba mucho tiempo en Rusia, y a Harrison lo crió fundamentalmente una tía. El niño asistió a una escuela que hacía hincapié en el estudio de la naturaleza y programaba salidas al campo. Todo esto estimuló el interés temprano de Harrison por las ciencias naturales. Sus últimos años de escolarización tendrían lugar en Baltimore. A la edad de dieciséis años, Harrison ingresó en la Universidad Johns Hopkins, donde fue estudiante destacado. Cursó clases de biología, matemáticas, química, latín y griego, y pasó inacabables horas en la biblioteca leyendo los clásicos latinos y griegos, por los que estaba fascinado. Obtuvo el título sólo en tres años.

Al ver la capacidad de su segundo hijo, el padre le animó a pensar en los cursos de postgrado; así, Harrison se matriculó en Hopkins en 1889, planeando estudiar biología y matemáticas. Pero en el verano de 1890 tomó parte en un proyecto relacionado con la

embriología de la ostra. El proyecto estimuló hasta tal punto su interés que Harrison se centró en el estudio de la embriología durante toda su vida. En 1892 fue a Bonn, donde estudió medicina graduándose en 1899, tres años antes en enero de 1896 se casó con la alemana Ida Lange quien hablaba inglés y francés y como Harrison hablaba alemán y latín el matrimonio podía conversar en dos lenguas. Reconociendo sus dotes de estudiante brillante la Universidad de Johns Hopkins lo nombró profesor auxiliar. Harrison tuvo suerte, ya que mientras estaba en Hopkins, Franklin P. Malí, probablemente el embriólogo más distinguido de la historia, ocupó la jefatura del Departamento de Anatomía. Aunque la relación entre los dos hombres pudo haber sido cordial, cuando Malí compitió junto con el alemán Franz Keibel su mundialmente famoso manual de embriología humana en dos volúmenes, sorprendentemente, no pidió a Harrison que participara. Esto pudo ser debido a que Harrison se especializó en embriología experimental e hizo la mayoría de estudios sobre animales, no sobre seres humanos.

Desde el principio hasta el fin de su carrera, Harrison fue una persona distinguida, con una increíble capacidad de trabajo y nunca fue ambicioso ni luchaba por conseguir prebendas públicas o privadas. Sus colegas primero en Hopkins y más tarde en Yale le admiraban y respetaban sin embargo no era simpático ni comunicador. No era amigable y una especie de barrera fría aislaba a este gran científico.

A fines del año de 1906 fue cuando inició el estudio que lo hizo inmortal. En ese entonces los embriólogos cuya mayoría no tenía formación experimental estaban desconcertados por el proceso responsable del desarrollo de una fibra nerviosa. Sabían que todas las fibras terminaban en las células nerviosas y se extendían desde ellas pero se hacían la pregunta ¿cual era el origen de las largas fibras nerviosas que se extendían en todos los órganos y tejidos del embrión?. Probablemente la mayoría pensaba que los tejidos locales y los órganos daban lugar de algún modo a las fibras nerviosas que los atravesaban.

Harrison sabía que la observación microscópica de nervios teñidos que se apreciaban en los tejidos no revelaría nunca qué era lo que había formado originalmente esos nervios. Si por lo menos pudiera observar tejidos que no contuvieran otra cosa que células nerviosas y mirar esas células como entidades vivas durante un período bastante largo, quizá encontraría que una célula nerviosa creaba, por si misma una fibra nerviosa. Con esta idea, extrajo el conducto medular de un embrión de rana de 3,5 milímetros de largo y lo sumergió bajo un cubreobjetos en linfa fresca de rana, que rápidamente coaguló, sellando el cubreobjetos con parafina para impedir la evaporación, continuó observando esta nueva preparación bajo el objetivo de alta potencia y resolución de su microscopio. Como escribió en su breve artículo de 1907: "Cuando se toman precauciones asépticas razonables, los tejidos viven en estas condiciones durante una semana y, en algunos casos, las muestras se han mantenido vivas durante casi cuatro semanas" esta frase fue lo que inició la ciencia y el arte del cultivo de tejidos.

Probablemente Harrison se sintió terriblemente excitado mientras veía que las fibras nerviosas surgían realmente de las células nerviosas en el tubo medular y crecían a una velocidad de 25 micras en un periodo de veinticinco minutos de observación. Había encontrado la respuesta al origen de la fibra nerviosa: ¡provenían de la misma célula nerviosa! Observó cuidadosamente

el extremo en desarrollo de la fibra que se alargaba y advirtió que su crecimiento continuado se debía a una acción ameboide del extremo de la fibra. Harrison estaba tan obsesionado con este descubrimiento que no se dio cuenta de que, aunque la respuesta a la incógnita de cómo se forma un nervio era importante para los embriólogos, el método por el cual pudo hacer este descubrimiento nervioso sería infinitamente más importante para la humanidad. Pasarían décadas y muchos otros investigadores se sucederían en el campo del cultivo de tejidos antes de que Harrison se diera cuenta finalmente de que esta revelación sobre cómo hacer tejido vivo fuera del cuerpo tenía una importancia trascendente.

Harrison comunicó su nuevo método "El desarrollo de una fibra nerviosa" en una pequeña reunión de la Sociedad de Biología y Medicina Experimental en mayo de 1907. A diferencia de otros de los descubrimientos descritos en este libro, no hubo noticias del de Harrison en ningún periódico, sólo en el *Anatomical Record* (R.G. Harrison, "Observations on the Living Developing Nerve Fiber" *Anatomical Record*, *American Journal of Anatomy*, 7, 1907).

A raíz de su trabajo científico de alto nivel, la Universidad de Yale le ofreció la dirección del departamento de Zoología y la cátedra Bronson de anatomía comparada que el aceptó en el otoño de 1907, permaneciendo allí el resto de su larga carrera dando conferencias y haciendo experimentos embriológicos que el consideraba más importantes que los cultivos de tejidos que utilizaba. De hecho solo publicó un trabajo dedicado exclusivamente al cultivo de tejidos (*On the Status and Significance of Tissue Culture*, *Archiv für Zellforschung* 6, 1925, 4). En 1917 el comité del premio Nobel recomendó a Harrison para el premio de Medicina no por su descubrimiento del cultivo de tejidos sino por su investigación sobre el desarrollo de las fibras nerviosas. Ese mismo año Estados Unidos declaró la guerra a Alemania y como Harrison era germanófilo y un pacifista comprometido, sus colegas lo miraban sospechosamente y al final el Instituto Nobel decidió no conceder el premio de Medicina y Fisiología ese año lo cual fue muy criticado ya que concedió los otros premios como el de Literatura, Física y el de la Paz (A la Cruz Roja internacional). Aparentemente a los directores del Instituto Nobel no les agradaba la elección de Harrison por parte del comité.

En 1933 fue postulado nuevamente para el Nobel pero esta vez había otro candidato Thomas Hunt Morgan, un genetista brillante que utilizando por primera vez la mosca de la fruta (*Drosophila*) en sus experimentos había dado un gran impulso a la investigación genética. Al final el comité eligió a Morgan alegando que había transcurrido demasiado tiempo desde el descubrimiento de Harrison en 1907 lo cual era un argumento sumamente pueril (felizmente en 1966 el comité concedió el premio Nobel en Fisiología y Medicina a Peyton Rous, no obstante que este había descubierto que un virus podía causar un tumor, ¡56 años antes!). Harrison se jubiló de Yale en 1938 y presidió el Consejo de Investigación Nacional que desempeñó durante la segunda guerra mundial un papel clave pues escogía los científicos de todas las disciplinas para realizar las innumerables tareas que eran vitales para una nación en guerra. Baste un solo ejemplo, Harrison hizo posible que los descubridores ingleses de la penicilina se asociaran con químicos norteamericanos, que encontraron la manera de producir el antibiótico cien veces más rápidamente de lo que Florey y sus colaboradores habían podido hacer.

Después de la segunda guerra mundial fue escogido para dictar las conferencias Silliman, la más prestigiosa de la Universidad de Yale las cuales pronunció entre 1946 y 1949. Por desgracia en

1955 cuando había cumplido 85 años de edad sufrió un accidente al caerse de una escalera que le provocó heridas y traumas en su cabeza que lo postraron en cama muriendo en 1959. Después del descubrimiento de Harrison hubo muchos estudios y descubrimientos adicionales los cuales describiremos a continuación, incluyendo algunos de los errores cometidos en el camino. Evidentemente el protagonista más importante fue Alexis Carrel quien nació en Lyon, Francia el 28 de junio de 1873, estudió en la Facultad de Medicina de esta ciudad con tanta suerte que pocos años después de su graduación dirigía el departamento de cirugía de la Facultad, donde realizó en 1902 lo que nadie antes había logrado hacer: suturar con éxito los extremos seccionados de una arteria, una intervención considerada imposible en esa época.

Carrel era de personalidad difícil y en 1904 se trasladó de Francia a Montreal después de una pelea con la jerarquía médica francesa. En 1905 lo encontramos en el laboratorio Fisiológico Hull en la Universidad de Chicago. Carrel fue probablemente responsable como ningún otro investigador lo había hecho antes, de dar a conocer al mundo que Harrison había logrado un milagro en 1907 cuando encontró que podía hacer crecer una célula nerviosa fuera del cuerpo del animal. A Carrel le encantaba la publicidad y vio la oportunidad de sacar provecho de dichos estudios. Fue así que envió a su asistente el doctor Montrose Burrows, a Yale para aprender más sobre las técnicas del cultivo de tejidos. Mientras Burrows estudiaba con Harrison, hizo contribuciones notables dentro de esa materia, particularmente su descubrimiento de que el plasma de pollo era un medio mucho mejor para hacer crecer el tejido que la linfa coagulada de rana.

Brorrows trabajó con Carrel sólo durante dos años, durante los cuales cultivaron tejidos de embriones, animales adultos, seres humanos y tumores malignos. Carrel cultivó por primera vez tejido de corazón de pollo en plasma coagulado de pollo en 1912 y consiguió que su cultivo continuara vivo durante 120 días. Ese fue el mismo año en que ganó el premio Nobel, cuando su celebridad era grande. El *New York Times* señaló con exactitud que Carrel había conseguido que un cultivo de tejido viviera durante 120 días y citó su trabajo publicado. Otros periódicos no fueron tan escrupulosos. Los titulares de *Rural Weerly* de Saint Paul, Minnesota, decían llamativamente el 24 de octubre: MANTIENE CORAZONES VIVOS EN UN TUBO DE ENSAYO Y GANA 39.000 DÓLARES DEL PREMIO NOBEL.

Tan ampliamente publicitó sus resultados sobre el cultivo de tejidos que cuando le concedieron el premio Nobel en 1912 por su espléndido descubrimiento de cómo unir los extremos seccionados de una arteria y evitar de ese modo las complicaciones de la formación de coágulos, la disminución de la luz de la arteria y la hemorragia, la mayoría de los científicos norteamericanos creyeron que se lo daban por su trabajo en el campo de los cultivos. Nadie percibió que Carrel no hubiese tenido escrúpulos en usurpar el descubrimiento de Harrison si eso hubiese sido necesario para lograr sus ambiciones desmedidas. Carrel no "robó" el premio Nobel a Harrison. Sin embargo, en su laboratorio de cultivo de tejidos tuvo lugar un fraude masivo, del que le corresponde parte de responsabilidad y el resto a un tal Albert Eberling quien era el jefe de los técnicos que llevaron a cabo el verdadero trabajo. Eberling cambió la técnica de Carrel. Tomó un fragmento de corazón de pollo del tamaño de la cabeza de una cerilla (llamado explante) y lo extendió sobre un vaso de cultivo de cristal, junto con una gota de plasma sanguíneo de pollo y una gota de extracto húmedo de tejido embrionario de pollo. Eberling descubrió que el extracto hacía que las células crecieran muy rápidamente. La mezcla se coagulaba, pero contenía todos

los nutrientes para que las células crecieran, y éstas crecían. En unos días, las células en crecimiento llegaban al borde del coágulo, después de usar todos los nutrientes disponibles. Eberling seccionaba entonces el pequeño coágulo por la mitad y ponía cada fragmento resultante en un nuevo vaso, añadiendo de nuevo el plasma sanguíneo de pollo y el fluido embrionario. Eberling afirmó posteriormente que continuó esta división de un explante original durante treinta y cuatro años aproximadamente y sólo desechó las últimas células que quedaban en 1946, dos años después de que el propio Carrel muriera.

Así nació la leyenda del corazón de pollo inmortal, una de las historias periodísticas más populares de la época. El New York World Telegram llamaba a Carrel todos los primeros de año para averiguar si la cepa de células estaba bien, y publicaba un editorial anual celebrando su cumpleaños. En 1940 el periódico no pudo entrar en contacto con Carrel, ya que estaba en Francia, así que publicó un obituario prematuro sobre el cultivo del corazón de pollo. Los dibujantes humorísticos, escritores de ciencia-ficción y colaboradores de los suplementos dominicales mostraron una buena dosis de imaginación al ocuparse de este supuesto corazón de pollo inmortal. Collier's, el 24 de octubre de 1935, afirmó que tal vez se debería limitar el cultivo celular para impedir que el laboratorio se quedara pequeño.

Pero esta afirmación era demasiado modesta. El propio Eberling señaló que si hubiera conservado todos los cultivos celulares divididos, la masa resultante habría sido mayor que el sol. Dividir cada cultivo por la mitad cada semana produciría después de veinte semanas un millón de cultivos, y el número se doblaría cada semana a partir de entonces. ¡Ahora tal vez comprendamos por qué Eberling, y otros como él, guardaban solo unos pocos cultivos a la vez! Carrel se hizo rápidamente mucho más famoso de lo que había sido cuando ganó el premio Nobel. Incluso hoy el número de médicos que conocen su nombre y su relación con el cultivo de tejidos es mucho mayor que el de los que alguna vez han tenido noticia de Ross Harrison. En 1935 Carrel dio una serie de conferencias públicas que fueron tan populares que la policía hubo de intervenir para controlar a la multitud. El doctor Jan Witkowski, que escribió un artículo sobre el corazón de Carrel, y el doctor Ralph Buchsbaum, que visitó el laboratorio de Carrel y examinó el cultivo de corazón de pollo, han concluido que la preparación de Carrel no constaba de células inmortales, sino que se mantenía viva y en crecimiento porque se añadía regularmente nuevas células de corazón de pollo al cultivo. Ahora ya no es posible saber si el propio Carrel se enteró de estas incorporaciones.

Aunque Carrel era esencialmente un científico que buscaba la publicidad, rescató del olvido el descubrimiento de Harrison del cultivo de tejidos con su preparación del corazón de pollo y la amplia publicidad que recibió año tras año. Después de jubilarse del Instituto Rockefeller, volvió a Francia. Allí se vinculó política y estrechamente con el gobierno de Vichy, pero murió en 1944 antes de que pudiera ser acusado de posibles crímenes políticos. El gran logro de Alexis Carrel, y se trató de una gran hazaña, fue encontrar una manera de suturar los extremos seccionados de una arteria. Su trabajo en el cultivo fue mediocre en el mejor de los casos, y en el peor, engañó a una generación completa de cultivadores de tejidos y de científicos y médicos. La engañosa leyenda de Carrel prevaleció hasta 1959, cuando Leonard Hayflick, entonces un joven doctor en biología, comenzó a cultivar células humanas normales.

En esta época se creía que sólo los tejidos embrionarios y fetales

estaban relativamente libres de virus. Resultó que, en gran medida, así era, de manera que Hayflick decidió obtener sus células normales a partir de tejidos embrionarios de abortos legales, que le enviaban por avión desde Suecia. Las células llegaban en el momento menos esperado. Hayflick las cultivaba de inmediato y las subcultivaba. Sin embargo, vio que esto sólo lo podía hacer unas cincuenta veces antes que las células comenzaran a morir. El descubrimiento clave resultó ser que las células recibidas de ocho a diez meses morían antes. Las recibidas uno, tres o seis meses antes crecían todavía vigorosamente, pero en la misma cubeta de medio de cultivo, en los mismos frascos de vidrio y manejadas por los mismos técnicos que las células más antiguas. El único factor que quedaba por aclarar, el que hacía que las células murieran, era la edad. La conclusión de Hayflick fue que las células humanas normales no eran inmortales. Después de varios estudios adicionales Hayflick y otros, se descubrió la verdad: las células normales no se pueden dividir indefinidamente, envejecen y mueren.

El doctor George Gey y su esposa, Margaret, de la Universidad de Johns Hopkins, fueron responsables, al menos indirectamente, de uno de los contaminantes celulares mundiales más angustiosos que sigue atormentando no sólo a los que trabajan en el cultivo de tejidos, sino también a quienes tratan de producir vacunas antivirales puras. La catástrofe comenzó el 9 de febrero de 1951. Ese día, los Gey obtuvieron un fragmento de tumor de cuello de útero de una mujer negra de 31 años, Henrietta Lacks. El ginecólogo que extirpó el tejido comunicó que el tumor, en una observación a simple vista, no se parecía al cáncer de cuello de útero. El tejido era rojo, no pálido, y lo recorrían grandes vasos sanguíneos. Sin embargo, Gey, patólogo de fama mundial que trabajaba en Hopkins, lo calificó de cáncer típico de cuello de útero originado en las células que cubrían el cerviz. Incluso los expertos de fama mundial pueden cometer errores, y una revisión posterior mostró que la señora Lacks tenía un cáncer originado en células glandulares primitivas, no epiteliales. Este error le costó la vida a Henrietta Lacks. En lugar de aplicarle cirugía radical, que habría sido el procedimiento usual, la trataron con radioterapia, a la que el tumor era insensible. El cáncer se diseminó y la mató en ocho meses.

A diferencia de cualquier otro explante, sus células (llamadas más tarde células HeLa) se propagaban como un reguero de pólvora. Resultaron ser tan resistentes que se podían enviar por correo a cualquier lugar del mundo y sobrevivir. En realidad, los paquetes postales que contenían células HeLa se hicieron famosos como «HeLagramas». Se enviaron muestras a todos los científicos biomédicos que trabajaban en Estados Unidos; estas células les gustaban porque crecían muy rápido y muy bien. Al principio, las células HeLa parecían ser perfectas para experimentos. En 1961, sin embargo, un cultivador de tejidos de Nueva Jersey descubrió que simplemente con sacar el tapón del tubo de ensayo o dispensar líquido de un cuentagotas era suficiente para lanzar por el aire gotitas que contenían células HeLa. Cuando estas células «aterribaban» en placas de Petri abiertas que contenían otros cultivos vivos crecían con tanto vigor que en tres semanas habían postrado a las otras células.

Luego en 1966, un genetista de Seattle, Stanley Gartler, descubrió una enzima que se encontraba sólo en las células de algunas personas negras, y por supuesto estaba también presente en la célula HeLa. El descubrimiento hecho por Gartler de esta misma enzima al menos en dieciocho líneas celulares supuestamente caucásicas puras en el nuevo banco de células establecido por Washington, indicó que las células de esas dieciocho líneas

celulares eran en realidad células HeLa. Se habían clasificado incorrectamente como tumores de hígado, de la sangre y otras regiones del cuerpo, ¡pero todas eran, en realidad, del cuello del útero de Henrietta Lacks!

Gartler leyó enseguida un artículo sobre este descubrimiento a una reunión de los miembros de la Asociación de Cultivo de Tejidos. Los investigadores que habían estado trabajando sobre estas dieciocho líneas celulares estaban furiosos, ya que, si Gartler tenía razón, su trabajo de años no tenía sentido. La noticia era tan grave que durante algún tiempo nadie quiso asociarse con Gartler. Se dijo que sus afirmaciones eran "incultas e insolentes". Pero la Asociación de Cultivo de Tejidos designó dos equipos de investigación independientes para evaluar todas las líneas celulares en el banco nacional. ¡Veinticuatro de las treinta y cuatro líneas resultaron ser células HeLa! Gartler tenía razón.

En 1972 W. A. Nelson-Rees, director del Laboratorio del Instituto Nacional del Cáncer en Oakland, California, implantó reglas estrictas para evitar la contaminación, mejoró significativamente la capacidad del laboratorio para identificar células por una técnica que implicaba lo que se conoce en la actualidad como bandeo cromosómico. Además, el laboratorio observaba como norma las diferencias de sexo buscando los cromosomas x o y.

Era la época del presidente Richard Nixon quien había logrado relajar la tensión con Rusia, cuyos científicos fueron persuadidos de que enviaran algunos de sus mejores cultivos celulares a los Estados Unidos para ser analizados en el laboratorio de Nelson-Rees quien encontró que los ejemplares Rusos eran en realidad células HeLa originadas en muestras de células contaminadas enviadas originalmente a la Unión Soviética desde los Estados Unidos. En otra ocasión también descubrió que alrededor de diez cultivos celulares que le habían enviado investigadores de las principales ciudades de Estados Unidos eran en realidad células HeLa y uno de los cultivadores de células cuya línea celular había calificado de contaminada le escribió posteriormente confirmando ese hecho. La revista Science se vio obligada a publicar estos descubrimientos de Nelson-Rees, eso si en las últimas paginas de su volumen 1995 de 1977.

Estos resultados sensacionales fueron publicados en grandes titulares por todos los periódicos de Estados Unidos y Europa pero a pesar de todo muchos investigadores continuaron trabajando con las líneas celulares contaminadas alegando que el informe de Nelson-Rees estaba equivocado. El problema de la contaminación con células HeLa no era simplemente una materia de debate académico: tenía consecuencias serias para personas reales. Por ejemplo, la recomendación del nivel de radiación máximo permisible para los trabajadores que manejan rayos X y para los pacientes que se someten a exámenes de rayos X se derivan en parte de los efectos de la radiación sobre cultivos de células normales. Si esos cultivos de células normales estaban contaminadas con células HeLa -que, como sabemos, son muy resistentes a la radiación- entonces las recomendaciones tendrían por resultado que los pacientes recibían más radiación de lo que sería necesario o seguro.

En realidad, todo lo que se sabía en la década de 1970 sobre los efectos de la radiación sobre el cultivo de tejidos o los tejidos humanos se aprendió a partir de estudios de cultivos celulares contaminados con células HeLa. Investigadores de la Universidad del Estado de Pennsylvania enviaron en 1978 un artículo al prestigioso International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics en el que decían que las células que habían estado

utilizando eran probablemente células HeLa. El editor decidió eliminar esa referencia, tildando a la contaminación con célula HeLa como de puras "Tonterías". Ese error se repetiría y volverá a repetirse en los años venideros.

Luego en octubre de 1978, Jonás Salk admitió que algunas células HeLa se habían abatido sobre algunas células que el había utilizado para cultivar el virus de la polio. Salk había puesto a prueba su vacuna en pacientes con cáncer terminal a finales de la década de 1950. Misteriosamente, todos estos pacientes habían desarrollado tumores del tamaño de un guisante o de una almendra en el punto de la inyección. La mayoría de los tumores habían comenzado a desaparecer en un plazo de tres semanas, pero los pacientes murieron generalmente de su propio cáncer antes de que se pudiera estudiar los efectos de los nuevos tumores (probablemente, tumores de células HeLa). Salk y su equipo descubrieron luego que las células que habían utilizado para cultivar el virus de la polio se había contaminado con células HeLa. Pero Salk anunció este hecho sorprendente sólo después de transcurridos veintiocho años. En 1953, T. C. Hsu trabajaba en Galveston, Texas. Como otro genetista celular, Hsu podía ver los cromosomas en células muertas en el proceso de dividirse. Sin embargo, los cromosomas estaban amontonados, de manera que era difícil ver los cromosomas de forma individual. A causa de las confusión resultante, los genetistas habían cometido un grave error. Pensaban que las células normales humanas tenían veinticuatro pares de cromosomas en cada célula.

Un día mientras Hsu examinaban las células que estaban en una solución preparada por sus técnicos, casi saltó de alegría, el suero fisiológico hacía que las células se hincharan e impedía que los cromosomas a punto de dividirse formaran un huso (que es lo normal, pero que motiva que los cromosomas individuales sean difíciles de examinar). Las células sumergidas en la nueva solución estaban hinchadas y los cromosomas, muy separados; cuando se fijaban y teñían, Hsu podía observarlos con detalle nunca visto antes. Hsu experimentó con este nuevo suero varias veces, siempre con el mismo resultado. La solución era un medio enormemente valioso para el examen de los cromosomas celulares. Más tarde, Hsu ocupó un puesto superior en el famoso Hospital M. D. Anderson en Houston, pero con gran asombro por su parte no pudo reproducir los resultados que había logrado en Galveston. Perplejo, preguntó a sus técnicos en Galveston y Houston y supo que los técnicos de Galveston habían esterilizado en el autoclave "agua de la llave" en vez de agua embotellada.

Tanto entonces como ahora, Galveston estaba en una isla y recibía el agua de tierra firme. La tubería venía desde la bahía, pero debido a que era muy vieja y se había corroído con los años, se filtraba en ella agua de mar junto con agua dulce. El agua de Galveston era casi imbebible y por eso nació una industria de agua embotellada. El gobierno de Galveston en esa época era tan corrupto que para salvaguardar los intereses de la industria se sobornó a funcionarios de la ciudad para que no arreglaran la tubería en mal estado. Como se vé en todas partes "se cuecen habas". Así, lo que Hsu había descubierto en 1953 era la capacidad del "agua de la llave" de Galveston para hinchar las células. Hasta hoy los genetistas celulares de todo el mundo utilizan esa agua para tratar las células a fin de hacer más visibles sus cromosomas individuales. Para ese entonces ya se sospechaba que la célula humana no tenía cuarenta y ocho cromosomas que era la cifra aceptada por todos. Sorprendentemente Hsu se dejó quitar de las manos tan importante descubrimiento ya que en febrero de 1956 J. H. Tjio y A. Levan que habían sido sus alumnos, utilizaron su propia técnica

y así descubrieron que el número de cromosomas eran cuarenta y seis y no cuarenta y ocho (cuarenta y cuatro somáticos y dos sexuales).

La técnica de Hsu también hizo evidente un gran número de anomalías en los cromosomas llamadas cromosopatías lo que da origen a lo que ahora conocemos como consejo genético. En 1958 Richard Ham de la Universidad de Colorado advirtiendo que los medios de cultivo utilizados no estaban bien adaptados para el desarrollo de células normales estudió los fibroblastos y descubrió varios medios todavía en uso que recibieron su nombre. En 1976, Donna Peehl, de la Universidad de Stanford, se unió al laboratorio de Ham y entre ambos perfeccionaron el primer medio enteramente sintético, controlado químicamente para el crecimiento de células epiteliales las cuales hasta ese entonces no habían podido ser cultivadas. Esto ha sido un gran avance ya que la mayoría de los cánceres se desarrolla a partir de esas células y era necesario encontrar una forma de cultivarlas. Hasta ese entonces se había tratado de cultivar sin éxito diferentes virus que ocasionaban enfermedades graves como el sarampión y la poliomielitis y los virologos trataban inútilmente de producir vacunas para esos males. John F. Enders, después de recibir su doctorado de la Universidad de Harvard en 1930, permaneció allí durante el resto de su carrera. Comenzó a trabajar con los virus y su cultivo en tejidos en 1939, y ocho años después le invitaron a fundar un laboratorio de enfermedades infecciosas en el Hospital Infantil asociado a Harvard en Boston. Dos años más tarde, él y sus dos colegas doctores, T. H. S  ller y F. C. Robbins, dieron un "golpe mortal" a la poliomielitis. Habían encontrado una manera de hacer crecer virus normal en cultivo de tejidos.

En un modesto artículo de dos páginas, Enders demostró que él y sus colaboradores podían propagar el virus de la poliomielitis no sólo en tejido neural sino en tejido muscular e intestinal. Este hallazgo fue de tremenda importancia, porque después se determinó que cuando el virus se hacía crecer en tejido extraneural perdía su virulencia para los seres humanos y sin embargo conservaba su potencia inmunizante. Estas dos páginas de Enders y sus colaboradores dieron una verdadera alegría a Ross Harrison, que entonces tenía casi ochenta años de edad. Finalmente, cuarenta años después de su monumental descubrimiento, supo que éste daría lugar a vacunas que impedirían epidemias virales importantes como la poliomielitis, el sarampión, las paperas, la tosferina y varicela. Salk y sus asociados en 1953 informaron del poder protector de una vacuna compuesta de partículas de virus inactivado de poliomielitis que se había obtenido haciendo crecer el virus de la polio en un cultivo de tejido, como habían hecho posible cuatro años antes Enders y sus colaboradores. La vacuna de Sabin, compuesta de virus vivo pero desactivado, obtuvo la licencia en 1960. Como resultado de estas dos vacunas, es bastante probable hacia el año 2010 la poliomielitis no exista ya en nuestro planeta. De hecho en Honduras no hay casos de polio desde 1996.

Harrison vivía todavía en 1954 cuando se concedió a Enders, junto con Weller y Robbins, el premio Nobel en Fisiología y Medicina "por su descubrimiento de la capacidad del virus de la poliomielitis para crecer en cultivos de diversos tipos de tejidos". El que sus dos jóvenes colegas (en la época del descubrimiento, sólo doctores) estuvieran incluidos fue idea de Enders. Un verdadero caballero, insistió en que obtuvieran reconocimiento igual que él. Harrison, nominado dos veces para este mismo premio, estaba encantado por este gesto de Enders que por cierto era muy raro entre otros Nobel. En 1990, el Biólogo James Thomson y sus colegas de la Universidad de Wisconsin aislaron las primeras

células madre o "stem Cells" del interior de un blastocisto, o sea, de un embrión con apenas una semana de vida. Los científicos empezaron a cultivar estas células embrionarias con fines terapéuticos.

  Qu   son células madres?. Son células que tienen la virtud natural de poderse convertir en cualquiera de las 220 variedades celulares que integran nuestro organismo. Desde hace varias décadas los científicos saben que estas células transformistas abundan en la médula   sea, es decir el tejido ubicado en el interior de los huesos que se encarga de fabricar las células sanguíneas. De hecho, los oncólogos aislan de forma rutinaria células madre hematopoyéticas para el tratamiento de los cánceres de sangre, como las leucemias y los linfomas.

El primer paso para obtener células madre o Stem Cells consiste en crear un embrión humano. Existen dos formas: La natural es decir fertilizando un óvulo con un espermatozoide; y la artificial basada en técnicas de clonación (del griego Kl  n = Ramita o Vástago), como es la fusión de una célula adulta con un óvulo al que previamente se le ha retirado el núcleo.

Sumergido en un medio de cultivo de tejidos especial, el óvulo recién fecundado comienza a dividirse. A las 72 horas el joven embrión tiene un tamaño de 8 células completamente idénticas. Entre el quinto y séptimo día el embrión alcanza el estado de blastocisto que es una esfera semihueca en cuyo interior hay un amasijo formado de células madres. Los científicos extraen las Stem Cells y las sumergen en placas de Petri que contienen un medio de cultivo especial para facilitar su crecimiento masivo. Como resultado de la intervención, el embrión muere. Para tratar a los pacientes, las células madre bien pueden inyectarse directamente al tejido enfermo, donde se transforman en la Estirpe celular deseada, o bien pueden ser forzadas a diferenciarse en células especializadas antes de ser transplantadas. Recuérdese que las células madre se transforman indistintamente tanto en neuronas que podrían reemplazar el tejido nervioso dañado por una embolia cerebral o una lesión medular, Parkinson o Alzheimer, como en células cardíacas para tratar infartos de miocardio o en células pancreáticas que combatir  an la diabetes o en células de piel para tratar los grandes quemados. De hecho el pasado mes de agosto del año 2000 el prestigioso card  logo Bodo Eckehard y sus colegas de la Universidad de Dusseldorf, en Alemania, recolect  ron un puñado de Stem Cells de la médula   sea del paciente luego las cultivaron por algunos días y después las inyectaron cerca de la parte del músculo cardíaco infartado cuya área se ha reducido notablemente y el funcionamiento del corazón ha mejorado ostensiblemente.

El futuro de las investigaciones del cultivo de células madres procedentes de embriones humanos con fondos federales es prometedor ya que aunque el Presidente George W. Bush no respalda la creación de embriones con fines experimentales si financiará los trabajos que se realicen con las 64 líneas de células madre ya existentes. El 63% de los estadounidenses apoya esta decisión tomada en el año 2000 y vigente hasta la fecha. En Gran Bretaña la ley es más permisiva pues desde el año 2001 los científicos pueden clonar embriones humanos con fines terapéuticos. Como se ve el uso de las células madres con fines terapéuticos y su cultivo intensivo en tejidos vivos al igual que el futuro de la clonación humana podemos decir como Julio Cesar al cruzar el Rubic  n, " Alea Jacta Est" (la suerte está echada). Lo mismo diría Ross Harrison quien a través de su descubrimiento del cultivo de tejidos ha hecho posible este procedimiento que abre un futuro grandioso a la humanidad doliente.

CAPITULO 5

PRIMERA PARTE:

MAURICE WILKINS, WATSON Y CRICK Y EL ADN.



James Watson, a la derecha y Francis Crick a la izquierda, posan junto a su modelo de alambre y hojalata de la molécula de ADN. Esta pareja de científicos que compartieron junto con Rosalind Franklin el premio Nobel de Medicina en 1962, postularon que el ADN se compone de una doble espiral con las bases químicas las “letras” que forman los genes opuestos por parejas y unidas por la débil fuerza interatómica de un enlace de hidrógeno. el descubrimiento no sólo fue decisivo para el desarrollo de la genética química, sino que trascendió a todo el campo de la investigación virológica y luego a la bacteriológica. De esta interacción entre diferentes disciplinas nació la biología molecular dedicada al estudio de los fenómenos de la vida a escala molecular.

Los extraordinarios avances de nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de la genética han significado una verdadera revolución en el área de la biología donde prácticamente todos los campos de la misma han sido profundamente influenciados por estos desarrollos, que han aportado contundencia y profundidad en el conocimiento de la mayoría de los problemas fundamentales de la estructura y función celular. En la actualidad podemos asegurar que no se puede estudiar problema biológico alguno aisladamente de su contexto genético. Para que este fenómeno se presentara tuvo que darse una sucesión de múltiples descubrimientos científicos que culminaron parcialmente, con el trabajo colaborativo de tres hombres (dos de ellos bien distintos) que se encontrarían para llevar a cabo uno de los descubrimientos claves de la ciencia del siglo XX: la configuración espacial en doble hélice de la molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico).

Los Primeros Descubrimientos: Básicamente son tres sin ninguno de los cuales se hubiera llegado al conocimiento actual de la doble hélice. Este gran capítulo lo hemos dividido en dos partes: la primera se refiere al descubrimiento de la estructura del A.D.N. en 1962 y la segunda parte a la lectura del Genoma Humano 40 años después. Ambos descubrimientos son complementarios, forman la base de la genética moderna, constituyen los pilares en que descansa la medicina Genómica actual y son los dos primeros capítulos del “gran libro de la vida”. Constituyen **los descubrimientos mas grandiosos del siglo XX.**

El primero fue realizado en 1869 por Friedrich Miescher un suizo alemán quien descubrió el ADN como entidad química a partir de los núcleos de los leucocitos. La sustancia química que extrajo y purificó la llamó Nucleína la cual era una Macromolécula unida a una proteína es decir una Nucleoproteína. Miescher sabía que esta nucleoproteína recién descubierta tenía un peso molecular elevado y pensó que tenía numerosas moléculas portadoras de información genética. Sin embargo Miescher no sospechaba que solo el componente de ácido nucleico de su nucleína podía servir como material hereditario. Al igual que todos los investigadores que lo siguieron por más de medio siglo, creía que la fracción de proteína era la que servía como transmisor de la herencia. Esta investigación histórica fue publicada hasta 1871 en la revista alemana Medicinisch-Chemische del ilustre bioquímico Emst Hoppe-Seyler de Tubinga y pasó aparentemente desapercibida por la comunidad científica pues aun en nuestro tiempo son pocas las referencias al mismo. Sin embargo en el Instituto de investigación Anatómica y Fisiológica de Suiza existe un busto de ese hombre extraordinario que fue Miescher, el cual murió en 1895. Antes de su deceso se dio cuenta que su colega Richard Altmann (premio Nobel de Química 1912) había liberado la nucleína de su componente de proteína, llamándole Acido nucleico. Posteriormente Levene encuentra que el ácido nucleico constaba de nucleótidos (unidades que se componen de fosfatos, azúcar, bases de purinas y pirimidinas). Este famoso bioquímico siguió creyendo que la sustancia portadora de la herencia en el núcleo se encontraba en sus proteínas. No podía aceptar que una molécula tan simple como el ácido nucleico, pudiera reunir los millones de información hereditaria que se sabe que transmiten los cromosomas humanos.

El segundo descubrimiento catalogado por Einstein como uno de los más grandes en la física lo hizo en 1912 el físico alemán Max von Laue quien observó que la exposición de un cristal simple a los rayos X tenía por resultado el registro de sombras específicas en una placa fotográfica es decir que cada cristal tenía su propia fotografía que lo diferenciaba de los demás.

Posteriormente William Braggs junto con su hijo William Lawrence Bragg observaron que las sombras se producían por la difracción de los rayos X al colisionar con los átomos en un cristal y que los puntos producidos en las películas fotográficas por los rayos X que atravesaban los cristales no solo eran específicos para cada cristal sino que también daban lugar, bajo un estudio adecuado a la comprensión e interpretación de la estructura espacial de los átomos que componían cualquier cristal. Por medio de este invento se creó la ciencia y el arte de la cristalografía, haciendo así posible determinar la arquitectura atómica de cualquier cristal.

Muchos años después los científicos se apoyarían en la cristalografía para descubrir las relaciones intermoleculares de macromoléculas como el ácido nucleico, es decir su estructura más íntima. El tercer gran descubrimiento lo hizo Oswald Theodore Avery, médico canadiense que trabajaba como investigador en el Instituto Rockefeller quien confirmó los estudios de Fred Griffith, un médico británico quien en 1927 comunicó que podría transformar neumococos no virulentos en virulentos simplemente añadiendo un extracto de neumococos virulentos muertos a una colonia de neumococos no virulentos que crecían en un tubo de ensayo. Avery se entregó infatigablemente a determinar la naturaleza de la sustancia que transformaba el neumococo de un tipo al otro. Avery no trabajó solo. En 1935 se le unió Colin MacLeod y en 1941 Maclyn McCarty ambos médicos contribuyeron enormemente a buscar la identidad química de lo que ellos llamaban el principio transformador. En sus análisis de los extractos de ese principio, pronto detectaron una cantidad moderada de ADN y aunque estaban presentes partículas de otros productos químicos incluidas cantidades notables de proteína, la genialidad de Avery y su grupo consistió en escoger al ADN como el objetivo central de su investigación que duró varios años y que culmina el 10 de diciembre de 1943 cuando Avery señaló en una conferencia a todos sus colegas del Instituto Rockefeller, que había descubierto que el ADN puro obtenido de neumococos encapsulados de tipo III muertos podía transformar un cultivo de neumococos de tipo II no encapsulados en neumococos encapsulados de tipo III.

La publicación clave que mostraba el ADN como la sustancia química responsable del principio de transformación apareció en el número de febrero de 1944 del *Journal of Experimental Medicine* que pasó desapercibido para la comunidad científica y el público en general ya que era el tiempo de la segunda Guerra Mundial y los periódicos y las revistas dedicaban todo su espacio a los relatos de la misma. Sin embargo Erwin Chargaff, el bioquímico de la Universidad de Columbia, al leer el trabajo de Avery, empezó a estudiar la estructura química del ADN demostrando en 1949 que había una proporción uno a uno entre las purinas y las pirimidinas en la molécula de ADN (Guanina, Adenina, Timina, Citosina). Wilkins, Watson y Crick, reconocieron después la importancia fundamental de todos estos trabajos para sus estudios del ADN. Reseña de los Primeros Años: Maurice Hugh Frederick Wilkins nació en Pongarona, Nueva Zelanda, en 1916, pero debido a un problema familiar se mudó de residencia a Inglaterra a temprana edad. Se graduó en Física en la Universidad de Cambridge y obtuvo el grado de Doctor en la Universidad de Birmingham. En esta última realizó investigaciones sobre la luminiscencia de los sólidos, y también se vio involucrado con el desarrollo de la segunda guerra Mundial ya que hubo que trasladarse a Estados Unidos de Norteamérica (EUA) donde trabajó en el proyecto Manhattan para la construcción de bombas atómicas.

En el aspecto personal era muy reservado, de rostro apuesto, ojos azules y nariz afilada, Wilkins estaba dotado de excelentes dotes y aparentaba ser lo que realmente es. Un sabio, un estudioso retraído y melancólico. En 1946 leyó el libro de Erwin Schrodinger *What is Life?* y el trabajo de Avery prometiéndose dedicar su carrera una vez terminada la guerra a la investigación genética. Francis Harry Cropton Crick, nació también en 1916 en Northampton, Inglaterra. Por todos conocido como Francis Crick, se licenció en ciencias físicas en el University College de Londres, donde vio interrumpidas sus actividades de investigación debido al inicio de la Segunda Guerra Mundial en 1939. Durante la guerra trabajó en calidad de científico para el Almirantazgo británico, fundamentalmente en la producción de minas navales. En 1947

dejaba la administración para iniciar sus estudios de biología en Cambridge, fuertemente atraído por esta disciplina tras leer la obra de Schrodinger: *¿Qué es la vida?*. En 1949 ingresó al laboratorio Cavendish perteneciente a la Unidad del consejo de investigación Médica de Cambridge para el estudio de la Estructura Molecular de los Sistemas Biológicos, en el cual llegó a ocupar el cargo de director del laboratorio de Biología Molecular. Se integraba así en un equipo de investigadores dirigido por Perutz, y que conseguiría ejercer en biología molecular una influencia muy importante, como la mostrada previamente en el mismo laboratorio. El grupo de Cavendish incluyó su director Sir Lawrence Bragg (que había transformado con su padre la difracción de rayos X de von Laue en la ciencia de la cristalografía de rayos X) pensaban que Crick era muy brillante aunque no muy popular y sabía mucho sobre las técnicas de difracción de rayos X y además era muy buen amigo de Wilkins al que oyó en alguna vez hablar de la probable conformación en doble hélice del ADN.

Jamés Dawey Watson nació en Chicago, Illinois, EUA, en 1928. Watson se graduó en 1947 de la Licenciatura de Zoología en la Universidad de Chicago y obtuvo en 1950 el grado de Doctor en la misma área, en la Universidad de Indiana donde comenzó a trabajar como ayudante de cátedra. En Indiana tuvo la profunda influencia de los genetistas H. J. Muir y E. Luria. Posteriormente realizó una estancia en Copenhague, Dinamarca, donde se dedicó al estudio de la función del ADN en partículas de virus infecciosos bajo la conducción de Torbjorn Caspersson, y otra, en la Universidad de Cambridge, Inglaterra, donde aprendió sobre cristalografía, y estaría marcado por los trabajos conjuntos con el bioquímico Hermán Kalckar y el microbiólogo Olec Maaloe. Es entonces cuando dejó a un lado sus estudios sobre virus bacterianos y empezó a centrar sus investigaciones en la estructura de los ácidos nucleicos y las proteínas. Es pertinente hacer notar que ambas estancias fueron apoyadas con becas otorgadas por el programa Nacional de Investigación y por la Fundación Nacional de Parálisis Infantil, respectivamente. Para ese entonces Wilkins trabajaba en el King's College de Londres y su jefe era el físico John Randall coinventor del sistema de radar quien lo nombró director adjunto de la unidad de biofísica. Ya para 1950 había diseñado el equipo para obtener la imagen estructural del ADN el cual básicamente estaba constituido de un tubo generador de microfoco que concentraba los haces dispersos de rayos X en una sola fibra de ADN la cual era fotografiada por una microcámara fabricada por la compañía Phillips. Este equipo se le entregó a Rosalind Franklin una experta cristalógrafa que se encargaría de tomar las fotografías de la fibra de ADN y mostrárselas a Wilkins. Desgraciadamente para este último la doctora Franklin se enemistó con él desde el principio y solo le mostró las fotografías que no eran importantes, ocultándole la fotografía 51 tomada a una pequeña fibra de ADN tipo B (parcialmente húmeda) donde aparecía nada menos ¡que la doble hélice!.

En mayo de 1951 Wilkins viajó a Nápoles, Italia donde dió una conferencia de física sobre el ADN mostrando una diapositiva de un diagrama de difracción donde se exponía un haz de fibras de ADN a los rayos X. En la concurrencia se encontraba por casualidad el doctor Watson quien había cumplido 23 años y estaba firmemente convencido por los trabajos de Avery que el ADN era el portador de la herencia y cuando vió la diapositiva de Wilkins no tuvo la menor duda que a travez de la difracción de rayos X se podía descubrir su estructura. En ese momento Watson imaginó que había encontrado la herramienta que le podía proporcionar fama y fortuna y por qué no el premio Nobel. A Watson no le preocupó ni un instante no tener ninguna experiencia

en cristalografía de rayos X; solo tenía que encontrar a alguien que le enseñara. Ese alguien fue Crick. Ni Watson ni Crick describen en sus memorias como se hicieron amigos y socios pero es evidente que el entusiasmo, la ambición y los sueños de grandeza de Watson contagiaron a Crick, haciéndolo olvidar su amistad con Wilkins con quien no debió competir sin haber hablado antes con él.

Watson también logró superar la resistencia del director del Laboratorio Cavendish de Cambridge Sir Lawrence Bragg quien sabía muy bien que competir con otros científicos amigos como eran los del King's College no era caballeroso. Este punto de vista del inglés no disuadió a Watson. En los Estados Unidos no había existido nunca un código similar sino que todo se dejaba a la competencia salvaje. Además Linus Pauling acababa de anunciar su descubrimiento de la estructura helicoidal de la proteína. Pauling había empleado pequeñas esferas de plástico de variados colores, que representaban átomos y moléculas construyendo varios modelos de la molécula de proteína hasta que encontró el correcto. Este descubrimiento por medio de la construcción de modelos había despertado el interés de Crick a quien Wilkins le había confesado su opinión de que la estructura del ADN era helicoidal. Además Crick había descubierto ya por medio de la cristalografía de rayos X, las estructuras teóricas de la hélice alfa de la proteína.

Por consiguiente cuando Crick se hizo amigo de Watson y descubrió que este también creía que la molécula de ADN era helicoidal y que la construcción de modelos unida al examen de difracción de rayos X era la manera de determinar la estructura molecular del ADN, inmediatamente unieron sus esfuerzos para alcanzar su propósito común. Mientras tanto seguía la enemistad entre Rosalind Franklin y Wilkins, viéndose obligado Randall a finales de 1952 a despedir a la primera solicitándole entregar todos los datos que ella tenía en un archivo confidencial. Rosalind quien ya comenzaba a mostrar signos de deterioro físico por la enfermedad (cáncer de ovarios) que la llevaría a la tumba en 1958 tuvo el gesto que le abona en mucho de entregar a Wilkins todo el material secreto incluyendo la famosa fotografía 51. Este se quedó mudo de la sorpresa pues si hubiera visto la imagen seis meses antes, cuando fue tomada, y si Franklin hubiera sido amigable, es muy probable que los dos hubieran resuelto el misterio de la estructura molecular del ADN y el destino del Nobel probablemente hubiera sido otro. Algo parecido sucedió con la batalla de Waterloo de 1815 en la célebre descripción de Víctor Hugo en su novela "Los Miserables" que dice así: "Si no hubiese llovido la noche del 17 al 18 de junio que impidió a Napoleón movilizar sus cañones, el destino de Europa pudo haber sido otro. En el caso del ADN la suerte estaba echada puesto que en enero de 1953 Wilkins cometió el craso error de mostrar la fotografía 51 a Watson y a Crick dándoles en la mano lo que a estos les faltaba pues su modelo lo tenían casi terminado y conocían el informe que en 1952 Randall envió al Consejo de Investigación Médica con datos del ADN tanto de Franklin como de Wilkins. Estos datos añadidos al reconocimiento instantáneo de la doble hélice que se miraba en la fotografía 51 de rayos X, permitieron a Crick y a Watson completar correctamente su construcción de la molécula de ADN a la que solo le faltaba descubrir como las purinas y pirimidinas de una cadena se unían o ligaban a las purinas y pirimidinas análogas de la segunda cadena. Al principio habían intentado construir modelos en los que las dos purinas (Guanina y Adenina) y las dos pirimidinas (Citosina y Timina) de la primera cadena se combinaran adecuadamente con las similares de la segunda cadena. Este tipo de emparejamiento de bases no satisfizo a Crick, que estaba seguro tras ver los datos de Franklin

de que las dos cadenas iban en sentido opuesto (antiparalelas). También el químico Jerry Donohue señaló a Watson que estaba utilizando las formas tautoméricas equivocadas de sus bases, ya que estas debían estar en la forma ceto antes que en la forma enol. El 28 de febrero de 1953 Watson, empleando réplicas de cartón de las cuatro bases, dió con la forma correcta de conectar las dos cadenas. Cuando unió la guanina (una purina) no con otra purina sino con citosina (una pirimidina) y la adenina (una purina) con timina (una pirimidina) las dos cadenas encajaron maravillosamente.

Ese día pues se había resuelto el problema de la estructura del ADN. Este hecho importante no era conocido por los demás investigadores y por tanto los enlaces de las cuatro bases y la fabricación de los modelos de metal y plástico fue el aporte mayor de Watson y Crick lo demás lo copiaron de los trabajos de Wilkins, Franklin y colaboradores. Para evitar una polémica infructuosa que únicamente produciría más resquemor entre los investigadores, Bragg y Randall, directores de los grupos de Cambridge y el King's College respectivamente consiguieron que la revista Nature publicara simultáneamente los tres informes. Los artículos se publicaron juntos el 25 de abril de 1953 bajo el título general "Estructura molecular de los ácidos nucleicos", encabezando cada uno de los tres informes, un subtítulo con los nombres de los investigadores. El primero era el de Watson y Crick el segundo era el de Wilkins, Stokes y Wilson y el último era firmado por R. F. Franklin y R. G. Gosling.

Una vez revelada la estructura del ADN. Comenzó una sucesión imparable de descubrimientos que aún continúan en nuestros días. De hecho, la Genética ha sido desde entonces la rama de la Biología que ha experimentado un mayor crecimiento. Se describieron en años posteriores los procesos que constituyen el denominado dogma de la Genética Molecular: 1) replicación del ADN, es decir cómo se copia a sí mismo antes de que una célula se divida en dos en el proceso denominado mitosis; 2) transcripción, o copia del ADN a moléculas de ARN; 3) traducción o síntesis de proteínas, las afectores de la función codificada en el ADN. Asimismo, se descifró el código genético, otorgándose a cada combinación de tres nucleótidos en el ARNm la selección de un aminoácido concreto para la síntesis de una proteína. Conocidos estos procesos se fue profundizando cada vez más en lo que se ha denominado tecnología del ADN recombinante o ingeniería genética. Este aspecto se refiere a la reunión artificial de moléculas de ADN o de partes de estas moléculas que no se encuentran juntas en la naturaleza. Este tipo de tecnología se está utilizando actualmente para producir, por ejemplo: medicamentos y alimentos.

La tecnología del ADN recombinante comenzó con el descubrimiento de las endonucleasas de restricción, enzimas capaces de cortar el ADN en sitios (secuencias de A, T, G o C) específicos, para poder unir después distintas moléculas de ADN entre sí mediante las denominadas ADN ligasas. Luego entonces comenzaron a desarrollarse los denominados plásmidos, fagos, cósmidos y cromosomas artificiales de levadura, todos ellos denominados genéricamente vectores de clonación. No son más que moléculas de ADN que permiten contener dentro de sí otras moléculas de ADN de diferentes organismos y tamaños, conocidas como insertos. Una vez unidos el inserto y el vector, la unidad de clonación -así denominada- se transfiere al interior de una célula, dentro de la cual la molécula de ADN recombinante tiene la capacidad de replicarse, obteniéndose decenas de copias idénticas conocidas como clones. Al replicarse las células huésped, descendientes heredan el material genético

recombinante, que tiene la ventaja de poder recuperarse, purificarse y analizarse. Una ventaja más reside en que potencialmente el ADN clonado puede transcribirse y traducirse, a fin de estudiar su ARN y/o su proteína y, por tanto, la función que codifica dentro del organismo.

A la fecha, las siguientes son algunas de las aplicaciones de la tecnología de ADN en humanos:

- a) Mapeo de genes humanos
- b) Diagnóstico prenatal
- c) Diagnóstico postnatal
- d) Terapia génica
- e) Biotecnología
- f) Forense
- g) Modelos animales.

Premio Nobel en 1962

En menos de dos años Watson y Crick alcanzaron su meta con éxito. En 1953 publicaban la primera descripción de la estructura del ADN, según un modelo de una doble hélice con dos cadenas de ADN. En 1962 la pareja de científicos obtenía, junto a Wilkins, el premio Nobel de Medicina por su trabajo. La química Franklin, cuyo trabajo experimental fue clave- había muerto de cáncer tres años antes del reconocimiento, y el Premio Nobel no se otorga en forma postuma. El escrito completo como dijimos antes se terminó el 2 de abril de 1953 y se encuentra publicado en la revista Nature, volumen 25, del mismo año, página 737. Diferencias personales hicieron que el dúo de científicos se separaran en 1955. Actualmente 50 años después de la publicación del famoso informe Watson ha recibido más de 15 doctorados honorarios y varios premios y sería interesante leer en su próxima autobiografía si ya no carga en su conciencia con el saludo que Willy Seeds le dirigió en 1955 "que tal está el honesto Jim". Actualmente Watson trabaja con la Universidad de California siempre en el campo de la genética y se retiró en el 2008.

Crick por su parte rechazó todos los cargos honorarios que se le ofrecieron después del Nobel. Luego de descubrir el código genético con Brenner, dejó totalmente de trabajar en genética y actualmente ocupaba una cátedra de neurofisiología en el Instituto Salk hasta su fallecimiento el 8 de julio de 2004 a los 88 años, de cáncer de colon.

Wilkins a quien consideramos personalmente como el que más se mereció el premio Nobel de 1962 por su honestidad y su gran calidad científica también recibió el premio Lasker y actualmente esta jubilado como catedrático de Biofísica Molecular y sigue en el King's College donde como profesor emérito, todavía dicta conferencias a los estudiantes, aunque en el año 2001 según hemos tenido conocimiento se retiró del todo por problemas de salud. Las generaciones presentes y futuras siempre recordarán a este taciturno Neozelandés como el principal descubridor del hecho más trascendental de la medicina del siglo XX.

Premios Nobel de Fisiología O Medicina

Desde el 10 de septiembre de 1991, quinto aniversario de la muerte de Alfred Nobel, se conceden con periodicidad anual los premios que llevan su nombre, gestionados por una fundación sueca de químicos e industriales. Los laureados con el premio de Fisiología o Medicina son elegidos por el Karolinska, Medikokirurgiska Institutet de Estocolmo (Instituto

Medico-Quirúrgico Karolinska de Estocolmo).

El Premio Nobel en Fisiología o Medicina ha sido entregado desde 1901, galardonando a 195 científicos hasta el 2009. En la actualidad (2015) esta dotado con 10 millones de coronas suecas (un millón de euros) o 1.4 millones de Dólares que se reparten entre los galardonados cuando son varios.

A continuación señalaremos algunos de los primeros Premio Nobel:

En 1901 Emil Adolf Von Behring (1854-1917), bacteriólogo alemán.

«Por sus trabajos de seroterapia y especialmente por su aplicación contra la difteria, con los que abre nuevas vías a la ciencia médica y ha puesto en manos del médico un arma eficaz en la lucha contra la enfermedad y la muerte.»

En 1902 Ronald Ross (1857-1932), bacteriólogo británico.

«Por sus trabajos sobre la malaria, con los que ha demostrado cómo llega la enfermedad al organismo, poniendo así la primera piedra para el éxito del estudio de esta enfermedad y de sus métodos de tratamiento.»

En 1903 Niels Ryberg Finsen (1860-1904), médico danés.

«En reconocimiento por su aportación al tratamiento de las enfermedades, especialmente del lupus vulgar, mediante rayos de la luz concentrados, con lo que ha abierto nuevos caminos a la ciencia médica.»

En 1904 Iván Petrovich Pavlov (1848-1936), fisiólogo ruso-soviético.

«En reconocimiento a sus trabajos sobre la fisiología de la digestión, que han ampliado y mejorado el conocimiento sobre aspectos esenciales en este campo.»

En 1905 Robert Koch (1843-1910), bacteriólogo alemán.

«Por sus estudios y descubrimientos en el campo de la tuberculosis.»

En 1906 Camillo Golgi (1844-1926), histólogo italiano.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), histólogo español.

«En reconocimiento por sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso.»

En 1907 Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922), bacteriólogo francés.

«En reconocimiento por sus trabajos sobre la importancia de los protozoos como agentes patógenos.»

En 1908 Ilya Ilyich Mechnikov (1845-1916), biólogo ruso.

Paul Ehrlich (1854-1915), médico alemán.

«Como reconocimiento por sus trabajos sobre inmunidad.»

En 1909 Emil Theodor Kocher (1841-1917), cirujano suizo.

«Por sus trabajos sobre fisiología, patología y cirugía del tiroides.»

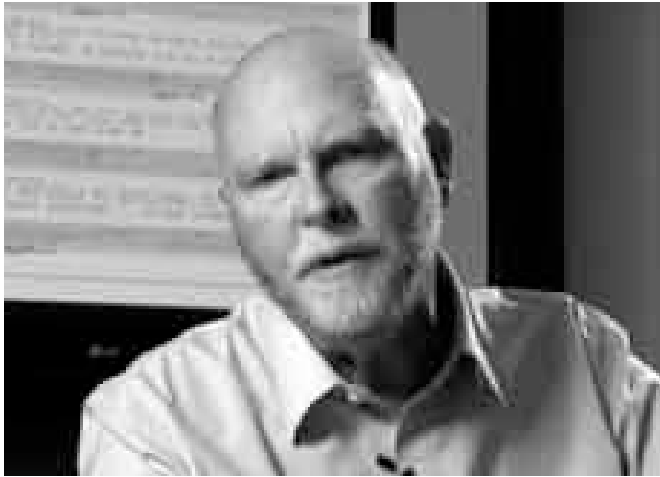
En 1910 Albrecht Kossel (1853-1927), bioquímico alemán.

«En reconocimiento por la aportación realizada con su trabajo sobre las proteínas, incluyendo las nucleínas, para nuestro conocimiento de la química de la célula.»

En 1911 Allvar Gullstrand (1862-1930), oftalmólogo sueco.

«Por sus trabajos sobre la dióptrica del ojo.»

SEGUNDA PARTE: CRAIG VENTER Y FRANCIS COLLINS Y EL GENOMA HUMANO



Al frente de Celera Genomic. Craig Venter y su equipo han logrado secuenciar los genomas de la mosca del vinagre y del hombre, y presentarán en breve la secuencia del ADN del ratón. Para este investigador, la avalancha de información genética actual es la clave para calentar los motores del ambicioso proyecto Preteoma Humano.

Al igual que lo sucedido con el descubrimiento del átomo, desde el enunciado de la Teoría de la Relatividad de Einstein hasta el estallido de la bomba atómica, han pasado más de 100 años de avances entre Mendel y “El libro de la vida”. En 1866 un monje austriaco llamado George Mendel describe por primera vez los mecanismos de la herencia. Se constituye así el primer hito histórico de la Genética, con el anunciado de las Leyes de Mendel en sus experimentos de la fecundación cruzada con variedades de habichuelas. Sucesivamente y cronológicamente, como una reacción en cadena se van dando los siguientes descubrimientos. 1869, el bioquímico suizo Friedrich Miescher descubre el ácido nucleico.

1876, Oscar Hertwing averigua que la sustancia genética es transmitida a la descendencia por ambos progenitores. 1882, el citólogo alemán Walther Flemming comprueba la división longitudinal de los cromosomas desde la mitosis celular. 1883, Francis Galton desarrolla los conceptos de su abuelo y crea la ciencia denominada Genética, señalando que la herencia está en los cromosomas y en los genes. Actualmente se sabe que los genes son pequeñas cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentran en el interior de los cromosomas. El gen se compone de guanina (G), timina (T), adenina (A) y citosina (C).

Al frente de Celera Genomic, Craig Venter y su equipo han logrado secuenciar los genomas de la mosca del vinagre y del hombre, y presentarán en breve la secuencia del ADN del ratón. Para este investigador, la avalancha de información genética actual es la clave para calentar los motores del ambicioso proyecto Preteoma Humano. Los genes son la estructura básica de la vida. Cuando se activan segregan las proteínas que permiten que el cuerpo funcione, pero si producen proteínas defectuosas o activan su producción cuando no corresponde, generan una propensión de riesgo a una enfermedad determinada; por otro lado, los

cromosomas son cadenas moleculares en el interior de las células que contienen la receta genética para producir un ser humano. De los 46 cromosomas (23 pares) del genoma humano, 44 (22 pares) se denominan “autónomas”. La pareja restante forma los cromosomas sexuales, porque determinan el sexo. Es sabido que todas las células humanas contienen 46 cromosomas, excepción de las células sexuales (espermatozoides y óvulos) que sólo llevan 23. Al unirse para formar un ser humano completan los 46 cromosomas necesarios; así se heredan las características tanto del padre como de la madre.

1909, el biólogo Thomas Hunt Morgan escoge la mosca de fruta, *Drosophila melanogaster* como medio para investigar la genética con ayuda de las mutaciones. Confirma que algunos rasgos determinados genéticamente están ligados al sexo. 1924, el dermatólogo alemán Hermann Siemens publica sus experimentos en hermanos gemelos que relacionan el comportamiento humano con la herencia. 1926, el biólogo alemán Hermann Muller descubre que los rayos X pueden causar mutaciones en moscas.

1932, el escritor británico Aldous Huxley publica la novela *Un Mundo Feliz*, que presenta una visión crítica de la ingeniería genética. 1944, trabajando con una bacteria (neumococo), Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty prueban que el ADN -y no las proteínas-, es el material hereditario en la mayoría de los seres vivos.

1950, el médico británico Douglas Bevis describe como la amnio-centesis puede ser realizada para detectar en el feto la incompatibilidad con el factor Rh. 1952, Hershey y Chase descubren que el ADN inyectado por el bacteriófago -un virus- desorganiza la maquinaria bacteriana. 1953, el bioquímico estadounidense James Watson y el biofísico británico Francis Crick describen la estructura en doble hélice del ADN.

1956, La especie humana tiene 23 pares de cromosomas: Gracias a las mejoras en las técnicas microscópicas, el indonesio Joe Hin Tjio y el sueco Albert Levan, del instituto de Genética, en Lund (Suecia) demuestran que nuestra molécula de ADN se organiza en 23 pares de cromosomas. Hasta este momento, los científicos desconocían la dotación cromosómica o cariotipo de la especie humana. El primer intento se llevó a cabo en 1912, cuando H. Von Winiwarter contó 47 cromosomas en una célula espermática en división. En los años 20, Theophilus Painter observó entre 45 y 48 piezas en el tejido testicular y descubrió el cromosoma sexual masculino, o sea, el Y.

1958, La enzima que hace copias del ADN: El bioquímico estadounidense Arthur Kornberg y sus colegas de la Universidad de Washington aíslan y purifican la ADN polimerasa de la *Escherichia coli*, bacteria que coloniza nuestros intestinos. Se trata de una enzima crucial en la síntesis del ADN. Así es, cuando ésta replica, las dos hélices se separan y cada una de ellas hace las veces de molde para la formación de una nueva hebra de ADN. La correcta adición de nucleótidos, también llamados vulgarmente letras genéticas -A, G, C y T-, está catalizada por la ADN polimerasa.

1959, Una repetición cromosómica es la causa del síndrome de Down; El pediatra francés Jerome LeJeune descubre que la causa del síndrome de Down está en que los afectados portan una copia

extra del cromosoma 21. * El instituto Carolino de Estocolmo concede a Severo Ochoa y al mencionado Komberg el premio Nóbel de Medicina por los hallazgos de los mecanismos de la síntesis biológica de los ácidos ARN y ADN.

1966, La piedra Rosetta de la genética: Al igual que la piedra Rosetta permitió descifrar los jeroglíficos egipcios, el descubrimiento del código genético hizo posible que los científicos comprendieran cómo la información almacenada en un gen concreto se traducía en una determinada secuencia de aminoácidos, los ladrillos que integran las proteínas. Har Gobind Khorana, Marshall Nirenberg y Heinrich Mathaei, entre otros, logran dilucidar que los 20 aminoácidos esenciales aparecen codificados en el ADN por uno o más tripletes de letra genéticas.

1970, La semilla del cáncer se esconde en el material hereditario: Kent Wilcox y Hamilton Smith obtienen de la bacteria *Haemophilus Influenzae* la primera enzima de restricción, molécula que corta el ADN por puntos específicos.

* Peter Vogt e Hidesaburo Hanafusa detectan el primer oncogén en un virus de pollo.

* Howard Temin y David Baltimore descubren la transcriptasa inversa, enzima que usan los virus de ARN para integrar su material genético en el ADN del huésped.

1972, Primeros experimentos de ingeniería genética: El bioquímico Paul Berg y su equipo de la Universidad de Stanford aíslan y emplean una enzima de restricción para cortar ADN. Berg utiliza la ligasa- otra enzima- para unir dos trozos de ADN de especies diferentes en una molécula circular. Este ente híbrido constituye la primera molécula de ADN recombinante, que abre las puertas a la ingeniería genética.

* Se completan con éxito los primeros experimentos de clonación de ADN, en California.

* En una carta a Science, Berg pide que se aplacen ciertos tipos de experimentos con ADN recombinante, hasta que se resuelvan los interrogantes sobre su seguridad.

1973, Una bacteria manipulada porta genes foráneos; Los científicos transfieren ADN de una forma de vida a otra. Stanley Cohen, Annie Chang y Herbert Boyer empalman fragmentos de ADN viral y ADN bacteriano con la misma enzima de restricción, lo que da origen a un plásmido -anillo de ADN-. Luego, insertaron esta molécula en el genoma de una bacteria. De este modo, nació el primer organismo con ADN recombinante.

* Bruce Ames, bioquímico de la UC Berkeley, desarrolla una prueba que identifica los agentes químicos que dañan el ADN. El test es ampliamente utilizado por los laboratorios como detector de sustancias cancerígenas.

1975, Las proteínas del hombre y del chimpancé se parecen en el 99 por 100: Tras comparar un conjunto de proteínas procedentes de humanos y chimpancés, Mary Claire King y Allan Wilson, biólogos de la Universidad de California, en los Ángeles, comprueban que las secuencias de aminoácidos son idénticas en un 99 por 100.

* César Milstein y George Kohler obtienen los primeros anticuerpos monoclonales, que son específicos frente a un único antígeno.

1977, Se presenta la bacteria completa del genoma de un virus sencillo: Herbert Boyer y sus colaboradores de la Universidad de California en San Francisco implantan el gen de la hormona somatostatina en el genoma de la bacteria *E. Coli*.

* Frederick Sanger pone a punto una nueva técnica de

secuenciación genética, que acelera la lectura de los ADN. Con su método, Sanger completa la lectura del genoma de un bacteriófago -virus que infecta bacterias-,

1978, Las bacterias fabrican insulina humana: Manipulando genéticamente bacterias, investigadores de la compañía Genentech y The City of Hope National Medical Center anuncian la producción de insulina humana.

* David Bostein y otros investigadores descubren que al aplicar una enzima llamada de restricción al ADN de diferentes individuos, los grupos de fragmentos de material genético resultantes muestran a veces diferencias. Estas variaciones se conocen como polimorfismos basados en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

1983, Una prueba genética para el Huntington: James F. Gusella, de la Facultad de Medicina de Harvard, en Boston, encuentra en varias familias venezolanas un marcador genético para la enfermedad de Huntington situado en el cromosoma 4 humano. Este hallazgo permite diseñar un test genético.

1984, La huella genética, un arma contra el crimen: Alec Jeffreys, de la Universidad de Leicester, en Gran Bretaña, desarrolla la huella genética, un método que permite la identificación de personas a partir de su material biológico (pelos, sangre, semen...). Esta tecnología del ADN fue utilizada un año después para un caso de inmigración de una joven de Ghana y permitió en 1987 la identificación y la condena del violador de una mujer enferma de polio.

* La firma Chiron Corp. Anuncia la clonación y secuenciación del virus del SIDA (VIH).

* Genetistas de Cal Bio dan caza al gen del acetato de anirida, proteína que regula la presión arterial y la eliminación de agua y sal.

* La Universidad de Stanford obtiene la patente de un producto genético.

1985, Una máquina que hace multicopias de los genes; El bioquímico Kary Mullis, de Cetus Corp., concibe una revolucionaria técnica denominada reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ésta permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN en pocas horas.

* Cal Bio clona el gen para la proteína surfactante pulmonar, un avance para reducir las complicaciones de los bebés prematuros.

* Los científicos llevan a cabo las primeras pruebas de campo con plantas manipuladas genéticamente para ser resistentes a insectos, virus y bacterias.

* Los Institutos Nacionales de la Salud estadounidenses aprueban las directrices para llevar a cabo experimentos de terapia genética en humanos.

1986, Vacuna contra la hepatitis B obtenida de la levadura: William Rutter y sus colegas de la Universidad de California, en San Francisco, desarrollan una vacuna contra la hepatitis B con subunidades del virus causante de esta infección que obtienen de células de levadura modificadas genéticamente.

* A pesar de que los ecologistas ponen el grito en el cielo, la Agencia de Protección Ambiental estadounidense aprueba el cultivo del primer vegetal transgénico: una planta del tabaco con genes resistentes a los herbicidas.

* Peter Schulz, bioquímico de la Universidad de California en Berkeley, describe como combinar anticuerpos y enzimas para crear un tipo de fármacos que denominó afeymes.

1987, Una proteína recombinante para reparar los corazones

infartados: La firma Genentech es autorizada para que comercialice el activador tisular del plasminógeno (rtPA), obtenido por recombinación del ADN, para tratar los ataques de corazón.

* Maynard Olson y su equipo de la universidad de Washington fabrican los llamados cromosomas artificiales de la levadura (YAC). Estos se usan como vectores para la expresión o síntesis de proteínas muy grandes y contienen fragmentos de ADN humano.

1988, Los científicos perfilan el ambicioso Proyecto Genoma: Un grupo de científicos encabezado por James Watson plantea el proyecto de secuenciar el genoma humano. En octubre de este año, Watson es nombrado director asociado de la investigación del Genoma Humano, en el Instituto Nacional de Salud, y los Institutos Nacionales de la Salud y el Departamento de Energía rubrican su compromiso de cooperar en el proyecto más ambicioso de la biología: el proyecto Genoma Humano.

* Philip Leder y Timothy Stewart, genetistas moleculares de Harvard, crean y patentan el ratón Harvard, una línea de roedores de laboratorio manipulados genéticamente.

1990, Relacionado un gen con el cáncer de mama en mujeres: Empieza oficialmente la carrera por secuenciar el genoma humano. Se estima que el costo de la lectura de los 3000 millones de letras que integran nuestra herencia se eleva a 13.000 millones de dólares.

* Michael Crichton publica la novela Parque Jurásico, que relata cómo los bioingenieros extraen de mosquitos el ADN de dinosaurios para volver a éstos la vida.

* El genetista W. French Anderson lleva a cabo la primera terapia génica en una niña de 4 años de edad afectada de una inmunodeficiencia genética denominada ADA.

* Se pone a punto la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), que permite colorear los cromosomas para detectar posibles anomalías.

* La compañía GenPham Internacional crea la primera vaca lechera transgénica. El animal produce proteínas de leche humana.

* Mary Claire King, epidemióloga de Berkeley, halla un gen relacionado con el cáncer de mama asociado a familias con un alto grado de incidencia antes de los 45 años.

* Craig Venter solicita la patente de 337 genes humanos, cosa que aun no se ha decidido por las implicaciones que conlleva.

1994, Se pone a la venta el primer alimento transgénico: Los consumidores pueden encontrar en las estanterías de los supermercados los primeros tomates transgénicos FlavrSavr, creados por la compañía Calgene, de California.

* Los investigadores identifican genes implicados en diversas patologías y procesos biológicos: Ob (obesidad), BCR (cáncer de mama), BCL-2 (muerte celular programada) y Vpr (reproducción del virus del SIDA)

1995, Se prohíbe en los Estados Unidos la descripción genética: Se prohíbe en los Estados Unidos la discriminación genética en el trabajo.

* En julio, el Instituto de Investigación Genómica, en los EE.UU., secuencia el genoma de la bacteria *Haemophilus influenzae*, que causa infecciones respiratorias. Tres meses más tarde, los científicos anuncian que también se ha completado la lectura del ADN de otro microbio, el *Mycoplasma genitalium*.

* Las huellas génicas y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) juegan un papel importante para exculpar al jugador de fútbol americano O.J. Simpson de la acusación de doble asesinato.

1997, Nace Dolly, el primer mamífero realmente clónico: Ian Wilmut y sus colegas del Instituto Roslin presentan a la comunidad científica la cordera Dolly, el primer mamífero realmente clonado a partir de una célula adulta.

* Secuenciación completa de la bacteria *Escherichia coli*. El año anterior, varios equipos internacionales presentaron los genomas de la levadura de la cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) y del agente bacteriano *Methanococcus Jannaschii*. Esta última permite confirmar la existencia de una tercera rama de la vida, las arqueobacterias.

* Conclusión del mapa físico de los cromosomas humanos X y Y.

* Científicos reunidos en las islas Bermudas acuerdan poner a disposición del público y sin restricciones los datos que se obtengan de la secuenciación del genoma humano.

1998, Científicos de Wisconsin cultivan células madre embrionarias: El profesor Richard Seed crea un tremendo revuelo mediático al hacer pública su intención de clonar bebés humanos.

* En julio, se presenta la secuencia genética completa de la bacteria causante de la tuberculosis, la *Mycobacterium tuberculosis*, y del tifus, la *Treponemapallidum*. En septiembre, los genetistas anuncian la secuenciación del genoma del primer organismo pluricelular, el gusano *Caenorhabditis elegans*.

* En la Universidad Kinki, de Japón, nacen ocho temerosos clónicos engendrados a partir de células extraídas de una vaca adulta.

* James Thomson, de la Universidad de Wisconsin, y John Gearhart, de la Universidad John Hopkins, logran cultivar células madre embrionarias humanas en el laboratorio.

* Investigadores del Proyecto Genoma Humano presentan en Science un mapa físico que suman 30.000 genes.

* El análisis del ADN extraído del vestido de Mónica Lewinsky coincide con el ADN de una muestra de sangre del presidente Bill Clinton. Las pruebas genéticas demuestran que el presidente Thomas Jefferson tuvo un hijo con su esclava Salli Hemings.

* Secuenciación completa del cromosoma 22 que interviene en una variedad de enfermedades como la esquizofrenia y diversos males cardíacos.

* Joe Tsien de la Universidad de Princeton, obtiene un ratón más inteligente que el resto tras manipular uno de sus genes implicados en la actividad neuronal relacionada con la memoria.

2000, El genoma humano, por fin descifrado: La revista Science publica el mapa genético de la mosca *Drosophila melanogaster*, el insecto más empleado en los laboratorios.

* Craig Venter, de la compañía privada Celera Genomics, en Rockville (Maryland), y sus competidores públicos J. Sulston, del Sanger Centre, en Cambridge, y Francis Collins, responsable del proyecto Genoma, anuncian juntos el desciframiento del genoma humano.

* Bill Clinton y Tony Blair piden libre acceso a los datos biológicos del hombre

* Científicos estadounidenses descifran el mapa genético de los cromosomas humanos 5, 16 y 19.

* El centro nacional de Decodificación Genética de Francia (Genoscope), anuncia que el genoma humano tiene 30,000 genes y no 150,000 como afirmaban los científicos norteamericanos.

2001, La operación Proteoma inicia su camino: Durante el XVIII Congreso Internacional de Bioquímica y Biología Molecular, Craig Venter hace público su nuevo proyecto: la Operación Proteoma. Esta consiste en realizar el mapa de todas las proteínas que orquestan todas las reacciones químicas del cuerpo.

* Científicos de Massachusetts clonan el primer embrión humano con fines médicos.

2002, Avance espectacular en la lucha contra la malaria:

Diferentes equipos biomédicos presentan el mapa genético del agente causante de la malaria, el parásito *Plasmodium*, y del mosquito que la transmite, el *Anopheles*. Además, se completa la lectura de los genomas del arroz, el ratón y la levadura *S. Pombe*.

* Eckar Wimmer, de la Universidad de Nueva York, construye el virus de la polio con información de su genoma disponible en Internet.

2003, Concluye la primera fase del proyecto Genoma.

2009, concluye segunda parte.

Los grandes cazadores de Genes

1. Craig Venter. A sus cuarenta y tres años de edad, 1.85 de estatura, ojos azules acerados, complexión atlética y tendencia a la calvicie, Venter personifica al moderno científico Norteamericano que ansía no solamente fama sino también reconocimiento económico ¿Y porqué no también un Nobel? Su febril actividad así lo anuncia, veamos: En 1986 termina sus estudios de biología e inicia su especialización en genética, en 1988 forma parte del consorcio público constituido por todos los Institutos Nacionales de Salud y el Departamento de Energía, llamado Proyecto Genoma Humano (PGH), cuya misión según su director el Dr. James Watson es descubrir el Código Genético del ser humano es decir descodificar el Genoma Humano lo que estaría terminado para el año 2005 y le costaría al gobierno alrededor de tres mil millones de dólares.

Rápidamente Venter se coloca en los primeros lugares al desarrollar en marzo de 1990 un método más corto para encontrar fragmentos del Genoma Humano. Demostró que a partir de estos fragmentos, se puede identificar a los Genes completos. Este método llamado escopetazo Genómico, parte el ADN en cuatro sitios indiferentes, se tiñen con colorantes fluorescentes donde las bases de Timina, Adenina, Citosina y Guanina se tiñen de colores diferentes entre sí lo cual nos permite identificarlas, luego los fragmentos se transfieren a secuenciadores de ADN automatizados y a medida que los fragmentos emergen un rayo láser detecta el color del tinte. Las computadoras leen y almacenan la secuencia del fragmento y al final colocan cada fragmento en su posición en la molécula de ADN. Como se ve se requiere el uso de súper computadoras en las cuales Venter adquirió pronto experiencia y ya para 1995 en compañía del Doctor Hamilton O. Smith secuenciaron el genoma de una bacteria (*Haemophilus influenzae*), utilizando su método. 1997. El doctor Venter se reunió con el Dr. Michael W. Hunkapiller de la empresa PE Biosystems, para lanzar una tecnología que acelera de forma espectacular la secuencia del genoma humano a gran escala. Hunkapiller le propuso formar un proyecto para secuenciar el genoma siguiendo un método diferente al que empleaba el consorcio público.

En 1998, Venter se "cambió" a una nueva compañía que pretende secuenciar el Genoma Humano en tres años, es decir dos años antes de la fecha prevista por el proyecto estatal. La compañía se llama Celera y está situada en Rockville, Maryland y ya para el año 2000 el doctor Venter es el presidente de la misma logrando en ese año junto con el Dr. Gerald M. Rubin, secuenciar el genoma de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*. Por último en julio del año 2001 en un día que el Presidente Clinton de Estados Unidos, califica de histórico, Venter y Collins dejando de lado sus diferencias, anuncian que se había logrado el primer borrador del Genoma Humano secuenciado completamente. La empresa Celera publicó la secuenciación del Genoma en la revista Science. El consorcio público hace lo mismo en la revista Nature. Por último

nuestro gran cazador inició en el año 2002 el denominado Proyecto Proteoma Humano cuya finalidad es decodificar el componente proteínico del ADN. Su ambición no conoce límites y estamos seguros que por lo menos hasta el momento es el candidato más fuerte al Nobel.

2. Francis Collins. De 45 años de edad, 1.80 de estatura, ojos y pelo negro de apariencia cordial, este biólogo Norteamericano ingresó como Venter en el proyecto público del Genoma Humano organismo dependiente de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y del departamento de Energía de EUA donde fue nombrado desde un inicio como asistente de Dr. Watson director de la oficina de Investigación del Genoma Humano. Su actuación fue desde el principio notable ya que este último aprobó su idea de secuenciar el Genoma siguiendo un orden determinado y un proceso que se resume así:

1. Las muestras de ADN son extraídas de voluntarios (Un blanco, un latino y un asiático) y se congelan en nitrógeno líquido.
2. Los biólogos rompen la molécula de ADN en millones de fragmentos pero por sitios concretos.
3. Los fragmentos se insertan en un plásmido y al dividirse los fragmentos humanos se copian es decir se clonan mediante la técnica de la polimerasa. Los genetistas obtienen millones de copias de cada fragmento. Luego con el método de tinción por fluorescencia (FISH) se marcan los genes (puntos verdes) en un cromosoma determinado (filamentos rojos) siguiendo luego el procedimiento ya señalado de secuenciación con súper computadoras. A partir de estas Collins ha ido leyendo las bases a razón de un millón diario y como se necesita mayor potencia logró que el consorcio adquiriera una súper computadora con una torre que contiene varios ordenadores en paralelo cuyo holodisco podría servir para guardar hasta mil yigas de información y en el 2004 utilizarán la computadora más potente llamada Blue Gene capaz de procesar un Petaflop (1,000 billones de operaciones por segundo).

En 1998 con la renuncia de Venter que pasó a formar la compañía Celera Genomics, Collins es nombrado nuevo presidente del Consorcio Público que dirige el proyecto Genoma Humano (PGH) que para ese entonces llevaba gastados doscientos millones de dólares con la participación de más de mil científicos y técnicos de dieciséis laboratorios de los Estados Unidos, Inglaterra, Francia, Canadá, Alemania y Japón. En el año 2001 y al ritmo de trabajo establecido en 17. 280,000 bases diarias, Collins presentó en el mes de junio un borrador del 90% del genoma y con una precisión del 99%. Este gran triunfo lo pone casi a la par de Venter como sólido candidato al Nobel de Medicina.

3. John Sulston, Británico, sesenta y cuatro años de edad 1.76 metros de estatura ojos grises y pelo entrecano es el tercero en discordia. Biólogo de profesión con especialidad en ingeniería Biogenética es desde 1995 director del Sanger Centre, de la Universidad de Cambridge en Inglaterra. En 1998 logra secuenciar el primer genoma completo de un animal, un gusano de la especie *Caenorhabditis elegans*. Se demostró así que se puede secuenciar a gran escala. En el año 2001 ha logrado descifrar la mitad del genoma humano. Su computadora maestra tiene una potencia de alrededor de 32 Gigaflops. Esta enorme capacidad secuenciadora es sólo compartida a nivel mundial con otras cuatro Instituciones Públicas: la Universidad de Washington, en San Luis; el Joint Genome Institute de Carolina, del Departamento de Energía Estadounidense; el Whitehead Institute, del Instituto Tecnológico de Massachusetts, y el Baylor College of Medicine, en Texas. El refinamiento de las máquinas de secuenciación ha acelerado la lectura del ADN humano. Con la tecnología existente

al principio del proyecto genoma (PGH) hace 23 años, se hubieran necesitado mil genetistas trabajando día y noche durante 30 años. Para rematar sus logros en genética Sulston ganó el Nobel de Medicina en el año del 2002 junto con su compatriota Sydney Brenner y el estadounidense H. Robert Horvitz, por sus recientes descubrimientos sobre la regulación genética de la organogénesis y de la muerte celular programada, lo cual tiene aplicaciones directas en la lucha contra el cáncer.

Juntos o separados, estos tres mosqueteros que representan a los sectores privados y públicos del mundo ya están pensando en dar el siguiente paso al terminar de leer el genoma. Dicho paso es cazar a todos los genes y conocer su función (Genómica Funcional), lo cual les llevará ¡otros cincuenta años!. ¡Sólo para entonces el proyecto genoma habrá tocado realmente a su fin!

El futuro Una vez revelada la estructura del ADN por Wilkins, Watson y Crick hace 50 años, comenzó una sucesión imparable de descubrimientos que hemos señalado arriba y que aún continúan en nuestros días. De hecho, la Genética ha sido desde entonces la rama de la Biología que ha experimentado un mayor crecimiento. Se describieron en años posteriores los procesos que constituyen el denominado dogma de la Genética Molecular: 1) replicación del ADN, es decir, cómo se copia a sí mismo antes de que una célula se divida en dos en el proceso denominado mito-sis; 2) transcripción, o copia del ADN a moléculas de ARN; y 3) traducción o síntesis de proteínas, las efectoras de la función codificada en el ADN. Asimismo, se descifró el código genético, otorgándose a cada combinación de tres nucleótidos en el ARNm la selección de un aminoácido concreto para la síntesis de una proteína.

Conocidos estos procesos se fue profundizando cada vez más en lo que se ha denominado tecnología del ADN recombinante o ingeniería genética. Este aspecto se refiere a la reunión artificial de moléculas de ADN o de parte de estas moléculas que no se encuentran juntas en la naturaleza. Este tipo de tecnología se está utilizando actualmente para producir, por ejemplo: medicamentos y alimentos.

La tecnología del ADN recombinante comenzó con el descubrimiento de las endonucleasas de restricción, enzimas capaces de cortar el ADN en sitios (secuencias de A, T, G o C) específicas, para poder unir después distintas moléculas de ADN entre sí mediante las denominadas ADN ligasas. Luego entonces comenzaron a desarrollarse los denominados plásmidos, fagos, cósmidos y cromosomas artificiales de levadura, todos ellos denominados genéricamente vectores de clonación. No son más que moléculas de ADN que permiten contener dentro de sí otras moléculas de ADN de diferentes organismos y tamaños, conocidas como insertos. Una vez unidos el inserto y el vector, la unidad de clonación -así denominada- se transfiere al interior de una célula, dentro de la cual la molécula de ADN recombinante tiene la capacidad de replicarse obteniéndose decenas de copias idénticas conocidas como clones. Al replicarse las células huésped, sus descendientes heredan el material genético recombinante, que tiene la ventaja de poder recuperarse y analizarse. Una ventaja más reside en que potencialmente el ADN clonado puede transcribirse y traducirse, a fin de estudiar su ARN y/o su proteína y, por tanto, la función que codifica dentro del organismo. A la fecha, las siguientes son algunas de las aplicaciones de la tecnología de ADN en humanos: a) Mapeo de genes humanos; b) Diagnóstico prenatal; c) Diagnóstico postnatal; d) Terapia génica; e) Biotecnología; f) Forense; g) Modelos animales.

El genoma humano está compuesto por todos los genes que se encuentran en los cuarenta y seis cromosomas que se hallan en el interior de las células y que contienen la receta genética para producir seres humanos. Cada gen está compuesto de las cuatro bases guanina (G), timina (T), adenina (A) y citosina (C) y su importancia radica en que son la estructura básica de la vida y de la herencia. En 1980 se decía que había entre doscientos y trescientos mil genes pero actualmente en el año 2000 el Centro Nacional de Decodificación Genética de Francia (GENESCOPE), anuncia que el genoma humano tiene 30,000 genes dentro de los cuales hay tres o cuatro mil millones de letras (G, T, A, C) que siguen un orden específico, todas las cuales hay que leer para comprender el "Libro de la Vida" que está formado por 23 tomos que son los 23 pares de cromosomas.

Implicaciones biomédicas y sociales

El ser humano está en camino de descifrar la memoria archivada en su legado genético construido durante millones de años de evolución por medio del Proyecto Genoma Humano (PGH). Esta es sin duda una de las empresas científicas más importantes en la historia de la humanidad que, con sus implicaciones biomédicas y sociales a nivel mundial representan una gran promesa científica. El objetivo del PGH es descifrar la secuencia completa del genoma humano, donde se encuentra la información para llevar a cabo todas las funciones del organismo humano así como los genes que determinan nuestra susceptibilidad al desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus, el cáncer o la hipertensión. Una vez identificada la cantidad de nuestros genes seremos capaces no sólo de entender su función sino de modificarla con fines terapéuticos. El PGH es un esfuerzo científico mundial en el cual se han invertido recursos humanos y financieros por más de tres mil millones de dólares. Pero además del desciframiento de la secuencia del genoma humano, existen otros proyectos paralelos como el desarrollo de mapas genéticos y físicos para la descripción específica de la ubicación y orden de esta secuencia, el desarrollo de tecnología y bioinformática para el almacenamiento y la utilización de la información de la secuencia, el estudio de diversos organismos modelo (se han secuenciado unos 23 genomas entre los que destacan el de la mosca de la fruta y distintos microorganismos patógenos como *Vibrio cholerae*, *M. Tuberculosis* y *Helicobacter pylori*).

Hasta el momento la carrera por descifrar el genoma ha sido una competencia hacia la línea de partida y no a la de llegada, porque identificar qué proteínas producen los genes y cómo ellos generan efectos en el cuerpo será mucho más difícil que simplemente tener "el mapa de la vida". Esta búsqueda tardará por lo menos 50 años, opinan eminentes biólogos y quien tenga completo el "libro de la vida" con sus 23 tomos (los 23 pares de cromosomas) tendrá en su poder la llave de la medicina moderna en lo que resta de este siglo XXI.

Estamos así ante una nueva era de la genética en la que el avance y los resultados del PGH tendrán un enorme impacto en la biomedicina así como en los ámbitos económico y social a nivel mundial. Estos avances darán lugar a una nueva época en la medicina, tanto en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de distintas enfermedades comunes como el cáncer, la diabetes, la hipertensión, el Síndrome de Down, enfermedades de Tay-Sachs, talasemia, y otros, por medio del surgimiento de una área de estudio, la medicina genómica, en la que el mapa genómico es el primer capítulo del gran libro de la vida.

La secuenciación completa del genoma permitirá la identificación de la totalidad de los genes que lo componen (genómica

estructural) y su estudio para la determinación de su función en el organismo (genómica funcional) en distintos procesos como el desarrollo embrionario, envejecimiento, la regeneración de órganos o tejidos y durante el proceso de diversas enfermedades. La identificación de los genes que determinan la susceptibilidad o resistencia al desarrollo de distintos padecimientos comunes como la hipertensión, el asma o la osteoporosis, posibilitará el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular basados en tecnologías como la microhilera de ADN (microarrays). El énfasis en el diagnóstico presintomático de individuos en riesgo para la articulación de estrategias de medicina preventiva. Una vez identificados los genes de susceptibilidad específica de cada población, será posible la investigación y el desarrollo de estrategias para la transferencia de genes a células o tejidos específicos con fines terapéuticos (terapia genética o genómica) permitiendo la restitución o inhibición de la función de distintos genes implicados en distintas enfermedades comunes. En la actualidad se conocen cerca de 3000 enfermedades genéticas y sólo se han identificado 200 genes responsables de algunas de las mismas.

El estudio e identificación de cambios de secuencia de una sola base dentro o fuera de un gen permitirá el desarrollo de nuevas metodologías de mapeo genético. La identificación y estudio de nuevos genes, que podrían ser blancos terapéuticos, y su asociación con diferencias en la respuesta a distintos fármacos, harán más eficientes las estrategias terapéuticas actuales y permitirán todos ellos el desarrollo de fármacos más efectivos y con menos efectos adversos (farmacogenómica). Estos avances no sólo traerán consigo beneficios importantes sino responsabilidades extraordinarias, por lo tanto uno de los aspectos claves del PGH es lo referente a la bioética. Se debe trabajar con énfasis en el desarrollo de una legislación adecuada para cada país que regule la investigación y manipulación genética de distintos organismos, particularmente el ser humano. Deberá legislarse también quién tiene derecho a conocer la información genética de un individuo, de tal manera que ésta información no pueda emplearse con fines discriminatorios. Otro aspecto importante que deberá sujetarse a legislación apropiada, será el acceso y uso potencial de células embrionarias totipotenciales utilizadas para la generación de trasplantes. En noviembre de 1997 la comunidad internacional a través de la UNESCO redactó y aprobó la declaración universal sobre el genoma y sobre los derechos humanos cuyo texto fue elaborado por el Comité Internacional de Bioética (IBC o International Bioetic Committee) cuyos principios básicos son: a) el genoma humano es patrimonio de la humanidad; b) respeto a los derechos y dignidad humana, independientemente de sus características genéticas y c) rechazo al determinismo genético. La secuencia del ADN del genoma humano es ahora de libre acceso y publicado en febrero del 2001 por el PGH en la revista Nature y accesible en la página web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/quide/human> y Celera Genomics lo publica en la misma fecha en la revista Science.

En lo que respecta al genoma humano, los tres cazadores de genes están a punto de repetir la frase atribuida a Fernando el Católico al dirigirse a sus generales antes de la toma de la ciudad de Granada, defendida por Boabdil en 1492 "Yo me comeré uno a uno los granos de esta granada". Al final conquistó Granada y al mismo tiempo Cristóbal Colón patrocinado por su consorte la Reina Isabel la Católica descubrió América abriendo caminos insospechados a los conquistadores lo mismo que el Genoma Humano abre a la investigación científica y al futuro de la humanidad.



Defensa y ataque.

El Dr. Antinori Zavos y la francesa Brigitte Coiseller oyen las críticas de Rudolph Jaenisch (abajo), uno de los fundadores de la ciencia transgénica.



Con al oveja Dolly se inició la "era de la clonación". Pero su creador Ian Wilmut se opone a que se experimente con humanos.

CAPITULO 6

ADRIÁN ZORNGNIOTTI, JABOB RAJFER, LAN OSTERLOH Y LA MEDICINA SEXUAL



Jabob Rajfer pionero de la disfunción sexual. Escribió varios artículos sobre la misma insistiendo en que el estilo de vida y la fisiología vascular del órgano sexual masculino eran fundamentales en la etiopatogenia de dicho padecimiento.

La disfunción eréctil es decir la imposibilidad de consumir el acto sexual con su pareja es el peor mal que ataca al hombre moderno a pesar de que no se trata de una verdadera enfermedad sino mas bien de un síndrome de la gente super ocupada, en una sociedad cambiante con múltiples facetas de estilos de vida como sucede en las grandes ciudades en las que el abuso de "comida chatarra", alcohol, tabaco, drogas, el estrés del trabajo y la violencia ambiental han incidido negativamente en uno de sus dones mas íntimos y mas preciados, como es su vida sexual. Se consideran que actualmente cien millones de hombres en edad sexual activa tienen este padecimiento en alguna forma, sin importar raza o religión. Alrededor de cuatro de diez hombres mayores de 40 años padecen algún grado de disfunción eréctil no importando que lleven una vida sexual irregular o que mantengan relaciones sexuales mas frecuentes. Probablemente no exista en la actualidad ningún otro cuadro clínico con mayor índice de frustración, humillación, y desamparo que este padecimiento y esto ocasiona que los pacientes se sienten avergonzados al mencionar su problema pues esto les lastima su ego y porque no decirlo su "machismo", llevándolos al desconsuelo, a la ansiedad y a la depresión que agravan su cuadro original pues la disfunción eréctil tiene un efecto muy profundo en la vida de las personas que lo padecen y en sus parejas. Son incontables los matrimonios y las relaciones prolongadas y estables que han fracasado estrepitosamente a causa de este trastorno. Algunas parejas han optado por la separación para resolver su desdicha mientras que otras prefieren seguir viviendo juntas con la carga que supone una vida sexual truncada. Lógicamente el sexo no es el único factor determinante entre dos personas que se quieren pero si uno de los mas importantes.

Hasta el día de hoy el abordaje de la disfunción y la búsqueda de una curación esta llena de historias, de creencias, mitos y una interminable cadena de pruebas y errores frecuentes. Aunque parezca irónico la investigación médica del siglo XX hasta hace pocos años no había planteado la necesidad de estudiar a fondo uno de los pocos padecimientos que afectan única y exclusivamente al hombre habiéndolo enfocado en forma rudimentaria a veces dolorosa, sin esforzarse por encontrar una cura fácil de administrar, menospreciando así la calidad de vida de los pacientes. Es increíble que cuando se abordaba el tema, la reacción era de absoluta indiferencia. A miles de hombres se les decía que el problema estaba en su cabeza y que la medicina carecía de respuestas concretas. De hecho en las escuelas de medicina de todo el mundo hace apenas tres décadas, el tema de la disfunción eréctil no se analizaba ni se discutía a profundidad y en nuestra revista médica no existe un tan solo artículo dedicado al mismo. ¿Por qué sucedía esto? La respuesta es simple, porque la sexualidad en general y los problemas de erección en particular, nunca fueron considerados como un problema médico de urgencia mucho menos como una parte esencial de la salud y el bienestar y por consiguiente poco digna de nuestra atención. Cuando las mujeres acuden al medico general con una problemática sexual con mucha prontitud la remitimos al ginecólogo pero cuando los hombres nos consultan sobre este tema se demostraba la incapacidad nuestra para contribuir a solucionar dicho problema recitándoles la consabida receta "el mal esta en la cabeza no te preocupes es problema mental pasajero debes efectuar algunos cambios conductuales, no te engordes, no trabajes demasiado, hay que dormir bien, las soluciones son escasas, usa la bombita, hazte la química sanguínea para ver el colesterol y tomate estas vitaminas y este vigorizante sexual, come bastantes mariscos sobre todo tu cóctel de curiles". Si el paciente es soltero es fácil decirle que cambie la compañera fortuita por una mas bonita y si es casado hay que aconsejarle unas buenas vacaciones, invitar mas frecuentemente a cenar fuera a su esposa y que esta se arregle un poco mas sexy". Después de esta retahíla el paciente se iba aparentemente contento pero no regresaba más o no nos volvía a consultar sobre el mencionado tema. Todo esto debido a que aparte de nuestra ignorancia y ya en las dos últimas décadas del siglo XX "el siglo de las luces" la ciencia médica no había sido capaz de encontrar un tratamiento no invasivo y fácil de administrar para aliviar el padecimiento. Esa cura milagrosa había estado jugando al escondite con nosotros. Es entonces cuando aparece la figura pionera de Adrián Zorngniotti, fundador de la medicina sexual moderna y pionero en la búsqueda de la "pastilla sexual" a quien nos referiremos con mas detalle posteriormente después del resumen histórico del tema.

Antecedentes históricos

La disfunción eréctil ha estado siempre entre nosotros y desde hace miles de años el ser humano se ha ingeniado incontables tratamientos para combatirla. Para comprender hasta donde se remonta el problema basta con abrir la Biblia en sus primeros capítulos para encontramos con el primer paciente de disfunción eréctil según el medico neoyorquino I. L. Nascher. En efecto según

el mencionado doctor (fundador de la geriatría moderna), el padre Abraham envejecía al igual que su querida esposa Sara sin tener descendencia. Esta comprendiendo el problema hizo que su esclava Agar se acostara con el y concibiera a Ismael fundador de los ismaelitas (árabes) según el Corán. Abraham que amaba a su esposa con la cual no había podido tener relaciones sexuales desde hacia mucho tiempo rogó a Dios le concediera el favor de las mismas y fue así por gracia divina que logró superar su impotencia senil y en esta forma nació el patriarca Isaac. También en el antiguo testamento se señala como el padre Jacob, hijo de Isaac y nieto de Abraham tuvo que recurrir en varias ocasiones a medicamentos de la época para mejorar su sexualidad con sus dos esposas siendo sus innumerables hijos el tronco de las doce tribus de Israel. También se relata el caso de Sansón uno de los jueces de Israel cuya fuerza y virilidad residía en su pelo y que cuando le fue cortado quedó del todo impotente. Baste recordar que los pueblos antiguos usaban por ello el pelo largo y la barba. Mil años antes de Jesucristo los mayas y aztecas elaboraban sus recetas con plantas que curaban la impotencia y hacían ofrendas a los dioses encolerizados.

Los antiguos griegos también conocían la disfunción eréctil siendo el gran Pericles el constructor del Partenón de Atenas con la ayuda de Fidias uno de los que la sufrió. Por aquel entonces se creía que si un niño se sentaba en una tumba, cuando llegara a adulto padecería de impotencia. La cura consistía en beber una pócima formada con los residuos orgánicos que habían quedado en un cuchillo utilizado para castrar cameros. Las primeras referencias a la causa psicológica de la disfunción eréctil hay que buscarlas en la leyenda griega de Ificlus hijo del rey Filacus. Quien estando joven vio a su padre dirigiéndose hacia el empuñando un cuchillo ensangrentado con el que previamente había castrado un camero y vivía aterrorizado ante la idea de que su padre pudiera regresar nuevamente con el arma y de esta forma Ificlus padeció una disfunción eréctil crónica. Un médico de esa época llamado Melampus concibió un método para ayudarlo. Se trataba de una técnica que más tarde sería utilizada frecuentemente en psiquiatría. Consistió en mostrar al príncipe el cuchillo de castrar y que cuando este vio que la sangre estaba seca desde hacia mucho tiempo y que la hoja se había oxidado, Ificlus consiguió superar el miedo y la disfunción desapareció.

Mucho tiempo después, los varones no fueron tan afortunados como el joven griego. En la edad media, la iglesia católica atribuía la disfunción eréctil a la brujería y a los efectos de la posesión diabólica. Siempre que la virilidad de un hombre languidecía, se recurría a la medicina popular. A lo largo de los siglos se ha utilizado una interminable sucesión de infusiones de hierbas, fármacos y dispositivos mecánicos de todo tipo, desde cuerno de rinoceronte triturado y testículos de antílope, venado, mapache, caballo y toro molidos, hasta pedacitos de uña humana, y cuando la situación era desesperada, se introducía un fragmento longitudinal de hueso por la uretra para poner rígido el pene. La mandrágora, una planta herbácea de la familia de las solanáceas, se utilizó muchísimo durante la edad media en Europa, el norte de África y Asia, tanto como analgésico como para curar la disfunción eréctil. Incluso se menciona en el antiguo testamento, bajo el nombre de "dudaim", como el estimulante que usó Jacob. Esta planta, que carece de tallo y cuyas flores tienen forma de campánula, posee unas raíces largas y gruesas que se suelen dividir en dos secciones, asemejando la parte inferior del torso

masculino. Contiene muchos alcaloides de valor medicinal y, además de ser una de las plantas más citadas en la literatura médica, ha sido objeto de incontables mitos y supersticiones.

Los alcaloides pertenecen a un grupo de sustancias nitrogenadas producidas por plantas que tienen poderosos efectos sobre la función corporal; entre los más conocidos figuran la atropina, la morfina, la quinina, el opio y la cocaína. Y luego estaban los alimentos. En el transcurso de toda la historia, los productos comestibles y, en especial, los que tenían una forma fálica, se usaban como estimulantes de la virilidad. Los espárragos, los plátanos, las zanahorias y los pepinos pertenecían a esta categoría. Otros como la cebolla, el aguacate y todos los mariscos en especial los curiles son muy apreciados en Honduras. Tradicionalmente, algunas tribus indígenas de las zonas costeras se frotaban el pene con un pez largo y fino, con la esperanza de que su miembro adquiriese una longitud y una dureza similares. En América los pueblos antiguos y sus descendientes aplicaban algunas sustancias en el pene para estimular la virilidad como la pasta de "Datura stramonium" planta de la familia de las solanáceas, muy venenosa que actualmente se sabe que contiene atropina y hioscina, dos poderosos alcaloides que una vez absorbidos a través de la membrana mucosa del pene, podían ayudar a desencadenar la erección. Esta receta tiene una larguísima historia puesto que la Datura stramonium que en nuestros países se llama también astrágalo o hierba del diablo es mencionada por Homero en la odisea así como por Shakespeare en sus obras Romeo y Julieta y Marco Antonio y Cleopatra. También se utiliza en nuestros países una tintura fabricada con el tanino de las hojas de damiana (*Tumera diffusa*). Al parecer la damiana irritaba ligeramente la uretra, aumentando la sensibilidad del pene al igual que la llamada "tinta china" muy utilizada en México y en Estados Unidos en los años 50.

Los pueblos mediterráneos como los galos y los romanos utilizaban el polvo de cantáridas (spanish fly) un insecto coleóptero de 15 milímetros de longitud y color verde oscuro como elixir de amor que actualmente está probado que no sirve para nada y que es tóxico para los riñones por lo que esta prohibida su venta. Los africanos utilizan una sustancia que se extrae de la corteza del yohimbe, un árbol que crece en Camerún, Congo y Gabón. La yohimbina que es la sustancia activa del yohimbe provoca una vasodilatación en el pene y en el clítoris desencadenando deseo sexual y erección. Este efecto ha llevado a algunos investigadores a especular que la yohimbina afecta áreas cerebrales del placer como el eje hipófisiario y en particular a un neurotransmisor específico como es la dopamina. La yohimbina también puede estimular la acción de la norepinefrina otro neurotransmisor o quimiorreceptor que estimula el centro sexual situado en el Hipotálamo. De hecho muchos urólogos siguen utilizando la yohimbina para tratar la disfunción eréctil aunque pueden transcurrir varias semanas antes de que sus efectos se inicien. Parece ser eficaz en los hombres que no tienen ningún problema sexual y que solo buscan incrementar el placer, ya que no solo estimula la libido sino que además provoca la erección y aumenta el orgasmo.

Por último debemos hacer mención del ginseng que desde hace 4 mil años ha sido utilizado por los chinos como estimulante sexual y en la India los antiguos textos Védicos aseguraban que la raíz proporcionaba el poder de un toro a los varones tanto jóvenes

como ancianos. Existen tres variedades principales de ginseng: la americana, la panax y la siberiana, cada una con indicaciones específicas. La variedad panax que también se conoce como ginseng asiático es la que desempeña una función importante en propiciar la erección de un modo natural y sin problemas secundarios derivados de su consumo. El ginseng panax tiene dos subvariedades, la blanca y la roja, dichos colores están relacionados con el método empleado para conservar la raíz. El ginseng rojo que esta considerado como el más poderoso de los dos fue utilizado en 1995 en la Yonsei University College of Medicine en Seúl (Corea del sur) en un estudio con 90 pacientes con fatiga crónica y erección incompleta demostrando un considerable aumento de la rigidez del pene así como de la libido y la del placer. Su grado de satisfacción sexual superaba ampliamente al de los pacientes que tomaron un placebo o una dosis baja de trazodona un antidepresivo con efectos prosexuales positivos. Las investigaciones sobre esta fascinante raíz distan mucho de haber llegado a su fin pues en la actualidad una gran cantidad de la literatura medica publicada en China continental, Japón, Taiwán, Corea y Rusia apoya las creencias tradicionales relacionadas con la eficacia sexual de esta raíz que en nuestros países es mayormente utilizada como energético muy eficaz tanto en jóvenes como en adultos y sobre todo en ancianos.

Mucho se ha especulado sobre la impotencia sexual de Sócrates, Alejandro Magno, Julio Cesar, Cicerón y otras grandes figuras de la historia pero lo que si es cierto es que el tatarabuelo del Príncipe Felipe de Borbón, el Rey Luis XVI de Francia casado con Maria Antonieta en 1770, no podía tener relaciones sexuales con ella debido a una fimosis que le provocaba estrechez en el prepucio, ocasionándole disfunción sexual. Tuvieron que hacerle circuncisión con resultado feliz ya que pudo tener dos hijos. Igual problema sufrió el Zar Pedro II de Rusia casado con Catalina la Grande, la cual tuvo que buscar en las relaciones extra maritales lo que su desquiciado marido no pudo darle. Al final por razones de estado fue eliminado (1762). La emperatriz siempre es recordada cuando visitamos el museo del Ermitage en San Petersburgo pues ella fue protectora de la artes. El doctor Adrián Zorngniotti. En medio de esta debacle hace su aparición la figura cimera de este médico norteamericano (1926-1994) hijo de inmigrantes, graduado en New York University y trabajando en los años 50 en la consulta externa de medicina en el Mount Sinai Hospital donde se interesa fundamentalmente en pacientes con disfunción sexual dándose cuenta inmediatamente de la poca importancia que se le presta al mencionado problema dedicándose desde entonces a ordenar todo el rompecabezas.

En primer lugar estudió a fondo todo lo relacionado con la fisiología del pene, el funcionamiento de los órganos sexuales masculinos y los tratamientos disponibles hasta la fecha. Consultó a varios colegas urólogos, psiquiatras, psicólogos, sexólogos y especialistas en medicina interna y sostuvo reuniones de trabajo con médicos que estaban tratando a pacientes aquejados de cáncer de próstata y diabetes estableciendo así el carácter multidisciplinario de los trastornos sexuales y en 1960 funda en la calle 74 de Manhattan, New York la primera clínica de Medicina Sexual como el la llamó incorporando a la misma especialistas de diversas disciplinas relacionadas con la salud sexual estableciendo el principio de que antes de tratar la disfunción eréctil había que tener en cuenta la salud global del paciente es decir no solo su salud física, sino también su salud mental y su

salud social incorporando a esta los factores ambientales y el estilo de vida que influían en la aparición del estrés sobre todo en las grandes ciudades como la gran urbe donde el trabajaba. El segundo principio del doctor Zorngniotti es que previo al tratamiento es fundamental conocer la mecánica de la erección así como los factores que contribuyen a mantener el pene en perfecto estado de salud. Una de las cosas que mas lo sorprendió fue lo poco que se podía ofrecer ya que exceptuando el tratamiento psiquiátrico solo existían dos procedimientos básicos hace apenas dos décadas para aliviar la disfunción eréctil: la terapia de erección al vacío y la cirugía de implante. ¡Demasiado poco para ser el siglo XX!

La terapia de erección al vacío fue patentada en 1983 por Geddings Osbon quien aún sigue fabricando su dispositivo de vacío Erecaid utilizado originalmente por el mismo ya que sufría una disfunción eréctil y nunca se resignó a no poder tener relaciones intimas con su joven esposa de 30 años (el tenía 40). Su acción es muy simple. Se coloca un cilindro de plástico transparente sobre el pene y ya sea manual o con una bomba eléctrica especial, se crea una presión negativa en el interior del cilindro, la cual sin importar cual sea el origen del problema eréctil, hace que los vasos del pene se llenen de sangre, tal como sucedería en una erección normal. Una vez conseguida la erección que suele tardar unos dos minutos, se desliza un anillo flexible alrededor de la base del pene, para evitar que la sangre vuelva a salir y por lo tanto permitiendo que el órgano viril conserve su firmeza al retirar el cilindro. La erección resultante se puede mantener como mínimo durante 30 minutos.

La cirugía de implante era el método que se solía utilizar en los pacientes de mas edad antes de la aparición de los medicamentos inyectables o tomados. La prótesis ortopédica es cara costando alrededor de 15 mil dólares y se indicaba en pacientes cuya vida sexual se había visto truncada debido a la diabetes o a cirugías pélvicas para tratar cáncer de próstata, problemas graves de vejiga o colon y lesiones físicas en el pene. Hay dos tipos básicos de implante de pene: uno inflable (llamado vulgarmente la "bombita") y otro semirígido y maleable. La cirugía permite colocar un par de varillas o cilindros en el pene junto a los cuerpos cavernosos. En la parte baja del abdomen se instala un pequeño recipiente que contiene el fluido que necesitan los cilindros y en el escroto se inserta una bomba hidráulica. Los dos métodos se utilizan aun, siguiendo por supuesto los deseos del paciente y la opinión del médico tratante ya que hay ventajas y desventajas. En 1986 el doctor Zorngniotti agregó un tercer método el de las inyecciones en la base del pene utilizando dos fármacos, la papaverina que es vasodilatador, la fentolamina que actúa en los neurotransmisores que provocan la relajación de los músculos lisos del pene y posteriormente se agrega la prostaglandina-1 que es vasodilatador. Esta medicación triple se llamaba tri-mix y actualmente esta en desuso excepto en algunos casos especiales. El doctor Zorngniotti logró casi al final de su vida patentar la pastilla de fentolamina.

Mecanismo de la erección

Para que la erección se verifique se necesita la acción simultanea y perfectamente orquestada de los músculos, los nervios y los vasos sanguíneos del pene. Por otra parte también se requiere una buena circulación sanguínea que esta regulada por el sistema nervioso, para provocar la acción hidráulica o elevadora del pene.

Tres de cada seis erecciones se producen por la noche sin estimulación erótica, durante el REM (movimiento rápido de ojos) es decir cuando dormimos. Sin embargo las erecciones que se producen durante la actividad sexual normal se desencadenan en el cerebro consciente del varón con una respuesta del sistema nervioso a una estimulación erótica, tanto real como imaginaria. Los cambios que experimenta el pene pasando de un estado de flacidez a otro de erección son causados por un complejo mecanismo de acción entre el cerebro, los vasos sanguíneos, las hormonas y los nervios de las zonas pudendas o genitales que transmiten los estímulos.

En el interior del pene existen los llamados cuerpos cavernosos que son dos los cuales están formados de tejido esponjoso que se dilata fácilmente y contiene también vasos sanguíneos que llevan la sangre al pene y lo llenan provocándole erección. Además existen fibras de músculo liso que en estado normal de flacidez mantienen los vasos sanguíneos contraídos, impidiendo la entrada de la sangre. El pene también contiene la uretra es decir el conducto por el que pasa la orina y la esperma la cual esta situada por debajo de los cuerpos cavernosos que a su vez están rodeados por una membrana llamada túnica albugínea. La erección se inicia cuando algo o alguien excita al cerebro, que envía impulsos nerviosos a través de la columna vertebral y de la pelvis hasta la región inferior de la espalda y el pene. La estimulación nerviosa es inducida por el óxido nítrico, una molécula gaseosa que provoca la dilatación de los músculos lisos del pene, permitiendo el acceso de una mayor cantidad de sangre a través de las arterias cavernosas derecha e izquierda llenando los cuerpos cavernosos. Para que la sangre llene el pene y lo alargue, adquiera grosor y lo endurezca tiene que multiplicar por seis su flujo habitual. Al igual que a una esponja, los tejidos de los cuerpos cavernosos se dilatan rápidamente ante la entrada de la sangre, dando volumen al pene.

A medida que los cuerpos cavernosos continúan hinchándose y aumentando de tamaño, presionan sobre las venas a través de las que normalmente sale la sangre, obligándolas a mantenerse cerradas y por lo tanto evitando que la sangre se escape; la túnica albugínea también ayuda a retener la sangre en esta zona. Todo ello hace que la presión vaya aumentando progresivamente, hasta que al final los cuerpos cavernosos completamente llenos adquieren rigidez proporcionando al pene la firmeza suficiente para la penetración. La erección se mantiene hasta que la sangre vuelva a salir de los cuerpos cavernosos. Estas acciones se producen automáticamente ya que se trata de fuerzas mecánicas sobre las que el hombre carece de control voluntario.

Todo este proceso mecánico puede averiarse por muchos factores que interfieren en el mismo. Entre los problemas físicos capaces de causar una disfunción eréctil figuran los siguientes:

1. Trastornos vasculares provocados por el bloqueo de las arterias
2. Desórdenes nerviosos
3. Problemas en las venas
4. Medicamentos
5. Otras causas

La principal causa de las dificultades eréctiles deriva de la existencia de trastorno en las dos diminutas arterias cavernosas profundas. El calibre de estos vasos sanguíneos es tan reducido como la punta de un lápiz y cuando se reduce su diámetro por una

obstrucción no puede pasar la sangre y no hay erección. En muchos casos se produce un bloqueo difuso en ambas arterias ocasionado por depósitos de grasa. Este proceso se inicia aproximadamente a los 20 años y la mayoría de las veces se debe a exceso de grasas en la dieta, a factores hereditarios, a una tasa elevada de colesterol en la sangre o en ocasiones a una combinación de los tres factores. A medida que el bloqueo va progresando las arterias son incapaces de dilatarse lo suficiente como para permitir un mayor acceso de sangre al pene. Esto puede ser el inicio de problemas vasculares que pueden desembocar en una auténtica enfermedad cardiovascular. Según un estudio reciente la incidencia de un ataque al corazón y del derrame cerebral en los dos años siguientes a la aparición de la disfunción eréctil es de un 25%.

Desórdenes nerviosos. La disfunción eréctil también puede aparecer cuando existen problemas degenerativos en los vasos y en los nervios responsables de las erecciones ya que estos últimos transportan información desde el cerebro hasta las arterias del pene siendo la Diabetes la enfermedad que con mas frecuencia provoca estos trastornos ya que actualmente se calcula que mas de la tercera parte de diabéticos presentan disfunción eréctil sin importar la edad. Las intervenciones quirúrgicas en la espalda y las hernias discales en la región lumbar constituyen otra causa frecuente. Mas raramente se incluye la cirugía oncológica o la radioterapia en la pelvis. En el caso de cirugía en cánceres del colon, recto o de próstata pueden resultar dañados unos nervios muy delicados llamados pudendos o genitales lo que también conduciría a una disfunción eréctil. Problemas venosos. Para que se produzca una erección, las venas que sacan la sangre desde el pene tienen que cerrarse, atrapando la sangre 173

Otras causas. La prostatectomía radical afecta la erección en más del 60% de los operados. Los niveles bajos de testosterona es otra de las posibles causas de esta disfunción. Por último existe la anticuada creencia de que los problemas psicológicos constituyen la causa principal de este síndrome. Si bien es cierto que algunos hombres presentan notables componentes psicológicos, en la mayoría de los casos también existe una causa física. A menudo la parte psicológica es una respuesta a su propia disfunción eréctil, que se manifiesta en forma de ansiedad o depresión. Es una rareza que los problemas psicológicos constituyan la única causa de la impotencia.

Estilo de vida. Aunque los medicamentos y la cirugía afectan sobre manera la salud sexual del varón, el factor que incide mayormente en la disfunción eréctil es su estilo de vida que expone al hombre a muchos riesgos de su salud como son:

- Tabaquismo
- Obesidad
- Alcoholismo
- Falta de ejercicio
- El estrés de la vida moderna
- No se duerme lo suficiente
- Falta de calidad de la dieta alimenticia (comida chatarra)
- Consumo de drogas

Un verdadero programa para la estimulación de la virilidad comprende diferentes pasos en que se van suprimiendo progresivamente todos estos factores negativos hasta sumir

plenamente el hombre su derecho a la salud sexual. El descubrimiento de la pastilla milagrosa. Algunos de los descubrimientos mas sensacionales que hemos descrito en este libro como los rayos x y la penicilina han sido obras de la casualidad y de la curiosidad científica. Cada investigador dio por casualidad, con una determinada circunstancia, la observó detenidamente y dado que tenía una mente abierta y una curiosidad innata, dedujo las implicaciones mas profundas de lo que estaba viendo. Esto se llama efecto "Serendipia". Por definición, serendipia es el importante papel que desempeña al azar en el proceso de investigación de algo. Pues bien el descubrimiento de una cura para la disfunción eréctil probó una vez mas la realidad del efecto serendipia cuando alguien se fijó en lo que hacia una molécula de oxido nítrico que al principio se creía que era básicamente una fuente de nutrición inocua para las bacterias. Mas tarde se descubrió que en realidad este compuesto era un agente activo en cualquier parte del cuerpo y responsable de numerosas alteraciones celulares que se producían de modo continuo.

En 1982 se ganan el premio Nobel de medicina o fisiología los científicos Sune K. Bergstrom (n. 1916), bioquímico sueco, Bengt I. Samuelsson (n.1934), bioquímico sueco, John R. Vane (n. 1927), farmacólogo británico por sus trabajos pioneros sobre las prostaglandinas y otras sustancias biológicamente activas como el oxido nítrico encontrándose en estudios posteriores que en el cerebro el oxido nítrico contribuye a coordinar el aprendizaje y la memoria, en el sistema inmunológico ataca a las bacterias invasoras y en el aparato vascular desempeña un importantísimo papel en la dilatación de los vasos sanguíneos. Este ultimo rol atrajo el interés de los investigadores de la universidad de california en Los Angeles (UCLA) en especial al doctor Jacob Rajfer (n. 1932) graduado en la mencionada universidad donde hizo posteriormente su especialidad en urología. El doctor Rajfer había observado que cuando algo va mal con el oxido nítrico en el tejido del pene, los efectos sobre el riego sanguíneo son adversos y el resultado es la disfunción eréctil.

Tal y como señalamos arriba para que se produzca una erección la sangre no solo tiene que llenar los cuerpos cavernosos del pene sino que debe forzosamente permanecer ahí. En un pene flácido normal el músculo liso situado en el interior de los cuerpos cavernosos siempre esta contraído es decir que la sangre entra y vuelve a salir inmediatamente. Sin embargo cuando un hombre esta excitado sexualmente los nervios llevan un mensaje al pequeño músculo liso del pene, obligándole a dilatarse. A continuación los cuerpos cavernosos presionan sobre las venas que habitualmente transportan la sangre nuevamente hacia el exterior del miembro viril, las cuales se cierran herméticamente provocando la erección.

Hasta ese momento los científicos desconocían el proceso por el cual los nervios indican al músculo liso que debe dilatarse y el doctor Rajfer sabia que sin resolver ese enigma no se podía avanzar en la búsqueda de una cura para la disfunción eréctil y aquí es cuando aparece el efecto serendipia cuando un día del mes de agosto de 1987 el mencionado doctor sumido en sus cavilaciones se perdió en el laberinto de pasillos idénticos que conducían hasta su laboratorio y fue a parar frente a un despacho en cuya puerta se podía leer un rótulo "Farmacología, laboratorio del músculo liso". Guiado por un presentimiento preguntó a un

investigador quien era el jefe de la sección y fue conducido con el doctor Louis Ignarro de ascendencia latina farmacólogo que justamente la semana anterior había encontrado la causa de la dilatación del músculo liso arterial. El doctor Ignarro y su equipo descubrieron que cuando determinados neurotransmisores en la sangre conectan con los receptores en la capa de células que reviste las paredes interiores de las arterias (el endotelio) estas células empiezan a fabricar rápidamente óxido nítrico. Posteriormente las moléculas de óxido nítrico se dispersan por la capa contigua de células del músculo liso que rodea el endotelio, produciendo una reacción química que provoca su dilatación.

Esta información crucial era ni más ni menos lo que el doctor Rajfer estaba buscando y que explicaba por si sola la relajación del tejido del pene. La siguiente pregunta que se formuló y que le llevaría hasta la fase siguiente en la búsqueda de una solución médica para la disfunción eréctil. Dado que el músculo liso de los cuerpos cavernosos también estaba revestido por un endotelio, ¿no sería posible que el óxido nítrico también estuviera presente en esta región corporal? Ambos doctores decidieron trabajar en equipo primero experimentando en conejos y luego hicieron trabajos similares en los humanos concluyendo en el año 1989 de que el oxido nítrico es el responsable del desencadenamiento de las erecciones por su acción en el endotelio de los cuerpos cavernosos.

El UK-92-480 y la conexión británica. El siguiente acontecimiento basado en la oportunidad y la suerte, que aproximó un poco más a los científicos a una cura oral de la disfunción eréctil llegó en 1989 con el descubrimiento de los efectos secundarios inesperados (efectos serendipia) de otro fármaco que estaba siendo experimentado en Inglaterra por una subsidiaria de la empresa farmacéutica Pfizer Inc. de matriz norteamericana, quienes buscaban mejorar el riego sanguíneo en el cuerpo y así aliviar el dolor asociado con la angina de pecho, un importante síntoma de un estado cardiaco conocido como isquemia del miocardio que se produce cuando el músculo del corazón no recibe la cantidad de sangre que necesita. Al parecer el fármaco con el que estaban experimentando tenía un impacto muy reducido en la circulación y la función cardiaca de los voluntarios que participaban en el programa. Haciendo un último esfuerzo los investigadores decidieron aumentar al doble la dosis del medicamento para ver si se producía algun cambio. Y así sucedió aunque no lo que esperaban. El medicamento no actuaba sobre el riego sanguíneo del corazón sino el del pene ¡provocando una erección inmediata en todos los 20 pacientes a los cuales se les suministró el mismo!. Los investigadores quedaron asombrados ¡habían descubierto el elixir del amor!. El fármaco que experimentaban era el UK-92-480 que posteriormente se llamaría sildenafil y más tarde recibiría el nombre comercial de viagra. Estaban concientes de que sin habérselo propuesto habían descubierto algo totalmente nuevo en los anales de la medicina. Todo parecía indicar que estaban ante un poderoso y eficaz medicamento para producir erecciones.

En este momento aparece la figura del doctor Ian Osterloh, médico norteamericano que descubre los efectos farmacológicos del sildenafil demostrando que este fármaco es un inhibidor de una eficacia extraordinaria bloqueando totalmente una enzima llamada fosfodiesterasa de tipo 5, que es una enzima especifica que impide los efectos del óxido nítrico en el miembro viril en el que se encuentra en grandes cantidades. El sildenafil evita el

bloqueo del monofosfato del guanosina cíclico por la acción de la fosfodiesterasa de tipo 5, permitiendo de este modo que el óxido nítrico realice su trabajo, es decir la dilatación o relajación de las arterias del pene, para que la sangre pueda acceder a los cuerpos cavernosos. El óxido nítrico es el "mensajero" esencial en los músculos del pene y necesita la cooperación del monofosfato de guanosina que constituye el mensaje que llevan los músculos y que les dan la instrucción de dilatarse y de permitir el acceso de la sangre. Por otro lado al impedir que la sangre vuelva a salir del pene, el sildenafil contribuye a proporcionar una firme erección.

El doctor Osterloh describió las asombrosas cualidades de esta sustancia con las palabras siguientes: "en el pasado el principal motivo por el que teníamos tantos problemas para descubrir un fármaco que estimulara la erección consistía en que en el pene hay vasos sanguíneos iguales a los de muchos órganos del cuerpo de tal modo que si un hombre tomaba un fármaco que causaba una erección al dilatar los vasos del pene también provocaba dilatación en otras partes del cuerpo, en ocasiones con efectos secundarios indeseables". Por fin el sildenafil parecía ser la solución definitiva para la disfunción eréctil, puesto que operaba específicamente ahí donde era necesario y en ninguna otra región del cuerpo. Se continuaron los ensayos en Europa y posteriormente en Estados Unidos donde el doctor Tom Lúe un prestigioso urólogo de San Francisco dirigió los estudios lo mismo que el doctor Harin Padma-Nathan, profesor asociado en el departamento de urología de la Universidad de California del Sur quien resumió en 1990 los efectos del medicamento: produce una buena erección, la mantiene, mejora la intensidad del orgasmo, fomenta la calidad global de la relación sexual y transforma la vida sexual del hombre sin importar la edad.

Uno de los mejores comentarios acerca de Viagra lo realizó uno de los principales expertos en este trastorno orgánico y especialista en psiquiatría el doctor Raymond C. Rosen, profesor de psiquiatría y medicina y codirector del centro de salud sexual y matrimonial de la escuela de medicina Robert Wood Johnson "la evidencia de que viagra es un tratamiento eficaz es abrumadora y constituye el preludio de una nueva era, de una vez por todas remitirá la disfunción eréctil a una simple consulta de atención médica primaria. Millones de hombres se verán beneficiados". En 1996 aparece una segunda cura a base de fentolamina que actúa a nivel central en el hipotálamo desde donde se envía el mensaje hasta los cuerpos cavernosos produciendo óxido nítrico. Como se ve su acción es diferente a la del sildenafil. La pastilla se llama Vasomax y fue desarrollada originalmente por el doctor Zorngiotti quien posteriormente se asoció con Joseph Podolski, presidente de Zonagen una empresa farmacéutica norteamericana de Texas. Los estudios de vasomax establecen como dice el doctor Raymond Rosen que analizó los datos en 1998 que este fármaco es extraordinariamente eficaz en paciente con una afección leve o moderada pero su eficacia es nula en quienes padecen una impotencia aguda. También se descubrió que los hombres de raza negra responden mucho mejor a este fármaco concluyendo que es un magnífico agente erectogénico que se puede tomar en cualquier momento y que exceptuando unos casos de obstrucción nasal no produce efectos secundarios. En cuanto a la viagra sólo se reporta enrojecimiento de la cara y a veces dolores musculares y no debe administrarse en personas cardíacas tratadas con nitratos.

El nuevo milenio y el viejo mundo. En Europa donde la pirámide poblacional es invertida en relación a Latino América donde descansa en los jóvenes en un 55%, la población mayoritaria es arriba de los 40 años en un 60% con un índice de natalidad bajísimo, alrededor del 0.3% en Noruega y España y por consiguiente con un alto porcentaje de disfunción eréctil, han aparecido dos nuevas pastillas en este nuevo siglo.

La primera llamada Levitra (vardenafil) fabricada por GlaxoSmithKline, comienza a trabajar en apenas 16 minutos de haberla tomado. Dura dos horas mas que viagra y tiene menos efectos colaterales que ninguna otra droga para la disfunción eréctil, pero es mas propenso que viagra a provocar congestión nasal. La segunda droga llamada Cialis (tadalafil) es producida desde el año 2002 apenas por los laboratorios Lilly ICOS es la "primadonna" de todas ofrece mayor espontaneidad debido a que puede tomarse a cualquier hora (incluso con el estomago vacío). Comienza a tener efecto a penas 16 minutos después de haberla tomado, y dura ¡jojo! hasta 36 horas, por lo que se le llama la pastilla del fin de semana. Esto último tiene su pro y su contra además es mas propenso que la viagra a provocar dolor de espalda. Ambas pastillas que inauguran este nuevo siglo están en proceso de certificación por la FDA y a mediados de este año 2014 se comenzará su uso muy probablemente en Estados Unidos.

Por consiguiente hasta este momento contamos con Viagra y Vasomax en Estados Unidos y Cialis y Levitra en Europa. Con estas píldoras se acabaron las dudas pues sin deseo ni estimulación erótica no funcionan. No son afrodisíacos. Estos maravillosos medicamentos restauran la secuencia natural de acontecimientos que por otro lado es única y exclusiva de cada pareja: aumentan la autoestima, mejoran las relaciones personales, el estrés y la ansiedad disminuyen, quienes no tienen pareja experimentan un renovado deseo de buscar compañía y se logra una integración del cuerpo y de la mente. Constituyen por decirlo así "el arsenal cinco estrellas de las cabeceras"

En la actualidad los hombres nacidos en las décadas del 50 y del 60 son llamados los "baby boomers" y se encuentran en el periodo de máximo rendimiento, que se caracteriza por su productividad y éxito personal pero es también en estas edades donde se reclutaban la mayor parte de problemas con disfunción eréctil. Pues bien hoy en día las píldoras del amor han puesto fin a esta situación y la disfunción ha dejado de ser una inevitable consecuencia del envejecimiento y en el futuro próximo podrán haber combinaciones de pastillas, la medicina genética mejorará el arsenal sexual, habrán cócteles para la erección y en todas partes habrán nuevos programas para mejorar la virilidad. La medicina sexual pues, aunque todavía está dando sus primeros pasos, vino para quedarse y ha producido en el inicio de este siglo XXI una verdadera revolución mundial que podría llamarse "la revolución del amor".

INICIO DE LA REVOLUCION SEXUAL FEMENINA

Desde siempre se ha reconocido la necesidad de la anticoncepción oral. Himes hace más de 2000 años aconsejaba la toma de estricnina, mercurio y arsénico con fines anticonceptivos, medidas que a todas luces son ineficaces y fuertemente peligrosas. El entendimiento de las hormonas femeninas para la regulación de la ovulación y el embarazo, son el verdadero punto de partida científico para la posterior anticoncepción hormonal.

En 1600 el anatomista Holandés Regner de Graaf observó por primera vez los folículos ováricos, mas sólo en 1850 el Vienés Emil Knauer descubrió que hormonas presentes en los ovarios eran responsables de las características sexuales femeninas. En 1897 J. Beard supuso que la supresión de la ovulación durante el embarazo era debida a la acción del cuerpo amarillo, hipótesis confirmada más tarde por Pearl y Surface al observar que la producción de huevos disminuía si se inyectaba a la gallina extracto de cuerpo amarillo de mamífero. En 1928 George Corner y William Allen en E.E.U.U identificaron una hormona que favorecía la implantación y el embarazo, a la cual le dieron el nombre de Progesterona (Pro = en favor de, Gestare = dar a luz). En 1929 Eduard Doisy en E.E.U.U. identificó a la hormona que inicialmente había estudiado Knauer y la llamó Estrógeno (Oistros = deseos locos, Gennein = engendrar). Años después Butenandt identifica la Estrona, un derivado estrogénico y en 1932 Doisy aísla otro derivado, el Estradiol. En 1938 se sintetiza el Etinil-estradiol (8,22,23).

En 1944 Russell Marker comenzó a producir progesterona a partir de un compuesto llamado Diosgenina, hallado en la raíz de la planta denominada "Cabeza de negro ". Años después se encontró que en la raíz del barbasco había 10 veces más cantidad de Diosgeina. Al mismo tiempo en Alemania, Inhoffer realizó investigaciones con la Etisterona, un derivado de la progesterona, obtenido a partir de plantas. Para mediados del Siglo XX laboratorios Syntesis y simultáneamente. Searle anunciaron la elaboración de dos derivados de la progesterona : la Noretindrona y el Noretinodrel, quedando por establecerse la dosificación adecuada que tuviese un mínimo de efectos secundarios. Estos a la larga serían los gestágenos de los primeros anti-conceptivos orales utilizados. Por la misma época la Worcester Foundation for Experimental Biology patrocina los trabajos de John Rock en Harvard, Gregory Pincus y M.C. Chang en Worcester.

En 1956 en San Juan de Puerto Rico y en Haití se administran bajo supervisión médica : el primer anticonceptivo oral combinado, el Enovid ® (0.15 mg de Mestranol y 9.85 mg de Noretindrona) y la primera píldora de sólo gestágeno, el Norlutin ® (Noretindrona) ; siendo aprobados por la F.D.A. en 1957. En 1960 se introducen masivamente en todo el mundo los anticonceptivos orales. Desde entonces son considerados, John Rock y Gregory Pincus, los padres de la píldora anticonceptiva. Hershel Smith en 1963 sintetizó el Racemato de Norgestrel Gonano, siendo la primera síntesis total de un gestágeno. Poco tiempo después se aisló su componente biológicamente activo, el Levo-norgestrel.

En la década de los setenta fue observado y demostrado que los anticonceptivos orales con sus altas dosis conferían algunos beneficios para la salud, así como un aumento en el riesgo cardiovascular. Pronto fue evidenciada una relación directa entre

la concentración estrogénica y los eventos cardiovasculares. Fue el Brithish Commitee on Safety of Drug quien comunicó que los productos con más estrógenos tenían relación con más informes de embolia pulmonar, trombosis de venas profundas, trombosis cerebral y trombosis coronaria. A su vez el Kingdom's Royal Collage of General Practitioner's informó que con la reducción del contenido de estrógenos se disminuía la incidencia de trombosis en un 25%, por lo tanto los anticonceptivos orales pasaron de las altas concentraciones estrogénicas a las inferiores a 50 ug por tabletas, dejándose de fabricar aquellas con más de 50 ug de estrógenos. Dionne y Vickerson en 1974 sugirieron reducir aún más los estrógenos - a 30 ug -, siendo estas denominadas microdosis y anunciaron que a estas dosis el riesgo relativo de trombo - embolismo es similar al de la población no usuaria de anticonceptivos orales. Hoy día están disponibles píldoras que incluyen 20 ug de Etinil-estradiol, sustancia que ha seguido siendo el estrógeno más utilizado.

En 1974 el Royal College of General Practitioners Study señaló que las altas dosis de gestágenos también se correlacionaban con un aumento en las cifras de tensión arterial y con un mayor riesgo de enfermedad arterial, años antes Woods había llamado la atención sobre la relación anticonceptivos orales e hipertensión arterial.

El Levonorgestrel fue la base de los primeros anticonceptivos orales combinados que incluían 30 ug de Etinil-Estradiol, siendo el Microgynon ® el primer microdosis introducido, en 1973. Para la misma época se observó que algunos gestágenos, especialmente los 17-a -hidroxi derivados, al combinarlos con estrógenos también predisponían a enfermedad cardiovascular. Para disminuir estos efectos metabólicos adversos se sintetizaron nuevos gestágenos y se disminuyó considerablemente su concentración.

BIBLIOGRAFIA

- Ackerknecht, E. H. "Rudolf Virchow", Doctor Statesman Anthropologist. Madison The University of Wisconsin-Press. 1953.
- Ackerknecht, E. H. Monografía inédita sobre Semmelweis.
- Ackerknecht, E. H. A Short History of Medicine, Nueva York, Ronald Press Co., 1955.
- Adams, Francis. The Genuine Works of Hippocrates, Sydenham Society, Londres, 1849.
- Bettmann, O. L. A Pictorial History of Medicine, (Charles C. Thomas), Springfield, Illinois, 1956.
- Bender, A. G. Historia de la Medicina, Publicación Médica de Parke, Davis y Compañía. Vol. 59. No. 5. pp. 133-138. 1966.
- Bender, A. G. Laennec and the Stethoscope.
- Bender, A. G. Virchow y la Patología Celular, Notas Terapéuticas. 58-1, 14-20. 1965.
- Bender, G. Historia de la Medicina, Santiago Ramón y Cajal. Notas Terapéuticas, Parke Davis y Cía. Vol. No. 59, No. 6, 1966.
- Bernard, C. An introduction to the study of experimental Medicine. Nueva York. McMillan Co., 1927. Dover Publications Inc., 1957.
- Bulloch, William. The History of Bacteriology, Oxford University Press, Londres, 1938, Reprint, 1960.
- Garrison, F. H. An introduction to the history of medicine. Ed. Saunder, Filadelfia, 1946.



COMITÉ ORGANIZADOR DEL 5to. CONGRESO Mesoamericano de PEDIATRÍA Y DUODÉCIMO CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA, SEP. 2013

Presidente FEMACAP Presidente Asociación Peditrítica de honduras: Dr. Ramón Alvaranga

Coordinador General: Dr. César Cáceres / Coordinador Científico: Dr. Víctor Muñoz Molina y Dra. Karen Ghón

Secretaría: Dra. Karen Ghón y Dra. Carolina Arambé / Coordinador Financiero: Dr. Carlos Vides Babón

Coordinación de Actividades Sociales: Dr. Omar Mejía y Dr. Carlos Rivera Williams

Coordinación de Promoción: Dr. Mario Castillo y Dr. Pablo Cáceres / Coordinación de Supervisión: Dr. José Zaldaña

Coordinación de Investigación Científica: Dr. Carlos Rivera Williams



HONDURAS PEDIATRICA

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN PEDIÁTRICA HONDUREÑA
TEGUCIGALPA M.D.C., HONDURAS C.A.

Tel./Fax: (504) 2230-0484

E-mail: aspehon@yahoo.com

aspehon@hotmail.com

Apartado Postal 3212

Tegucigalpa, M.D.C. Honduras, C.A.

Indexada

www.bvs.hn

www.pediatricahonduras.org