

## El progreso de las ciencias médicas en el último milenio

Dr. J. M. Avilán Rovira

Individuo de Número

### Cuadro 1

Con motivo de la transición milenaria, se han publicado algunas listas de los logros más importantes de las ciencias médicas, entre ellas la de los diez considerados de mayor relevancia en salud pública (1), la de “los diez más grandes descubrimientos en medicina”(2) o la de los once avances que cambiaron la faz de la clínica médica (3).

Por supuesto, como reconocen los autores de la última lista antes mencionada, algunos de los progresos alcanzados desbordan los campos médicos que se propusieron delimitar, como ocurre por ejemplo, con la inmunidad, la genética, la bioquímica o la epidemiología.

Cuando se analizan los logros, descubrimientos o avances en las tres listas, que presentamos en el Cuadro 1, casi todos se repiten o derivan de un determinado progreso que figura en una de ellas. Así por ejemplo, las “inmunizaciones”, primer logro en la lista del Centro de Control de Enfermedades, se corresponde con “Edward Jenner y la vacunación” en la lista de la publicación de la Asociación Médica Americana y el “conocimiento del sistema inmune”, de la lista de la revista médica de Nueva Inglaterra.

La “disminución de las muertes cardio y cerebrovasculares” de la primera lista deriva de los estudios de la relación entre colesterol y enfermedad cardioesclerótica, atribuidos a Nikolai Anichkov, en la lista de descubrimientos y pasa a ser también uno de los resultados de la investigación epidemiológica de Framingham, ejemplo de la “aplicación de la estadística en medicina”, de la última de las listas. Los lectores pueden encontrar otros ejemplos comparando las listas.

Logros en salud pública, descubrimientos en medicina y avances en clínica médica en el milenio que termina, según tres fuentes

#### Salud Pública (1)

1. Inmunizaciones
2. Más seguridad automotor
3. Control de enfermedades infecciosas
4. Ambiente laboral más seguro
5. Menos muertes cardio y cerebrovasculares
6. Alimentación más saludable y segura
7. Atención materno-infantil
8. Planificación familiar
9. Potabilización y fluoración del agua
10. Disminución del hábito tabáquico

#### Medicina (2)

1. Anatomía humana: Andreas Vesalius
2. Circulación de la sangre: William Harvey
3. El microscopio: Anton Leeuwenhoek
4. Anestesia: Crawford Long
5. La vacunación: Edward Jenner
6. Radiología: Wilhelm Roentgen
7. Cultivo de tejidos: Ross Harrison
8. Colesterol y arteriosclerosis: Nikolai Anichkov
9. Antibióticos: Alexander Flemming
10. ADN: Maurice Wilkins

#### Clínica Médica (3)

1. Anatomía y fisiología
2. Célula y subestructuras
3. Bioquímica de la vida
4. Estadística en medicina
5. Anestesia
6. Microbios y enfermedad
7. Herencia y genética
8. Sistema inmunitario
9. Imaginología corporal
10. Agentes antimicrobianos
11. Farmacología molecular

Como en general, la mayoría de los adelantos impulsados durante el milenio que termina, enumerados en las tres listas, figuran en la tercera, nos basaremos en ella para su descripción. En esta lista se seleccionaron arbitrariamente once avances, no diez, y se reconoció que se han podido seleccionar más. Los autores advierten que la ética médica se ha vuelto cada vez más importante en el control del desarrollo de la investigación en las ciencias médicas, pero decidieron no incluir los avances en este tópico.

A continuación se resumen y comentan las observaciones de los autores, en las áreas de progreso seleccionadas, respetando el orden seguido por ellos.

### **Anatomía y fisiología.**

En los avances más importantes en anatomía y fisiología humanas, destacan los trabajos de Andres Vesalius y Wiliam Harvey, fundamentales no sólo para el progreso futuro en estas ramas, sino también de la clínica médica y la cirugía.

La circulación menor de la sangre ya había sido descrita por Colombo, sucesor de Vesalio y por Miguel Servet. Harvey verificó este hallazgo y completó el círculo. El método de Harvey fue el experimental, sencillo y primitivo, pero eficaz. La anatomía adquirió el carácter de "animata". Se convirtió en fisiología (4) .

Se señalan como hitos dignos de mencionarse la medición de la presión arterial por Hales y mucho después, la cateterización cardíaca por Forssmann, Cournand y Richards y la cirugía a corazón abierto, a cuyo progreso contribuyeron Gross, Cutler, Hufnagel y Blalock, entre otros.

### **Célula y subestructuras.**

Con la invención del microscopio por Leeuwenhoek fue posible la descripción de las células vegetales por Hooke y más tarde las de los animales por Schleiden y Schwann. La biología celular avanzó a grandes pasos con los trabajos de Virchow, Aschoff y Rokitansky.

El desarrollo posterior del primitivo electroscopio de Ruska y otros medios de observación más elaborados, en conjunción con técnicas histo e inmunocitoquímicas, permitieron la identificación de la composición química de las células y sus organelos.

Harrison Ross, destacado biólogo americano, en la primera década del siglo XX, inventó los cultivos

de tejidos, lo que permitió la observación de las células vivientes (5).

### **Bioquímica de la vida.**

Los descubrimientos de Lavoisier, Berzelius y Pasteur jugaron un papel muy importante en el desarrollo de la bioquímica moderna. La utilización de la llamada "ley de Avogadro", como base para el cálculo de los pesos atómicos y la determinación de la estructura molecular, permitió dilucidar las reacciones enzimáticas responsables de la oxidación de los alimentos que generan la energía para la actividad celular.

El desarrollo de la físico-química cuantitativa, de la expresión matemática de las reacciones enzimáticas, de nuevas técnicas químicas de análisis y de la espectrometría, perfeccionó el conocimiento del metabolismo celular, así como de las hormonas, neurotransmisores, citoquinas y moléculas paracrinas que lo inhiben o estimulan.

Junto al progreso del conocimiento de la química orgánica celular, es también importante el dominio de la composición inorgánica de los fluidos corporales (distribución del agua, sodio, potasio, equilibrio ácido-base, etc.) para una práctica médica cada vez más eficaz.

### **Estadística en medicina.**

Entre sus múltiples aplicaciones, los métodos estadísticos se utilizan en la descripción y comparación de la magnitud de los problemas de salud y en la evaluación de los resultados de ensayos clínicos o quirúrgicos controlados, respetando la aleatorización y calculando el número requerido de pacientes. Hoy día son indispensables para la toma de decisiones en la adopción de medidas preventivas o terapéuticas, selección de pruebas diagnósticas y la identificación de factores pronósticos o de riesgo.

Esta es la etapa actual de un largo proceso, cuyos principales hitos han sido:

- la adopción de la numeración hindú y arábiga, en la edad media, a lo que contribuyó en forma decidida Leonardo de Pisa (Fibonacci), superándose las limitaciones de los números griegos y romanos;
- la interpretación de las estadísticas demográficas y su utilización en el cálculo de la esperanza de vida, por Graunt en el siglo diecisiete;

- el avance del cálculo de probabilidades con los aportes de Fermat, Pascal, De Moivre, Bernouilli, Laplace, Gauss y Quetelet en el siglo dieciocho;
- la observación por Snow (Londres, 1854), de tasas diferenciales de mortalidad por cólera, entre áreas contiguas, de las cuales unas consumían y otras no, agua contaminada de la bomba de “*Broad street*”, apoyó la transmisión hídrica de la enfermedad y cuestionó la teoría miasmática prevalente (6), hecho considerado como el origen de la epidemiología.

Las contribuciones de Fisher, Neyman, Doll y Cox en el último siglo, han ampliado cada día más el análisis cuantitativo de las investigaciones médicas. El avance de la computación ha sido decisivo.

#### **Anestesia.**

En la antigüedad los analgésicos y anestésicos conocidos (opio, cannabis, mandrágora) no ayudaban mucho a los cirujanos. El descubrimiento del óxido nitroso (gas hilarante), por Davy en 1799 (Clifton, Inglaterra), permitió su uso como anestésico a Wells (Connecticut, EE.UU), en pacientes dentales, en 1844.

Crawford Long, cirujano americano (Georgia), en 1842 usó el eter por primera vez, para extirpar un tumor, pero no publicó sus resultados sino hasta 1849 (7). Es por eso que existe controversia con la primicia en el uso de este gas, atribuida generalmente a Morton (Massachusetts), en 1846. Simpson, obstetra de Edinburg, demostró las ventajas del cloroformo, al año siguiente.

A partir de entonces, la anestesia general ha avanzado mucho con anestésicos más seguros, con su preciso registro continuo durante el curso de la intervención y el uso rutinario de relajantes musculares, introducidos por Griffith (Montreal), en 1942.

#### **Microbios y enfermedad.**

Para mediados del siglo pasado predominó la teoría miasmática, hasta que los trabajos de Pasteur y Koch apoyaron la teoría contagionista, concebida con anterioridad a la era microbiana, sin recurrir al microscopio, por investigadores pioneros como Bretonneau (difteria), Panum (sarampión), Snow (cólera) y Budd (tifoidea) (8).

La posibilidad de la infección por organismos vivos, se inició en realidad en el siglo diecisiete, con el descubrimiento del ácaro de la sarna por Hauptmann (1657), Etmüller (1682) y Bonomo (1687), seguido de la descripción de la *Trichomona vaginalis*, por Donné, en secreciones genitales (1837), la asociación del *Microsporum audouini* con la tiña de la barba, por Gruby (1843) y la demostración de la transmisión del antrax, por inoculación de sangre de un animal enfermo a otro sano, aunado a la observación microscópica de la bacteria, por Rayer y Davaine (1850) (8).

En 1854, Beauperthuy describió por primera vez, “vibriones” en deyecciones de coléricos, durante la epidemia de Cumaná (9).

Estos descubrimientos precedieron los métodos de Koch para cultivar, aislar y teñir bacterias, todo lo cual facilitó la identificación de los gérmenes asociados a las enfermedades infecciosas más importantes, después de 1880.

La prédica de la antisepsia para prevenir la fiebre puerperal y disminuir la mortalidad materna por Semmelweis (1846) (10) fue precursora de los principios preconizados por Lister con mucho más éxito, unos 25 años más tarde, mejorando notablemente los resultados de las intervenciones quirúrgicas.

#### **Herencia y genética.**

La explicación de la evolución de los caracteres genéticos, avanzó a mediados del siglo diecinueve, con la teoría de la selección natural expuesta por Darwin y Wallace (1858). La transmisión de estos caracteres fue descrita por primera vez por Mendel (1865), pero su trabajo permaneció desconocido hasta 1900, cuando fue redescubierto por cuatro estudiosos de la herencia, que trabajaron en forma independiente: de Vries, Correns, Tschermack y Bateson, cuyas experiencias verificaron las investigaciones del monje agustino (7).

Son logros importantes de mencionar: el descubrimiento de los cromosomas (Walther Flemming, 1875); el inicio de la genética médica con el estudio de los errores del metabolismo (Garrod, 1902); y el establecimiento de la correspondencia entre enzimas y genes específicos, cuya inactivación conduce a su mutación (Beadle, Tatum y Ephrussi, 1940).

Entre 1946 y 1970, los trabajos de Chargaff, Franklin, Watson, Crick, Wilkins, Monod, Jacob,

Sanger y Gilbert, culminaron con la dilucidación de la estructura doble helicoidal del ADN, el proceso de la transcripción mediante el ARN mensajero y su asociación a los ribosomas para combinar cadenas de aminoácidos en proteínas. Estos progresos abrieron el camino de la ingeniería genética a Baltimore y Tenin, con su descubrimiento de la transcriptasa reversa, que permite la conversión del ARN en ADN y su aplicación en tratamientos, como el de la infección por HIV, la producción de insulina genética adaptada, la utilización del llamado “factor angiogénico” en la mejoría del flujo sanguíneo en el tejido cardíaco y la elaboración de vacunas (véase más adelante).

La secuencia completa del genoma humano se elucidó este año.

### **Sistema inmunitario.**

Los resultados de la variolización –y muy posiblemente de la vacunación– para protegerse de la viruela, eran conocidos empíricamente en la India y la China, hace más de mil años. Francis Home, en 1758, tuvo éxito con la “morbilización” para prevenir el sarampión (8). La experiencia de Jenner (1798) verificó el saber popular entre los ordeñadores, pero hasta entonces se conocía poco acerca de la inmunidad.

Con los trabajos de Pasteur, von Behring y Shibasaburo (1880), quienes descubrieron los anticuerpos y de Metchnikoff, quien describió la fagocitosis por vez primera (1890), se inició el conocimiento de la inmunidad sérica y celular. Sin embargo, no es sino hasta 1950, con el mayor énfasis en las células inmunes y la emergencia de la biología molecular, cuando se propulsa la comprensión de la respuesta inmune.

Hasta hace poco, las proteínas y los polisacáridos han sido los vehículos de las vacunas, de las cuales se dispone en la actualidad de unas veinte. Con la producción de la vacuna contra la hepatitis B, se inicia la era de la inmunización basada en la secuencia conocida del ADN de los antígenos microbianos o virales.

La inmunoterapia utilizada para aumentar la eficacia del sistema inmune en enfermedades infecciosas y parasitarias, se comienza a aplicar en enfermedades crónicas, como el cáncer (interferón, interleuquinas, anticuerpos monoclonales, etc.) (11).

### **Imaginología corporal.**

El estudio de la imagen corporal interna se inició en 1895, con el descubrimiento de los rayos X por Roentgen. Días después de llegar esta noticia a los Estados Unidos, se utilizaron para localizar una bala en la pierna de un paciente.

A partir de allí, estos rayos y otros, como los emitidos por los trazadores radionucleicos y el ultrasonido, han permitido la exploración de los órganos internos y comprender mejor su fisiopatología, confirmar diagnósticos y aplicar tratamientos con mayor racionalidad. A ello ha contribuido el desarrollo de los medios de contraste.

La angiografía logró la visualización y estudio del corazón y los vasos sanguíneos, y amplió el conocimiento de sus patologías. Más adelante, la tomografía computada y la resonancia magnética facilitaron alcanzar estructuras cada vez más pequeñas. Con el desarrollo de la tomografía axial computarizada (Hounsfield y Cormack, 1979) se dispone de mejores imágenes.

En la etapa actual los métodos de captación de imágenes se utilizan en la guía directa de la cirugía invasiva mínima y en la terapia del cáncer.

### **Agentes antimicrobianos.**

De los tratamientos a base de plantas –como la corteza de quina, la hojas de belladona y de la digital, el zumo de cápsulas de la adormidera u opio– en el último siglo se avanzó a la quimioterapia: la célebre “bala mágica” de Ehrlich, que ataca las bacterias y respeta las células. Después del descubrimiento del colorante “rojo Tripán”, que destruía los tripanosomas (10), en 1910 se sintetizó el salvarsan (su compuesto químico N° 606), potente germicida utilizado contra la sífilis.

Siguiendo esta línea, Domagk, encontró en 1935, que el colorante “rojo Prontosil” curaba las infecciones estreptocócicas en animales infectados. Colebrook lo utilizó con éxito en humanos al año siguiente. Poco después, en el Instituto Pasteur de París, se descubrió que no era el tinte, sino la sulfonamida la que inhibía los microbios (12). Se dispuso entonces de un medicamento más eficaz para el tratamiento de la erisipela, la fiebre puerperal, la neumonía, la blenorragia y las meningitis bacterianas.

La inhibición bacteriana debida a hongos y otras bacterias era conocida desde fines del siglo diecinueve y Villemin la denominó “antibiosis” en

1899. En efecto, entre 1870 y 1880, Burdon-Sanderson, Pasteur y Joubert y el mismo Lister, habían descrito el fenómeno en cultivos. Tiberio (Nápoles, 1895) y Duchesne (Francia, 1897), verificaron la acción protectora del *Penicillium*, en animales inyectados con gérmenes virulentos (12).

En su célebre artículo, publicado en la revista británica de patología experimental, el 10 de junio de 1929, Flemming reportó su experiencia hasta entonces realizada con el “jugo del hongo” *Penicillium* –al cual denominó “penicilina”– señalando la posibilidad de empleo en el tratamiento de las infecciones bacterianas y su utilidad en la inhibición del crecimiento de los microbios que invaden los cultivos (12).

Sin embargo, no fue sino hasta 10 años más tarde, que el “grupo de Oxford”, constituido por Florey, Chain y Heatley, entre otros, quienes purificaron la penicilina y la produjeron en cantidades suficientes para la experimentación, primero en ratones y luego en humanos (12), que se avanzó en la era de los antibióticos.

Con la utilización de los microorganismos del suelo como fuente de antibióticos, iniciada por Dubos y continuada por Waksman, se descubrieron la estreptomycin, las tetraciclinas, el cloramfenicol, la eritromicina y las cefalosporinas, entre otros, ampliándose el tratamiento de infecciones, entre ellas las resistentes a otros antibióticos. En la última década entraron en uso las drogas antivirales.

### Farmacoterapia molecular.

El avance de la química orgánica identificó los componentes específicos que confieren la efectividad terapéutica a los productos naturales. De igual manera, el reconocimiento de que estos principios activos producen sus efectos al unirse a macromoléculas específicas o receptores, posibilitó la búsqueda de terapias más seguras y eficaces.

De la quimioterapia de Ehrlich para las enfermedades infecciosas, se ha avanzado a partir de 1950 en la quimioterapia del cáncer, iniciada con la mostaza nitrogenada (Gilman y Philips) contra los linfomas, el metotrexato en la leucemia (Farber) y el cisplatinum contra los epitelomas (Rosenberg).

El progreso en el conocimiento de los receptores ha permitido el desarrollo de los betabloqueadores para prevenir la angina cardíaca, de antihistamínicos que reducen la secreción gástrica y de la levodopa para el mal de Parkinson.

Otras de las contribuciones de la moderna farmacoterapia a señalar, son los antidepresivos, que han beneficiado a los pacientes psiquiátricos y los anticonceptivos, que han facilitado la planificación familiar.

### REFERENCIAS

1. Healthier mothers and babies-1900-1999. (CDC) MMWR 1999; 48:849-851. Reproducido en JAMA 1999; 282: 1807-1810.
2. Friedman M, Friedland GW. Medicine's ten greatest discoveries. New Haven, Conn: YaleUniversity Press; 1998.
3. Looking back on the millenium in medicine (Editorial). N Eng J Med 2000; 342 (1): 42-49.
4. Sigerist H. Historia y sociología de la medicina. Bogotá: Ed Guadalupe Ltda; 1974.
5. The encyclopedia americana. Vol III. Nueva York: Americana Corp. ;1959.p.724
6. Mazzafero V, Saubert L. Epidemiología. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1976.
7. The book of popular science. Vol VII y VIII. Nueva York: The Grolier Society Inc.; 1959.
8. Rosen G. A history of public health. Nueva York: MD Publications Inc.; 1958.
9. Sanabria A, Beauperthuy de Benedetti R. Beauperthuy. Ensayo biográfico. Caracas: Tipografía Vargas; 1969.
10. Asimov I. Momentos estelares de la ciencia. Madrid: Ed Alianza; 1984.
11. Hernández DE. Inmunoterapia en cáncer. En: Inmunología 1997. Dr. Rafael Vargas-Arenas, editor. Caracas: Litopar CA de Artes Gráficas; 1997.p. 95-100
12. Macfarlane G. Fleming . Barcelona: Salvat Editores, SA; 1985.