

DE LA FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL DE SCHMIEDEBERG A LA
TERAPEUTICA EXPERIMENTAL DE EHRLICH (*)

por el Prof. PEDRO LAÍN ENTRALGO

Hace ya muchos años, antes de nuestra guerra civil, un mecenas de la vida española especialmente vocado al mecenazgo médico, el marqués de Valdecilla, aparte de construir el hospital que lleva su nombre y de donar a la Universidad de Madrid una ampliación considerable de lo que entonces era su viejo edificio, el llamado pabellón Valdecilla en la calle del Noviciado, estableció una fundación para que las Facultades de la Universidad de Madrid, por turno, diesen algunos cursos de extensión universitaria. Este turno se ha mantenido y este año ha correspondido a la Facultad de Medicina, la cual me ha honrado pidiéndome que fuese yo el encargado de desarrollar este curso; el Decano antiguo, mi admirado y querido amigo, hoy Decano Honorario, Prof. Velázquez y el actual Decano, Prof. Tamarit, han pensado, conmigo, que tal vez una buena forma de realizar esto, dado que yo soy Prof. de Historia de la Medicina, consistiría en dar una lección histórica dentro de unas cuantas disciplinas correspondientes al Plan de Estudios actual. Cábeme en este caso una triple satisfacción y una triple honra: en primer término, haber sido designado por la Facultad de Medicina para el cumplimiento de este cometido; en segundo lugar, ser huésped de uno de los más ilustres profesores de esta Facultad, el Prof. Velázquez, Maestro indiscutible de la Farmacología Española y hombre en el cual y por el cual esta disciplina ha cobrado entre nosotros definitivamente, cuerpo, contenido y prestigio. Se inició esto, y es preciso decirlo también con todo reconocimiento, por obra de su Maestro, el Prof. Hernando; pero hay que decir que la obra personal del Prof. Velázquez y de sus alumnos es la que ha creado, a partir de los gérmenes anteriormente existentes, la Farmacología española. Y en tercer lugar, el honor y satisfacción correspondientes al tema: hablar de lo que constituye la máxima y más fascinante aventura de la Medicina de los últimos cien años; a saber, la aventura terapéutica. En un transcurso que apenas rebasa los cien años, el salto que ha dado la medicina en relación con este problema viene medido, creo yo que nada de mejor modo puede expresarlo, por la sucesión de las ediciones del libro de Farmacología del Prof. Velázquez, que apenas da abasto para anotar las novedades que desde hace más de cuarenta años que comenzó a editarse, se acumulan de una manera fascinante en el campo de la medicina. Pues bien; teniendo en cuenta, como decía el viejo Aristóteles, que las cosas se entienden mejor cuando se las ve formarse —es decir, la embriología nos ayuda a entender la anatomía descriptiva, la filogenia nos ayuda a entender la textura de las especies— voy a dedicar esta lección a mostrar a ustedes,

(*) El texto de esta lección, tomada en cinta magnetofónica, ha sido revisado por el Dr. Albarracín Teulón.

no como se han constituido, claro está, la Farmacología y la Terapéutica contemporánea, que esto requeriría un curso bastante amplio, sino a señalar unos cuantos puntos suficientemente claros, orientadores y demostrativos en relación con esta fascinante aventura del crecimiento de la Terapéutica, a través, en este caso, de la Farmacología, que acontece desde los primeros decenios del siglo XIX. ¿Cómo estaba la Terapéutica, desde el punto de vista de la materia con la cual se realizaba cuando tradicionalmente se la llamaba materia médica; cómo estaban la terapéutica y la materia médica en la primera mitad del siglo XIX, más concretamente, entre los años 1830-1850? Su estado, indudablemente, era muy precario; había conservado esa terapéutica un viejo acervo de remedios que venían usándose sin una convicción profunda por parte de los médicos críticos, respecto de su eficacia, la eficacia de esta vieja materia médica galénica que venía transmitiéndose desde la antigüedad de generación en generación, y que había incorporado a estos remedios, por vía empírica, unos cuantos de eficacia ya reconocida, pero respecto de cuyo mecanismo apenas se sabía nada o a lo sumo se hacían algunas conjeturas carentes de base científica: por ejemplo, la quina, la digital, la coca, etc. Es evidente que en la farmacoterapia tradicional existían remedios cuya indudable eficacia se demostraría luego de una manera clara, tal el caso del mercurio. De cualquier forma, un arsenal enormemente pobre, tan pobre, que muchos médicos críticos severos que querían atenerse al empleo de medicamentos con la convicción profunda, científica, experimental y estadística a la vez respecto de su acción, caían más bien en esto en que jamás debe caer ningún médico, en la abstención casi sistemática, en lo que se llamó «nihilismo terapéutico», que tuvo distintas formas: la más acuñada y doctrinal de Joseph Skoda en la Viena de 1830-1850, y la práctica, de la que puede ser ejemplo Thomas Addison en el Guy's Hospital de Londres, en el que, como tantas veces se ha recordado, pasaba visita a sus enfermos, los exploraba muy bien y cuando salía de la sala había de preguntarle el interno por la prescripción, recibiendo casi siempre una respuesta escéptica que expresaba, de una parte, la enorme pobreza de los recursos farmacoterápicos, con excepción de algunos cuyas indicaciones, en todo caso, no estaban totalmente precisadas porque no se conocía su mecanismo de acción; en segundo lugar, este escepticismo mostraba la actitud de unos clínicos que a veces curaban, sin saber cómo, con los remedios entonces en uso, y cuando curaban se sentían tan satisfechos que decían: «Si yo curo, ¿para qué quiero saber más?» Esto podría parecer que fuese la opinión de médicos de segundo o tercer orden, de practicones, de empíricos, de médicos exclusivamente adheridos a una práctica puramente profesional y lucrativa; pues no era así: lo decía nada menos que Trousseau, el gran maestro de la Clínica francesa, en torno a 1850-1860, cuando se preguntaba: «¿Qué importa como cura un medicamento, si realmente cura?» He aquí unos hechos que definen la pobreza interna de la terapéutica en torno a los años 1830-1850. Pobreza de recursos terapéuticos y, a la par, actitud tardía —puesto que había comenzado ya

un período que pronto voy a mencionar— de algunos clínicos para los cuales el mecanismo, a la postre físico y químico, farmacológico diríamos hoy, de la acción de los fármacos sería de escasa importancia, si es que el clínico encontraba que estos fármacos curaban a sus enfermos. Pues bien, en esta situación va a comenzar la gran aventura contemporánea de la Farmacología, la cual, desde el punto de vista metódico-temático, va a tener dos orígenes, así como tendrá dos patrias principales, desde el punto de vista geográfico-histórico. Desde el primer punto de vista, va a consistir en la utilización de los métodos experimentales para determinar la realidad de las acciones terapéuticas, de las acciones farmacológicas y, naturalmente, por extensión, puesto que uno y otro capítulo son indiscernibles entre sí, de las acciones tóxicas; es decir, el uso de la experimentación, a la postre fisiológica, para demostrar la acción real de los venenos. Evidentemente, esto tiene unos precedentes que podríamos llamar prehistóricos, pero tiene un comienzo perfectamente claro, que el médico de hoy debe conocer, si es que quiere formarse en algo más que en el simple manejo de formularios para tratar a sus enfermos. Este origen es perfectamente datable y perfectamente denominable: viene representado por el nombre del gran fisiólogo francés Magendie, uno de los creadores de la fisiología experimental moderna. En el siglo XVIII había habido precedentes tan gloriosos como Haller y Spallanzani; pero fué Magendie quien amplió la aplicación de la experimentación fisiológica al campo de la farmacoterapia y de la toxicología, mediante lo que el denominaba «experimentos de traperos»; de hecho inventaba experimentos consistentes en inyectar tóxicos, viendo lo que sucedía, y de esta forma estudió, evidentemente de una manera tosca e insuficientemente científica, la acción de determinados tóxicos y medicamentos, tales como la estricnina, la morfina y algunos más. Indudablemente, el nombre de Magendie debe ser inscrito entre los de los grandes creadores, que serán quienes vengan después, de la orientación experimental de la Farmacología. Fue el hombre que se va a oponer, que se había opuesto ya, a la actitud de un Trousseau. Para que el médico sea eficaz, conviene que sepa el mecanismo de acción de los remedios que usa, proclamaría frente a la actitud escéptica y un poco despectiva del clínico francés que acabamos de citar, inmediatamente posterior, y que iba a expresarse —esto es lo casi inconcebible— después de iniciada la obra de Magendie (1830-1840) y luego de haber sido continuada ésta. Por una parte, pues, el camino de la experimentación fisiológica; en la cual lo que se utilizan son tóxicos y fármacos. Por otro lado, segundo origen metódico, el estudio incipiente de la relación entre la constitución química y la acción tóxica, y farmacológica por extensión, de determinadas sustancias. Pues bien; procediendo siempre de una manera muy esquemática y reduciendo las cosas a un solo nombre, así como hace unos instantes cifrábamos la orientación anterior en Magendie, ésta la cifraremos en otro nombre, que nos toca más de cerca: un nombre español; desdichadamente, el nombre de un español que no pudo trabajar en España por razones a la postre políticas —grave lección de la historia que conviene saber recoger—: Buenaventura Mateo

Orfila, que va a París y, en virtud de vicisitudes que no son del caso pero a las cuales no son ajenas las de la política española, no puede regresar a su patria. En efecto, en 1815, cuando Fernando VII regresa al Trono, quiere volver a España y se pone en comunicación con el Duque de San Carlos —figura principal de la política de Fernando VII en esa época— para indicarle que va a ser reformador de los estudios químicos en España, pero exigiendo como condición la libertad de operación para buscar, para implantar modelos de enseñanza y, por lo tanto, libertad de enseñanza de la Química: ¡fíjense ustedes, de la Química, no de la Teología ni de la Filosofía! Su propuesta no fué aceptada y por tal motivo Orfila se quedó en París. Allí hizo su carrera y allí fundó la Toxicología química moderna. Estas dos corrientes, cuyo ámbito geográfico es Francia, van a dar lugar a una figura genial, extraordinaria desde muchos puntos de vista, por supuesto desde el fisiológico, pero también desde el farmacológico, la de Claude Bernard, el máximo discípulo de Magendie, y en cierta manera también de Orfila, que era maestro y decano de la Facultad de Medicina de París cuando Claude Bernard se formaba en ella. Uniendo estos dos espíritus, pero principalmente siendo fiel a Magendie y, por supuesto, perfeccionándolo mucho, a Bernard se le va a deber, en 1857, la primera investigación farmacológica merecedora de este nombre: la determinación del mecanismo de acción de un tóxico, el curare, demostrando de una manera experimentalmente rigurosa su acción sobre las placas motoras en que terminan los nervios que inervan la musculatura estriada, y la acción curarizante del producto que los indios de América habían usado como arma de guerra. He aquí, pues, un hito rigurosamente fundamental; he aquí, de nuevo, la coyunda de esas dos corrientes, la patria de la naciente farmacología experimental, y unos cuantos nombres a destacar: los de Magendie, Orfila y Claudio Bernard.

A la vez, otros barruntos de ese mismo espíritu podían apreciarse en distintos lugares de Europa —por ejemplo, en Italia, la obra de Scarenzio en Padua— pero, en fin, todo ello palidece evidentemente al lado de la segunda patria histórico-geográfica de la Farmacología moderna, que es la Alemania de la segunda mitad del siglo XIX. Y esto sí que conviene que lo estudiemos con un poco más de pormenor, porque entonces va a surgir una mente genial, rigurosamente genial, uno de los grandes creadores de la medicina de todos los tiempos, Paul Ehrlich, cuya obra va a configurar el cuadro de lo que hoy es la investigación farmacológico-terapéutica en su plenitud. Vamos a verlo, estudiando primero cómo se construye la Farmacología experimental en Alemania, y en segundo lugar cómo a la Farmacología experimental clásica, cuyo nombre cimero es Schmiedeberg, que figura en el epígrafe de esta lección, se va a añadir este otro a que me refería antes, Ehrlich: vamos a ver como ocurre esto, en su pormenor, en la medida en que este pormenor puede tratarse en treinta y cinco o cuarenta minutos de esta lección. Independientemente de lo que en Francia se hacía con Magendie y Cl. Bernard, en el ámbito germánico va a surgir también la necesidad, que pide el espíritu de los tiempos, de conocer la acción de los remedios medicamentosos y de los tó-

xicos, y conocerla mediante los recursos del método experimental; el iniciador en el ámbito germánico de este movimiento fue un alemán, por supuesto de estirpe y de nombre, pero de localización extragermánica: Buchheim, el cual en una ciudad báltica, Dorpat, hoy perteneciente a la Unión Soviética, cuya Universidad estaba muy influida por la naciente ciencia germánica moderna, va a fundar otro hito rigurosamente decisivo: el primer laboratorio, el primer Instituto de Farmacología Experimental de toda la historia, el año 1850. En él va a consagrarse al estudio experimental, con métodos todavía insuficientes, de la acción de determinados remedios como las sales de potasio, los purgantes, la ergotina, la belladona y algunos más. Buchheim constituye la primera piedra fundamental de este magno edificio que fue la Farmacología moderna desde entonces hasta la segunda Guerra Mundial. Muy poquito después, y movido por el mismo espíritu, otro alemán también, Binz, va a fundar otro Instituto semejante en Berlín. Carl Binz había sido discípulo inmediato de las dos máximas figuras de la investigación médico-científica de la época, a saber, Virchow y Frerichs; en su Instituto va a estudiar también una serie de remedios desde un punto de vista experimental: la quina, el arsénico, los anestésicos que ya habían empezado a usarse, los compuestos halogenados y unos cuantos más. Unase a estas figuras otra que también operó en Berlín por la misma época, la de Mitscherlich, y tendremos lo que puede constituir no ya la prehistoria, sino la protohistoria de la Farmacología experimental contemporánea en la Alemania del siglo XIX. Ahora bien; allí, en esa Alemania, es donde esta corriente que, como he dicho antes, había sido iniciada en Francia por Magendie y Claude Bernard como investigadores principales (es curioso como en Francia, salvo la figura de Brown-Séquard, al que no podemos estudiar aquí y tanta importancia tiene en la constitución de otros capítulos de la Farmacoterapia, van a ser escasos los seguidores del gran Claude Bernard), conducirá a la gran creación de la Farmacología Experimental moderna, cuyo papel principal lo van a tener los alemanes y en la que es preciso distinguir una etapa, como antes indicaba, protohistórica (en ella, principalmente, los nombres de Buchheim, Binz y Mitscherlich) y después el que podríamos considerar gran patriarca de la Farmacología mundial a partir de 1872, que fue Oswald Schmiedeberg, también procedente de la fracción más extremo-oriental del mundo germánico, de lo que se llamaba entonces Curlandia; formado por supuesto en Alemania y con una formación química y farmacológica suficientemente amplia, va a ser encargado por el victorioso Estado prusiano y por el naciente Imperio de Bismarck, de llevar el prestigio alemán en el campo científico a un territorio incorporado a la vida alemana, a Alsacia. Schmiedeberg va a ser cofundador, con otros importantes científicos como el clínico Naunyn y el anatomopatólogo von Recklinghausen, de la Universidad alemana de Estrasburgo; por tanto, uno de los defensores del prestigio de la ciencia-alemana en aquel bastión, comprometido desde el punto de vista histórico-político a lo largo de tantos siglos. Pues bien, en Estrasburgo, a partir de 1872 y hasta su muerte en 1921, cuando ya la ciudad había pasado a ser de nuevo fran-

cesa después de la primera Guerra Mundial y ya estaba por supuesto Schmiedeberg jubilado, viene a ser la figura central, el patriarca, el creador del Centro desde el que va a irradiar la investigación farmacológico-experimental, por así decirlo, a todas las partes del mundo, porque del mundo entero van a acudir allí personas a formarse; bastará citar unos cuantos nombres: entre los germánicos, alemanes o suizos, que allí se inician, están figuras como las de Straub, Cloetta, o Mayer, nombres que probablemente les suenan a Vdes., porque figuran como clásicos de determinados capítulos de Farmacología actual —Straub en la farmacología digitalica, Mayer en la de los anestésicos, Cloetta en varios capítulos que ustedes habrán estudiado en la «Farmacología» que manejan, la de su maestro el Prof. Velázquez—, en los que se repiten más de una vez sus nombres y con ellos los de Dale y de Cushny, ambos del ámbito anglosajón, que también van a formarse allí. En la Farmacología del Prof. Velázquez hay una fotografía histórica, conmovedora en cierto modo: se ve en ella a Schmiedeberg, allá por el año 1908, rodeado por lo que constituye el estado mayor de la farmacología del mundo entero, que va a rendirle homenaje. Vamos a prescindir del estudio de sus investigaciones particulares, concretas, que fueron múltiples: por ejemplo, el estudio de la muscarina que es clásico; el de los tóxicos que se presupone que tienen acción cardíaca sobre la musculatura del corazón, y que realizó con Ludwig en el laboratorio fisiológico de éste en Leipzig; el importante trabajo químico acerca de la síntesis del ácido hipúrico con Bunge; dejemos solamente mencionada también su decisiva creación, en colaboración con Naunyn y Klebs, del *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, la revista que ha sido el órgano central de la investigación farmacológica desde finales del XIX hasta bien entrada la tercera década de nuestro siglo, pese a que ya existían entonces otras publicaciones de este tipo. Vamos a preocuparnos tan sólo de la contextura interna de la Farmacología Experimental, tal como Schmiedeberg la concibe, la enseña y, sobre todo, la realiza en su Instituto, por sí mismo y a través de sus colaboradores y discípulos. El programa no puede ser más obvio: se trata de conocer el mecanismo de acción de los fármacos y de los tóxicos que ofrece la materia médica de la época, a través de un procedimiento heredado, pero que él va a desarrollar metódicamente hasta términos que sus predecesores no podían imaginar: tal mecanismo tiene que ser determinado mediante el método experimental. ¿En qué consiste el método experimental? Es evidente que en utilizar animales de laboratorio *sanos* —subrayo esto porque después vamos a ver la importancia que va a tener este término en la crítica que hará a la Farmacología el gran Ehrlich— en su integridad o bien en algunas de sus partes, mantenidas temporalmente en actividad vital merced a los recursos que la técnica brinda, y en la aplicación a este programa y a este marco de los métodos que ha impuesto como canónicos el espíritu científico de la época: los de la física y los de la química. Consisten tales métodos en encontrar los recursos analíticos que permitan aplicar al campo de la fisiología experimental, al de la patología experimental, y, por supuesto, en nuestro caso al campo de la



A través de un procedimiento
químico original la Investigación
ROUSSEL ha logrado

El primer corticoide heterocíclico
no fluorado

DILASTER

Comprimidos 0,4 mg.

**Una nueva era de POTENCIA y SEGURIDAD
en la corticoterapia**

POTENCIA

Dilaster es el corticoide oral más activo:

- 12 veces más que la Prednisona.
- 10 veces más que la Triamcinolona.
- 3 veces más que la Dexametasona.

SEGURIDAD

Dilaster es también el corticoide mejor tolerado:

- Excelente tolerancia gastroduodenal.
- Nula repercusión sobre el psiquismo.
- Sin retención hidrosalina.
- Mínima inhibición suprarrenal.
- Acción diabétogena prácticamente nula.

INDICACIONES

Las propias de la corticoterapia.

COMPOSICION Y PRESENTACION

Cortizol **ROUSSEL** 0,4 mg. por comp.

- Envase de 30 comp. P.V.P. 377,00
- Envase de 10 comp. P.V.P. 140,10

POSOLOGIA

Adultos: Dosis de ataque 2 a 12 comp./día
dosis de mantenimiento 1 a 5 comp./día.

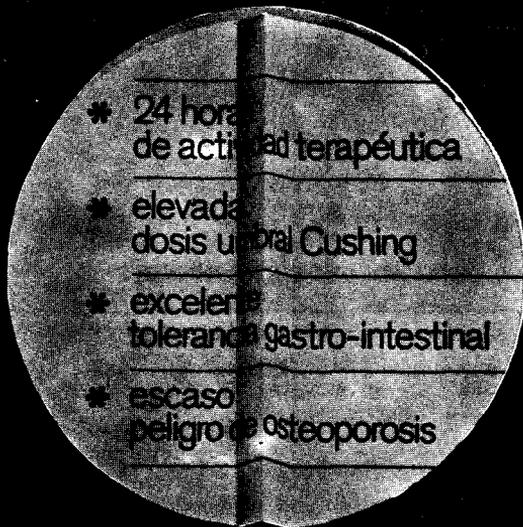
Niños: 0,05 mg./Kg./día como dosis de ataque o bien: hasta los 2 años $\frac{1}{4}$ de la dosis del adulto, de 2 a 6 años, $\frac{1}{2}$ de la dosis del adulto, de 6 a 12 años, $\frac{3}{4}$ de la dosis del adulto.

ROUSSEL



ROUSSEL - AMOR GIL, S. A. Laboratorios

Ultralan tabletas



Schering

farmacología experimental, de una manera idónea, los modos de estudios correspondientes a cada uno de los grandes capítulos que ha deslindado la investigación fisicoquímica tradicional, la surgida en la segunda mitad del siglo XIX: mecánica, termología, electricidad, acústica, los grandes capítulos de la química tradicional con sus propios métodos analíticos, etc., etc. Pues bien; el procedimiento para estudiar los movimientos determinados por la acción de los tóxicos y de los fármacos consistirá en encontrar recursos técnicos que permitan analizarlos visual, racional y mensurativamente. Esto no lo inventa Schmiedeberg, sino uno de sus maestros, Ludwig, creador del quimógrafo, un aparato registrador el cual, mediante unos recursos simplicísimos que Vds. conocen en forma por supuesto ya más perfecta, unos recursos a la postre mecánicos, permite recoger el movimiento de un fragmento orgánico —un trozo de corazón o de intestino mantenido artificialmente en estado de actividad vital mediante su inmersión en una solución de Ringer, por ejemplo— transmitiéndolo por un sistema mecánico que lo graba sobre un papel que, inicialmente, era simplemente papel cubierto de negro de humo que luego se fijaba. Pues bien, el movimiento mecánico determinado por la acción de los fármacos puede ser analizado visualmente, medido y comparado, obteniendo así, por tanto, resultados científicamente válidos. Esto es lo que hace Schmiedeberg, aplicándolo sistemáticamente: y entonces resulta que ser farmacólogo experimental en torno a 1900 va a consistir casi exclusivamente en saber manejar bien un quimógrafo, saber unas cuantas técnicas de fisiología experimental, aislar unos cuantos órganos y añadir determinadas sustancias para ver cómo se comportan; así se inicia, por ejemplo, la farmacología de los compuestos digitálicos, en buena parte creada por Schmiedeberg y desarrollada sobre todo por uno de sus discípulos, Straub, y luego, claro está, por tantos otros hasta nuestro Méndez, que quizá sea actualmente la primera figura de la Farmacología de la terapéutica cardiológica. ¿Cómo se racionalizará fisiológicamente la determinación del calor y la utilización de sus resultados, con un criterio rigurosamente científico? Mediante los dos grandes recursos que ha creado la física de la época: la termometría y la calorimetría; pues bien, termometría y calorimetría van a ser usadas sistemáticamente para el análisis de las acciones farmacológicas: no voy a entrar en detalles ni en investigaciones parciales que, en todo caso hallarán en la riquísima documentación que les ofrece la «Farmacología» que Vds. estudian del Prof. Velázquez, quien ha tenido el acierto de incorporar la perspectiva histórica a su libro, asociándola a datos de una vigencia rigurosamente actual. Por otra parte, otro gran capítulo que entonces comienza, el de la electrofisiología, la utilización de la exploración de los fenómenos eléctricos con fines fisiológicos y farmacológicos. Me refiero al estudio que entonces se inicia en fisiología, por obra principalmente de Pflüger y de Du Bois-Reymond, los creadores del concepto del electrotrono, y a continuación al desarrollo de este concepto mediante el estudio de las curvas de las corrientes de acción, que tanta importancia van a tener después, superando a la del viejo quimógrafo.

He aquí, en algunos ejemplos, lo que consigue la Farmacología experimental de la física. Junto a esto, por supuesto, lo que proporciona, sugiere y enseña la química: pero ello requiere capítulo aparte.

Hemos visto cómo se ha constituido la farmacología experimental, convertida ya en ciencia que permite al médico atento saber por qué cura, al permitirle conocer la acción de los fármacos, siquiera sea de un modo aproximado, cada vez más profundo. Pero queda este otro capítulo del cual va a surgir toda una novedad que supone un salto sobre la vieja farmacología experimental, el que va a dar Ehrlich. Vamos a estudiar sumarisísimamente, desde el punto de vista histórico y de un modo sistemático como Vds. han visto que he hecho hasta ahora, el capítulo de la relación entre la farmacología y la química. Vamos a fijarnos en dos fechas ya lejanas —una pronto va a cumplir cien años, la otra supera ya el siglo: y conviene saber esto para advertir que al fin y al cabo la ciencia no ha empezado esta mañana, que empezó ayer, y a veces anteayer y a veces hace años, hace muchos años—. En 1873 tiene lugar un hecho científico, cuyo protagonista es un hombre modesto llamado Heubel, el cual estudia científicamente, en la línea que habían inaugurado Magendie y Orfila pero con una perfección mayor desde el punto de vista químico, el mecanismo de la intoxicación saturnina. Para ello establece dos series de investigaciones paralelas: por una parte, intoxica experimentalmente animales con plomo y determina cuantitativamente la proporción de este metal en las distintas vísceras, encontrando que es distinta en cada una de ellas; por lo tanto, consigue una primera aproximación respecto del mecanismo de la intoxicación saturnina, puesto que sabe cuáles son los lugares en los que el tóxico se fija con preferencia. En segundo lugar, monta otra investigación paralela a ésta: la comprobación experimental. Mata animales sanos y les extrae distintas vísceras, que corta, en cortes relativamente finos, y sumerge metódicamente cada uno de ellos en soluciones diluidas de una sal de plomo; después las lava y examina cuáles son los órganos cuya textura química, que no sabe entonces cuál es, ha determinado que el plomo se fije allí de preferencia; encuentra así datos que se corresponden unos con otros: está naciendo entonces este gran capítulo de la farmacología actual, el estudio de la distribución de un medicamento, en virtud de razones a la postre químicas, en el interior del organismo. Segunda fecha: 1859. En el caso anterior se opera con el plomo, después de todo un cuerpo simple como se diría entonces —hoy se sabe que los cuerpos simples del siglo pasado ya no son tales sino que están compuestos de partículas, de átomos muy ricos en partículas. Pero cuando se trata de elementos complejos, de moléculas, especialmente las orgánicas, los tóxicos, los fármacos procedentes de compuestos vegetales y orgánicos, ¿qué pasará? Otro dato también inicial, fundamental, de conexión entre la química y la farmacología: el experimento químico-farmacológico de Stahlshmidt en el referido año 1859, consistente en que, mediante tanteos, porque la química de entonces no permite hacer otra cosa, ese autor introduce un grupo metílico en la molécula de estricnina, cuya estructura química, por

REGENERON®

**REGENERA
Y RESTABLECE
LA SALUD**

**cajas 10
ampollas
bebibles
de 10 c.c.**

p.v.p. 203,10 ptas.

ADULTOS:

1 a 2 ampollas al día.

NIÑOS:

1 ampolla alterna S. C. M.



LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S. A.

¡nuevo!



SEDIONBEL contiene todos los factores imprescindibles para el metabolismo neuromuscular.

FORMULA

COCARBOXILASA	100 mg.
PIRIDOXOL -6- FOSFATO	100 mg.
HIDROXOCOBALAMINA	2000 mcg.
VITAMINA B ₁₂	50 mg.
UTP	10 mg.
ATP	10 mg.
ORNITINA	25 mg.
DEXAMETASONA	2 mg.

CAJA CON 6 AMPOLLAS LIOFILIZADAS
Y 6 AMPOLLAS CON 2,5 C. C. DE AGUA
BIDESTILADA APIROGENA.

UNA AMPOLLA DIARIA O ALTERNA
POR VIA INTRAMUSCULAR.

LABORATORIOS FARMABION-APARTADO 19082-MADRID 16



lo demás, no se conoce entonces con precisión, y va a estudiar lo que pasa con el cuerpo que ha resultado, y, cosa notable, aquella sustancia estrícnica tóxica, medicamento también por supuesto, que tiene una acción bien conocida por todos, la intoxicación estrícnica, con un cuadro tetánico perfectamente claro, conocido y tradicional, mediante la metilación se convierte en otra sustancia que pierde la acción tetanizante y adquiere una acción curarizante: he aquí un hecho mínimo, el cual permite advertir que un cambio relativamente minúsculo en la constitución química de un cuerpo produce una alteración y a veces una inversión en sus propiedades toxicológicas y farmacológicas. Se trata de un hecho nuevo, insignificante, no tan importante como la síntesis de la urea por Wöhler, pongo por caso, que es un poco anterior, pero que marca justamente, con el anterior, el arranque de la investigación de Heubel que tanta influencia ejerció, cuando la leyó siendo estudiante, sobre Ehrlich; él nos lo cuenta en su obra: «Nunca olvidaré la impresión fascinante que me produjo la lectura del trabajo de Heubel sobre la intoxicación saturnina». El estudio va a ser proseguido a continuación, en este caso por un inglés, Frazer, y por un alemán, Braun; pocos años después, entre 1868 y 1870, se va a estudiar el problema de la relación química entre esta acción metilante y los grupos amónicos, y entonces se va a establecer la primera relación farmacológico-química, probablemente, de la historia: la conexión entre una determinada manera de inserción de un grupo amónico dentro de las moléculas orgánicas y la acción curarizante, que va a culminar en la investigación, muy poco después —estamos hablando de lo que son gérmenes todavía—, de Böhm en torno al año 1870, el cual va a aislar del curare una sustancia no tóxica y próxima a la curarina, que llamará curina, que no tiene acción curarizante o la posee muy tenue; si en esta última introduce precisamente los radicales amónicos, la convierte en curarina, de acción curarizante perfectamente clara. Estamos ya iniciando un capítulo cuya sola mención tiene que conmover a todo el que tenga un poco de sensibilidad científica e histórica. Estos hombres están edificando nada menos que un capítulo de la farmacología consistente, no ya en el análisis de las acciones farmacológicas mediante los métodos experimentales, sino en el estudio de la distribución del medicamento dentro del organismo y de la relación entre éste fenómeno —esto sí que es fundamental— y la estructura química de la sustancia en cuestión. Por una parte, ello va a dar lugar a la iniciación de ciertos capítulos de la farmacoterapia química sintética; por ejemplo, los trabajos de Baumann con el sulfonal y todo lo que después de ello ha venido en el terreno de los hipnóticos. Pero sobre todo, y a ella voy a consagrar el resto de mi exposición, sobre todo a la obra de Ehrlich. Paul Ehrlich estudia en Berlín, es discípulo de Frerichs, se consagra a la química dentro de la clínica y de la patología experimental, principalmente química; le seduce la naciente química de las sustancias colorantes: «Después de todo, ¿qué soy yo sino un tintorero de la medicina?», se decía allá por los años finales del siglo XIX. Después sería algo más que un tintorero con su descubrimiento

del salvarsán. Seducido por esta situación del pensamiento científico de su país, la Alemania de mil ochocientos setenta y tantos, a la cual pertenecen estos hechos que como gérmenes acabo de apuntar, Ehrlich se va a plantear con radicalidad, con método y perfecto rigor, los problemas que estaban incipientes en los hechos que acabo de mencionar y que no habían sido valorados de manera científica e intelectual en medida suficiente, por sus propios creadores.

El campo al cual va a consagrar Ehrlich su acción es el de la coloración vital. Ustedes la conocen, puesto que sigue vigente todavía: la coloración mediante el azul de metileno. Metódicamente se va a plantear, allá por el año ochenta y tantos, un plan de trabajo. Ustedes saben que la obra de Ehrlich tiene tres grandes capítulos: el tocante a las sustancias tintóreas colorantes en histología, y en general en biología; el concerniente a la inmunidad y el capítulo referido a la quimioterapia sintética. Pues bien, en esta época su atención fundamental está consagrada a la utilización de la química de las sustancias colorantes en biología, fisiología, farmacología y patología experimental; de entonces, por ejemplo, viene la diazo-reacción que lleva su nombre, y entonces se va a plantear la cuestión, en relación con la coloración vital con azul de metileno, en dos términos que él clarísimamente precisará en un momento cenital de su vida: la lección inaugural de la Georg-Speyer-Haus, la institución que la viuda de un rico comerciante de Francfort va a poner en manos de Ehrlich para que allí desarrolle éste su programa de la terapéutica experimental. Entonces se va a plantear este problema, del cual dará cuenta con toda precisión un poco más tarde; el problema del azul de metileno, ordenándolo en dos preguntas. Primera: ¿por qué el azul de metileno colorea los nervios?; es decir, ¿qué hay en la estructura química del azul de metileno, según la cual los nervios son las sustancias o, mejor dicho, los componentes orgánicos sobre los que su acción colorante es más eficaz? Una serie de investigaciones químicas le van a llevar a una respuesta en relación con esto: al descubrimiento del papel esencial que los átomos de azufre poseen en la constitución del colorante azul de metileno. Pero esto no basta; de ahí su segunda pregunta: ¿por qué los nervios se colorean con azul de metileno?; ¿qué hay en ellos en cuya virtud, por obra de su constitución biofísica y bioquímica, se colorean? He aquí otra pregunta, ésta tocante a la constitución química del organismo. Aquí se encuentra el programa vital de Ehrlich, programa vital que no voy a estudiar en su pormenor por lo que toca al problema del azul de metileno, pero que quienes están en relación con él van a formular en una doctrina que por su sencillez, por su elocuencia, bien vale la pena recordar, puesto que el propio Ehrlich la aduce también como doctrina enteramente esclarecedora de lo que él quería hacer: la doctrina de la acción de los anestésicos, que tiene sus clásicos en Meyer y en Overton. Se trata de la aplicación del coeficiente de partición o de reparto; si una sustancia, soluble en otras dos que no se mezclan entre sí, se vierte en el sistema formado por las dos fases no miscibles, se observa que se reparte entre ellas con

arreglo al coeficiente de solubilidad de la sustancia en cuestión en cada una de las otras. Es la ley del coeficiente de reparto o de partición, que aplican Overton y Meyer para mostrar por qué los anestésicos se fijan en el sistema nervioso central, por qué ejercen su acción anestésica. Ello ocurre, dicen, por dos razones: una de orden biofísico, tocante a lo que en sí son, y otra referida a la sustancia que las recibe.

Ehrlich va a plantearse esta cuestión en relación con el azul de metileno; pero se le va a hacer evidente la limitación de su programa. Se está moviendo con directrices nuevas, con puntos de vista enormemente fecundos y sutiles en el campo de la Farmacología experimental: ¿qué pasa en el organismo cuando se introduce por vía experimental una determinada sustancia, ya sea un fármaco o un tóxico (la distinción entre fármaco y tóxico saben ustedes que es muy relativa, a la postre una simple cuestión de dosis)? Nos encontramos a fines del siglo XIX; cuando el estudio de los fenómenos inmunitarios iniciado por Pasteur con el cólera de las gallinas y por Ferrán mediante la inoculación de gérmenes vivos va a culminar después, sobre todo, con la obtención de sueros terapéuticos por Roux, en el laboratorio de Pasteur, y por Behring en Berlín. Ehrlich va a consagrarse también a estos temas y ellos ponen en sus manos un capítulo nuevo. La inmunología demuestra la acción terapéutica mediante la provocación de enfermedades en animales sobre los que actúan, preventiva o curativamente, determinadas sustancias inmunitarias, sean sueros o gérmenes atenuados. Ahora bien, se dice Ehrlich, ¿por qué no voy yo a aplicar esto metódicamente a la terapéutica en general? Ello va a obligar a dar un salto mucho más allá de los límites de la vieja farmacología del gran patriarca Schmiedeberg, y Ehrlich, enfrentándose, admirativamente por supuesto, con el gran Schmiedeberg, dirá que su obra no basta, porque la terapéutica no será verdadera ciencia más que cuando se convierta, no en Farmacología experimental, sino en Terapéutica experimental. Esto es lo nuevo; pero ¿en qué consiste sistemáticamente, metódicamente, la conversión de la Farmacología experimental clásica de Schmiedeberg en Terapéutica experimental? Consiste en tres cosas:

Primero, en la necesidad de proceder en animales en los cuales se haya producido artificialmente una enfermedad más o menos próxima a las humanas; no, por consiguiente, en animales sanos o en fragmentos de animales sanos, como hacía la Farmacología experimental de Schmiedeberg.

Segundo, en no conformarse con el estudio de la acción de los medicamentos y los tóxicos tal como estos son obtenidos por la materia médica: la terapéutica será científica y eficaz cuando en lugar de ser solamente analítica, bien que por modo científico, sea creadora. Es este un paso rigurosamente inédito, la creación de medicamentos nuevos: no lo ha inventado él, por supuesto (basta recordar la obra de Baumann, de Filehne, etc., los creadores de la quimioterapia sintética en la segunda mitad del siglo XIX); pero quien va a aplicar esto de una manera metódica y rigurosa a la construc-

ción de una disciplina científica es Ehrlich, y tanto por la vía inmunitaria como por la quimioterápica. ¿Cuáles serán estos nuevos medicamentos? Los que la inventiva del creador sea capaz de hallar mediante la aplicación metódica de sus saberes químico-farmacológicos. Es decir, que el viejo experimento de Stahlschmidt en relación con la estricnina y su metilación, se va a convertir en programa metódico para introducir modificaciones en cuerpos conocidos, y estudiar su acción desde un punto de vista experimental en animales.

Tercero, sin lo cual no habría terapéutica humana, en el paso metódico, cauteloso, prudente, de estos resultados a la clínica, lo cual dará lugar a problemas que el propio Ehrlich tampoco sospechaba entonces: la acción de placebo de los medicamentos, que comporta hoy un método rigurosamente indispensable para determinar la verdadera acción objetiva de los medicamentos, la que está por debajo de acciones, a la postre sugestivas, que comporta siempre el uso de un medicamento cuando el enfermo y el médico creen en él.

He aquí la creación de la terapéutica experimental. Fruto de ella en la vida de Ehrlich, es todo lo que él hizo en relación con la inmunoterapia y la creación de una doctrina que, con modificaciones sustanciales, ha servido de esqueleto a la investigación inmunológica de varios decenios: la doctrina de las cadenas laterales y, en segundo lugar, la creación, la recreación, la culminación mejor dicho, verdaderamente espectacular, de la quimioterapia sintética mediante la elaboración sistemática de los cuerpos atoxílicos hasta obtener de ellos el salvarsán y, poco después, el neosalvarsán. Hoy todo esto pertenece ya a la historia, pero por fortuna, a la historia en el sentido de que si bien ya no tiene vigencia, representa un hito central en la historia de la medicina de todos los tiempos. Desde entonces acá, ¡cuánto se ha hecho por todos estos caminos! El médico bien puede estar orgulloso de lo que en este terreno ha conseguido; ahora bien, a la hora de usar un medicamento obtenido por síntesis, por hemisíntesis, o por cualquier procedimiento creador de los que hoy tanto se usan, conviene que si no es un puro logrero de la medicina, si es un médico consciente de lo que hace y de su deber respecto de la persona que inició aquello que está haciendo, sepa cómo dos colosos de la investigación científica de fin del siglo XIX y comienzos del XX, Schmiedeberg y Ehrlich, hicieron posible en lo esencial que la terapéutica farmacológica de hoy sea todo lo que ella es y que ustedes, estoy seguro, aprenden por las explicaciones del gran maestro don Benigno Lorenzo Velázquez, al cual doy de nuevo las gracias por esta acogida que me ha dispensado.

PROF. P. LAIN ENTRALGO
Ministro Ibáñez Martín, 6
MADRID (15)