

Instituto de España  
Real Academia Nacional de Farmacia

LECTURAS SINGULARES

6



Breve historia  
de la experimentación animal

por el  
Excmo. Sr. D. Alberto Giráldez Dávila

Madrid 2008

ISBN: 978-84-934430-8-5  
Depósito legal: M. 38.013-2008  
Impreso en Realigraf, S. A.  
Pedro Tezano, 26  
28039 Madrid

*Con el alma plétórica de alegría, dedico este trabajo  
a mi familia biológica, fundamento y base de mi existencia*

*pero además, lo dedico a la gran familia de los experimentadores biológicos a la que  
he pertenecido toda mi vida,*

*y especialmente a los que han trabajado conmigo*



## ÍNDICE

Prólogo.....	9
Breve historia de la experimentación animal.....	11
Prolegómenos.....	11
La cultura occidental.....	13
Investigación biológica.....	14
Desarrollo histórico .....	17
Orígenes .....	17
Periodo Prehistórico .....	18
Primeras observaciones .....	19
Periodo Pre-Clásico .....	21
India .....	21
Mesopotamia.....	22
El Mediterráneo.....	23
China.....	25
América.....	26
Periodo Clásico.....	28
Grecia antigua .....	28
Roma imperial .....	32
Edad Media.....	35
Cultura islámica.....	36
Cultura occidental.....	39
Renacimiento .....	47
Las láminas anatómicas .....	50
La edad de oro de los anatomistas.....	52
Sistema cardiovascular .....	57
Las transfusiones e inyecciones intravenosas .....	59
Embriología .....	60
Sistema linfático .....	61
El cerebro .....	63

Zoólogos y botánicos.....	66
Filósofos.....	68
Los físicos.....	71
El microscopio.....	72
La iatroquímica.....	76
Los grabados.....	78
En España.....	80
La Ilustración.....	83
Los fisiólogos.....	84
Enciclopédicos.....	85
A vueltas con la diabetes.....	87
Otras disciplinas.....	88
Biopotenciales.....	89
Vacunas.....	92
Siglo XIX.....	95
Farmacología experimental.....	95
Continuación de los botánicos y zoólogos.....	100
Desarrollo de la administración endovenosa.....	102
Toxicología experimental.....	103
Anatomía comparada.....	105
Insulina.....	106
Reflejos condicionados.....	108
Nace la genética.....	110
Microbiología.....	111
De la microbiología a la inmunología.....	115
El nacimiento de la industria farmacéutica.....	119
Neurociencias.....	122
Aparece Norteamérica.....	126
Hemodiálisis.....	129
Latinoamérica.....	130
Siglo XX.....	133
Una singular metodología: Técnicas <i>in vitro</i> .....	134
Técnicas experimentales que llevan el nombre de su autor.....	137
Desarrollo de la genética.....	142
Electromagnetismo.....	143
La «Edad de Oro» de la fisiología británica.....	147
En Alemania.....	153
Neurotransmisores.....	155
Varios.....	157

Descubrimientos definitivo de la insulina.....	158
La «Molécula de la Vida» .....	160
Metabolismo celular.....	160
Niveles celular y molecular.....	162
Astronáutica .....	169
Endorfinas y encefalinas.....	171
Antihistamínicos y curarizantes.....	172
Segundos mensajeros .....	173
Las prostaglandinas.....	175
La bradiquinina.....	176
Penicilina: antibióticos .....	178
Receptores / agonistas y antagonistas / medicamentos.....	182
Clonación.....	185
En España.....	186
Instituciones y sociedades.....	191
Los animales de experimentación .....	195
Vertebrados .....	197
Anfibios.....	197
Peces .....	198
Reptiles .....	199
Mamíferos.....	200
Los roedores .....	200
Ratón.....	200
Rata.....	202
Cobayo.....	204
Hámster.....	205
Gerbillo.....	206
Octodón.....	206
No roedores .....	207
Conejo.....	207
Hurón.....	207
Gato.....	208
Perro.....	208
Cerdo.....	210
Los rumiantes.....	211
Caballo.....	212
Primates no humanos.....	213
Animales exóticos .....	214

Aves.....	215
Invertebrados.....	216
¿Pero qué debemos en justicia a estos animales de experimentación?.....	221
Aparatos e instrumental .....	227
Quimógrafo.....	228
Polígrafo.....	229
Colorímetros .....	229
Espectrofotómetro.....	230
Respirómetro.....	231
Microtomo .....	231
El «baño de órganos» .....	234
Varios .....	235
Reflexiones sobre la experimentación animal.....	237
Evolución del pensamiento.....	237
Consideraciones sobre la ética.....	241
Ventajas .....	248
Inconvenientes .....	249
Legislación.....	250
Epílogo.....	253
Opinión personal .....	254
In memoriam .....	257
Una mártir anti-viviseccionista .....	257
Bibliografía .....	259
Índice de autores .....	263



## PRÓLOGO

Todos los investigadores, más pronto o más tarde, concluimos con Sócrates la inmensidad de nuestra ignorancia y la magnitud inabarcable del conocimiento. La investigación científica, por cada respuesta proporcionada sugiere cien o más preguntas y el investigador percibe, a veces de manera inexorable, que la obra es larga y la vida corta. La escuela de Chartres sabía ya, desde la Baja Edad Media, que somos enanos pero cabalgamos a hombros de gigantes.

La ciencia es una tarea inabarcable e inmensa y todos —hasta los más grandes genios— no son sino enanos, pero al auparse a los hombros de la tradición cultural y científica preexistente, ven más lejos, observan lo impensable por sus antecesores y se hacen más perspicaces.

Por eso la cultura —de la cual forma parte inseparable la ciencia— o se enseña mediante imposiciones dogmáticas o se trata de comprender a partir de su devenir histórico. Todo en la vida de los seres humanos —tan fugaz— es cronología. Sus obras también y, dentro de ellas, la investigación científica.

De ahí la importancia de la Historia de la Ciencia: ayuda a incrementar la libertad, la dignidad intelectual y da más opciones a la investigación creativa. Muchos investigadores y algunos de los mejores, en un momento dado viran su mirada hacia la Historia. En realidad los más sabios, aunque no hayan tenido tiempo de practicar la reflexión histórica, siempre han acudido a ella en cuanto han dispuesto de la suficiente madurez.

En el caso de este libro no se pretende, como declara el autor, hacer un tratado histórico con todo el despliegue metodológico imprescindible en estas situaciones, sino un ensayo en donde la historia ocupa un papel medular.

Su autor, el doctor Alberto Giráldez Dávila, es Doctor en Farmacia, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y actualmente es Profesor Emérito de la Universidad S. Pablo-CEU (Madrid). Pertenece a numerosas Sociedades Científicas, en las que ha ostentado, entre otros, los cargos de: Presidente de la Sociedad Española de Ciencias de Animales de Laboratorio; Vicepresidente y Socio Fundador de la Sociedad Española de Farmacología,...

A lo largo de más de treinta años ha dirigido los Departamentos de Farmacología, de diversos Centros de Investigación en la Industria Farmacéutica española, tanto en Barcelona como en Madrid, es por tanto un veterano experimentador.

El Dr. Alberto Giráldez ha escrito este ensayo en donde la historia ocupa un papel medular, a lo que se añade su propia experiencia personal; el autor de este texto nos propone un sistema de coordenadas para poder comprender y validar lo que es el trabajo cotidiano del experimentador a lo largo de su vida. Hace una breve historia de la Biología desde los orígenes hasta nuestros días, planteada en numerosos y casi exhaustivos planos, para ofrecernos, en el último tercio del libro, una originalísima reflexión sobre los sistemas empleados en la experimentación animal, incluidos los antiguos utensilios utilizados; asimismo, recorre la historia de los animales de laboratorio y las exigencias éticas y legislativas impuestas en la actualidad cuando después de Darwin, Mendel y el genoma, reconocemos en los animales a nuestros parientes, en ocasiones muy similares a nosotros mismos.

A los ojos de quien esto escribe, el cuidadoso trabajo del Doctor Giráldez es muy pertinente en un Académico. Servirá de erudita diversión y guía a quien no haya tenido la oportunidad de realizar por sí mismo este sucinto paseo por el desarrollo de la Biología a lo largo del tiempo y, finalmente estimula a reflexionar, situando la actividad de los experimentadores en el lugar adecuado del cosmos intelectual, emplazado por la cronología (la historia), la técnica y la ética.

JAVIER PUERTO  
*Catedrático de Historia de la Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid*

# **BREVE HISTORIA DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL**

## **Prolegómenos**

Debo pedir perdón al sufrido lector por mi atrevimiento al tocar un tema como el que pretendo desarrollar sobre la «Historia de la Experimentación Animal», sin ser un historiador; he escogido este tema por el hecho de haber practicado la experimentación durante toda mi vida profesional, lo que me ha llevado a interesarme en cómo se inició y se fue configurando a lo largo de los tiempos hasta llegar a la actualidad de dicha actividad, en la que se han basado multitud de hallazgos y descubrimientos que han permitido a la Humanidad el avanzar en el conocimiento de la estructura y conformación de los órganos que componen el soma de los seres vivos, sus formas de actuar y la corrección de las mismas en el caso de disfunciones y patologías.

De los datos anatómicos se han ido comprendiendo las funciones que desempeñan cada uno de los elementos del organismo, permitiendo agrupar a todos los que intervienen en una determinada actividad en los denominados sistemas, cuyo armónico conjunto constituye el individuo. Lo que dio lugar a la rama de la Ciencia que ha venido a denominarse como la Fisiología.

Al adentrarse en el conocimiento de la vida, la investigación profundiza cada vez más intentando desentrañar cuáles son los mecanismos que dan lugar a tales comportamientos, pero no bastando con eso, tiene que llegar a la intimidad de las microestructuras para entender las bases moleculares del origen de las respuestas.

Todo ello constituye el ir desvelando lo que desde la más remota antigüedad ha preocupado a los humanos, que no es ni más ni menos que lo que en la arcaica cultura griega clásica se expresó con la palabra *βίος*, esto es, la vida: ese gran misterio cuya existencia misma es incomprensible.

El estudio de la Biología, como ciencia básica, ha precisado obviamente la contemplación de los seres vivos, tanto en sus formas y estructuras externas, como en los constituyentes de su interior, con sus acciones, finalidades y consecuencias, como queda dicho. Pero además, desde también muy antiguo, esos conocimientos se orientaron para aplicarlos a beneficiar a los individuos humanos, especialmente en los momentos en los que hayan perdido su normal funcionamiento, con el consiguiente sufrimiento, es decir, en los casos de traumatismos o enfermedades. Esta rama de la biología aplicada a la salud humana, de gran importancia para la especie, viene a constituir la Biomedicina.

Pues bien, tanto la ciencia básica de la vida, como la utilización de los conceptos y deducciones que de ella se aplican a la mejora del bienestar humano, han precisado la observación y estudio de los entes vivientes, principalmente de los animales superiores, dando origen a la práctica de la Experimentación Animal.

Sin duda el investigador de la vida, además de aportar importantes y necesarios conocimientos, al acercarse a un misterio tan apasionante y constitutivo de su propio ser, experimenta una curiosidad acuciante, que conlleva un singular gozo gratificador cada vez que logra dar un paso adelante en ese camino conmovedor; por otra parte, la profesión de bioinvestigador constituye una peculiar forma de servicio a la Humanidad.

Con ello quiero significar que al haber tenido personalmente tal profesión y haber podido a lo largo de ella percibir la maravilla de la construcción y funcionamiento de la vida, he experimentado un verdadero enamoramiento hacia las ciencias de la vida y, más concretamente, a los métodos utilizados en su estudio, que no son otros que la experimentación animal.

No creo que ahora pueda extrañar al lector, que aún no siendo historiador, pero sí apasionado de la experimentación, me esté atreviendo a recopilar cómo se ha venido practicando, con qué consecuencias y en qué modos, a lo largo de la historia humana.

## La cultura occidental

En realidad, el título de este apartado es discutible, pues al circunscribirnos a una cultura tan eurocéntrica, ha resultado prácticamente imposible poder hallar citas de lo que ha sucedido en cualquier otra tradición o cultura distinta de la que se conoce con la denominación —nada correcta— de cultura occidental; y hago hincapié en lo inopinado de tal denominación, pues presupone, como figura en tantísimos mapamundis, que Europa se halla en el centro, dividiendo la totalidad del mundo en oriente y occidente.

Pues bien, resulta empresa ímproba el conocer el desarrollo histórico del devenir de la experimentación animal en periodos y culturas tales como la que tuvo lugar, con esplendor inusitado, en el Egipto de los milenios que van, aproximadamente, del 3.060 al 1.069 a.C.; menos aún, de lo que pueda haber tenido lugar entre las culturas americanas precolombinas; siendo todavía más grave la ignorancia en la que se nos ha formado, respecto a todo el llamado Oriente, con culturas tan seculares como la mesoasiática, la elaborada en la India y su zona de influencia, o en la inmensa China de la que, por cierto, hemos heredado tan importantes descubrimientos como la brújula, la pólvora, el papel, y hasta la *pasta asciuta* (tan popular en Italia y ya en todo el mundo) e incluso, cosas tan baladíes como la fórmula de hacer los helados, por citar unos pocos ejemplos; ignorancia, que por supuesto, incluye también la poderosa cultura del Japón y aledaños. Y no digamos ya, de los pueblos africanos.

Permítaseme aducir aquí un ejemplo personal de la ignorancia que poseemos los europeos de la historia de esas tierras que abarcan, por lo menos tres cuartas partes de los continentes de este planeta que compartimos los humanos.

El ejemplo es este: hace años, tuve la oportunidad de acompañar a un joven japonés y mostrarle las riquezas históricas de mi Barcelona natal. Pues bien, al ir a penetrar en el Castillo de Montjuich, en lo alto de la colina del mismo nombre que domina el puerto barcelonés, el joven al ver —sobre el quicio de la puerta principal— un escudo que reposa sobre la figura de un águila bicéfala, comentó: «Ah, esta construcción es de la época de Carlos V, doble emperador: de Alemania y del imperio español». Yo me quedé pensando: qué reto tan difícil de superar sería para cualquiera de nosotros, el que al entrar en un palacio japonés, tuviéramos

que deducir de algún ornamento del edificio, a la época de qué emperador del Japón corresponde. El fracaso estaría asegurado.

No hay duda de que puedan existir documentos que aporten datos de cómo en esos territorios los humanos fueron observando, comprendiendo y aplicando la similitud entre los animales superiores y el animal humano; y de ahí desarrollando sus prácticas de recuperación de la salud perdida. Pero tal documentación es casi imposible de recuperar en nuestro entorno cultural.

Haciendo un esfuerzo, pude encontrar un dato trivial y no exento de gracia, referente a la aguda (aunque elemental) observación del último de los Grandes Mogoles que reinaron en la India. Se cuenta que Aurandgeb, en su fastuosa corte albergaba todo un senado de magos, que le asesoraban en profecías, meteorología y medicina. Estos sabios, en cierta ocasión presentaron al emperador una poción confeccionada por ellos, la cual —decían— tenía la virtud de sólo con aplicarla externamente a un miembro fracturado, era capaz de reconstituírle el hueso roto. El emperador dudó de tal prodigio y ordenó experimentarlo en presencia suya, para lo cual se le fracturó una pata a un gallo, el cual después de haber recibido la aplicación de la fórmula mágica, siguió tan cojo como antes. La furia del Gran Mogol tuvo como consecuencia la destitución y castigo de los magos fraudulentos o fantasiosos. Pero por trivial que sea esa anécdota, no dejó de ser la comprobación de un supuesto medicamento, en un sufrido animal. ¡Pero eso sucedió en el siglo XVIII! Y uno puede preguntarse: ¿y antes, qué observaciones o comprobaciones se hicieron en la India para llegar a la medicina secular de aquel país?

## **Investigación biológica**

Los estudios que se realizan en seres vivos utilizándolos como modelos de patologías humanas, no hay duda de que representan sufrimiento de ellos y muy frecuentemente el sacrificio final de los mismos, por lo tanto este hecho hiere la sensibilidad de los mismos experimentadores y, sobre todo, de la sociedad en general, ya que implica la supresión de cantidades ingentes de seres que disfrutaban con nosotros del sublime misterio de la vida; impacto tanto mayor cuanto el trabajo se realiza en especies animales superiores, algunas emparentadas cercanamente con la nuestra.

Sin embargo, la importancia que para la especie humana representa el conocer cada vez con mayor profundidad, la estructura y funcionamiento de la propia vida y especialmente el modo de prevenir, paliar o curar las enfermedades, las cuales representan un verdadero látigo que flagela continua y cruelmente la Humanidad, desde sus inicios, ha llevado a muchos de los pensadores, filósofos e individuos en general a reconocer que puede justificarse la utilización de otros seres vivos a fin de conseguir una sustancial mejora de la propia especie.

Pues, efectivamente, no se puede ignorar que la espectacular mejora que está experimentando la especie humana en los últimos tiempos se debe fundamentalmente a cuatro pilares básicos que sustentan el bienestar de la sociedad y que, a nuestro juicio, son: la higiene, la alimentación, la medicación y la cirugía. Y es claro que para el progreso de las dos últimas resulta absolutamente imprescindible —por ahora— la experimentación con otros seres vivos distintos de nuestra propia especie.

Los razonamientos que se consideran para llegar a pareja exculpación son considerados en la actualidad con especial minuciosidad, hasta llegar a emerger como una disciplina que debe acreditar todo experimentador en cualquiera de las ciencias biológicas, la cual se conoce como Ética en Experimentación Animal. Pero estas consideraciones serán objeto de los apartados finales del presente trabajo.





# DESARROLLO HISTÓRICO

## Orígenes

Por la deformación endocultural, antes comentada, consistente en dar una primacía casi absoluta a los orígenes, evolución y desarrollo de la propia cultura, ignorando lo que ha sucedido en las otras, ahora me veo obligado a referirme fundamentalmente al nacimiento, progreso y logros conseguidos a través de los principales hitos de la experimentación con animales, habida en el seno de nuestra propia cultura a la que —como ya se ha comentado— se ha dado en denominar como occidental; faltarán, por tanto, datos relativos a la evolución en otras latitudes, dada la extrema dificultad de conocer los orígenes que paralelamente han dado lugar a prácticas semejantes a las nuestras pero en otras coordenadas culturales: extremo-orientales, africanas, oceánicas, precolombinas y demás, como quedó dicho anteriormente.

Si bien, dado que en nuestra cultura la experimentación biológica ha tenido una abundante práctica y una evolución que la ha ido perfeccionando hasta lograr las formas actuales, así como una difusión masiva, todo lo cual está consiguiendo alcanzar unos niveles biológicos de profundidad insospechada: celulares, subcelulares, bioquímicos, moleculares, proteómicos, genómicos,...adelantos que no se han dado en las otras culturas antes enumeradas, puede afirmarse que salvo algunas experiencias y prácticas muy elementales y sin progreso en su ejecución que hayan podido darse en ellas, es en realidad el estudio del progreso de la investigación biológica en nuestro entorno, lo que ofrece un mayor interés.

Prueba de ello es que en el actual mundo globalizado se han adoptado universalmente las metodologías, formas y tecnología, que han difundido

desde la cultura occidental, cuya evolución histórica será el objeto del presente trabajo.

## Periodo Prehistórico

Antes de la existencia de la escritura es muy difícil conocer cómo actuaban los humanos al respecto de los conocimientos de la estructura de los seres vivos y de sus funciones vitales y, por lo tanto, de su propia salud y las formas de mantenerla cuando se veía alterada por accidentes o enfermedades.

De restos arqueológicos humanos sí se han podido deducir que desde muy antiguo se han practicado no sólo la reducción de fracturas óseas, que han sido descubiertas tanto en tribus Neandertal, como en Cromagnon, sino incluso trepanaciones, posiblemente con fines médicos, en diversas culturas como la paleo-egipcia y la precolombina, donde se han encontrados cráneos humanos perforados artificialmente.

Pero es obvio el suponer que desde el principio de la Humanidad, ya en sus etapas anteriores al *Homo sapiens*, los homínidos procuraran mejorar sus dolencias bien por puro instinto al igual que otras especies animales, bien imitando las prácticas de algunas de ellas como: frotarse o lamerse las zonas corporales lesionadas, calmar el dolor introduciéndose en agua fría o cubriendo el miembro dolorido con fango, evitar la molestia de los exoparásitos despiojándose mutuamente, comer ciertos tipos de plantas de acción emética o purgante; a estas prácticas seguirían otras maniobras cada vez más elaboradas, como detener las hemorragias aplicando presión en el lugar lacerado, inmovilizar los miembros fracturados o inflamados, ayudar la salida del feto en el momento el parto y otras prácticas elementales.

Seguramente, más adelante se conocería por puro empirismo, proveniente de hechos casuales, el enorme potencial curativo contenido en los vegetales, lo que estimularía la búsqueda entre ellos de plantas cuya simple aplicación local o al ser ingeridos, mostraban poseer efectos saludables, lo que en realidad ya constituiría una verdadera medicación. Sin duda, en las tribus habría personas que se dedicarían a tales actividades y transmitirían los conocimientos adquiridos a las generaciones siguientes, como ocurre todavía en la actualidad en tribus primitivas.

De esta manera se da la tan sorprendente cualidad de los seres humanos, que los distingue del resto de especies animales, de transmisión del saber de unas generaciones a otras, lo que da lugar a la propiedad humana de ir engrosando y acumulando la sapiencia colectiva, base indiscutible de la ciencia, la tecnología y, en definitiva, la cultura.

Además, vale la pena realizar aquí una divagación, pero a mi juicio de trascendental importancia, que es el reflexionar sobre el verdadero misterio que representa el hecho de que sustancias sintetizadas por las plantas para realizar funciones propias de los vegetales, posean la particularidad de que al ingresar en organismos animales, sean reconocidos por alguna estructura específica de éstos y —de forma sorprendente— al unirse a tales estructuras den lugar a una serie de reacciones que tengan por resultado el modificar en sentido positivo (fármacos) o negativo (venenos) las funciones orgánicas de los animales.

Esta curiosísima circunstancia de que productos vegetales posean efectos curativos en los animales, descubierta en un inicio de forma empírica y posteriormente de manera racional, es la base de esa infinita cantera de extracción y producción de medicamentos provenientes de la flora, que desde la más remota antigüedad hasta hoy día aporta a la Humanidad sustancias que benefician la salud de sus individuos.

### *Primeras observaciones*

Por otra parte, los humanos primitivos al despiezar los animales que cazaran para nutrirse observarían la disposición de sus órganos y así comprenderían —comparándolos con los propios de los humanos— que comparten con ellos las mismas o similares estructuras internas; esos conocimientos los plasman luego en las pinturas, tal es el caso del mamut representado en la cueva del Pindal (Cantabria), en que aparece una mancha en forma de corazón en el lugar adecuado del animal, o los grabados de los pueblos primitivos australianos, que en las figuras de los canguros que pintaban se representan sus órganos internos por lo que han venido a llamarse de «estilo rayos X» (en Oenpelli, Australia).

Pero el *Homo sapiens*, por su extraordinario desarrollo del sistema nervioso central que le capacita para pensamientos e ideas muy elabora-

das, ha llegado a intuir que puedan existir fuerzas que sean superiores a sus sentidos (hecho que no parece presentarse en otras especies animales), lo que ha dado lugar a la aparición de creencias de tipo mágico o religioso; esto es, por una parte al observar o incluso sufrir los efectos de fenómenos que hoy conocemos como naturales, pero que sin duda sobrecogían a los primitivos, como tormentas, rayos, terremotos, inundaciones, sequías y demás, al intuir la existencia de algo superior a sus fuerzas, los humanos atribuyeron tales fenómenos a las manifestaciones de un ser externo a lo reconocible por los sentidos; y como por otra parte, los humanos primitivos también llegaron a elaborar el concepto del «bien» como antítesis de los males que padecían, de forma intuitiva asignaron los fenómenos estremecedores a una Ser poderoso, al que también aplicaron constituir la fuente del bien, con la facultad de premiar los comportamientos positivos y la de punir los negativos. Convenía, pues, estar a bien con dicho Ser superior, lo que ha sido el principio de las religiones.

A las prácticas religiosas se sumó la interpretación de la enfermedad como un castigo proveniente del Ser superior para sancionar las malas obras, siendo su consecuencia el tratamiento de las enfermedades mediante fórmulas basadas en la magia o en invocaciones religiosas; tal interpretación constituyó la base de muchas de las prácticas médicas durante civilizaciones enteras, incluso, dichos comportamientos han llegado hasta nuestros días y no sólo entre pueblos todavía muy primitivos, sino que semejantes ideas siguen infiltradas en grupos y personas que viviendo en un ámbito cultural desarrollado continúan usándolas.

Fue entonces cuando apareció la figura del hombre-medicina que aplicaba ceremonias mágico-religiosas para la curación de enfermedades; que, además, auguraba el futuro observando la disposición de las entrañas de los animales (considerados unos como benéficos y otros como maléficos) y que distribuía amuletos para la prevención de enfermedades y desgracias, muchos de ellos de figuras zoomorfas.

Así es que se dieron interpretaciones fantasiosas de los órganos, como el situar la fuente de la vida en el hígado o los sentimientos en el corazón, en este caso por el simple hecho de que se acelere su ritmo ante las emociones. En otras ocasiones, se empleaba como tratamiento de un órgano lesionado la aplicación del correspondiente de un animal benéfico, por ejemplo, el ojo de un cangrejo para la curación de enfermedades oculares.

## Periodo Pre-clásico

Con el advenimiento de la escritura, en sus diversas formas iniciales y propias de las distintas civilizaciones: jeroglífica en la egipcia, sánscrita en el hinduismo, cuneiforme en la mesopotámica y fenicia en el Mediterráneo, ya se encuentran en textos antiguos referencias a las enfermedades y a los métodos para recobrar la salud. Por supuesto, muchos de ellos consistentes en oraciones, cantos, maniobras mágicas, pero también en el uso de productos naturales, principalmente vegetales y entre éstos, sobre todo las yerbas.

### *India*

Posiblemente la escritura más antigua corresponda a los libros sagrados del hinduismo, que han contenido tradiciones milenarias que podrían remontarse a más de 10.000 años anteriores a nuestra actual era, pero las fechas de los libros que han sido traducidos no pasan de los 1.500 años a.C., como los Vedas más antiguos; estos escritos son fundamentalmente de tipo religioso recogiendo gran cantidad de himnos y de mantras, pero en el Rig-Veda se encuentran oraciones para conservar la salud y para conseguir la longevidad, ya que el concepto de Medicina lo expresan como «ciencia de la longevidad», o bien «ciencia de la vida». Pero en dichos libros, además de las oraciones y conjuros, se citan prácticas médicas, como prótesis, o el cateterismo vesical mediante una fina caña, y tratamientos, por ejemplo el uso de cicatrizantes para curar las heridas.

Sin embargo, desde el año 4.000 a.C. hasta la aparición del budismo en el siglo V de tal era, por lo general se consideraba que la enfermedad era consecuencia de la posesión de un demonio o el resultado de algún pecado cometido por el enfermo en una vida anterior, pero también con bases orgánicas; así, se suponía que la sensación dolorosa se transmitía desde el corazón a través de los vasos sanguíneos. En realidad, la civilización pre-aria (las culturas de Mohenjo-Daro y Harappa, regiones hoy día en el Pakistán y en el Punjab, Pujarán y Rajasthán de la actual India) ya dejó patente la gran preponderancia que daban a la higiene, la cual viene a ser un suerte de medicina preventiva.

Existía, por otra parte, una Medicina de tipo puramente pragmático, sin acudir a los dioses, que incluía aspectos psicoterápicos y describía

actos reflejos (tales como el mamar de los recién nacidos) y las demostraciones de tristeza o alegría, que obedecen a estímulos exteriores, y que de forma poética fueron comparados a las respuestas de las flores que se abren con la luz diurna y se cierran por la noche. En el libro Ayur Veda Suruta, por ejemplo, se describe una enfermedad de los individuos adultos, grandes aficionados a la gastronomía, con exceso de peso, que tienen la peculiaridad de que su orina es de sabor dulce; se deduce que el autor se refiere a la diabetes tipo II, pues también incluye el comentario de que suele afectar a grupos familiares tendentes a la obesidad.

Quien se consideró el «padre de la medicina», en aquella cultura, fue el médico hindú Súsruta, quien describió más de 1.200 enfermedades entre las que se incluye la diabetes, de la que llegó a diferenciar los dos tipos, pues hace la observación de que los que tienen la orina «pegajosa, con sabor a miel y atractiva para las hormigas» (así la describe) se da en los jóvenes y es enfermedad letal, mientras que en otros casos ataca a personas en la etapa final de sus vidas.

### *Mesopotamia*

Más adelante, ya en el siglo IV y III a.C., un embajador de Seleuco, rey de Siria, de nombre Magestrenes, describe la existencia de hospitales para personas adineradas, en edificios en los que se tenía en cuenta las normas higiénicas y la salud mental de los pacientes. Más adelante el filántropo Duttha Garnari fundó dieciocho instituciones en las que se atendía a los pobres. Hasta hubo hospitales para animales, pues la veterinaria estaba también desarrollándose, en los cuales se atendía incluso a los elefantes, animal muy utilizado en labores y trabajos, así como para transporte.

Es de hacer notar que la cirugía ya en aquella época estaba adelantada y, por supuesto, prescindía de invocaciones religiosas o prácticas supersticiosas: se operaba de cataratas, se realizaban partos por cesárea y hasta se practicaba la cirugía plástica. No había problema para conseguir la anestesia, que permitió grandes avances en cirugía, pues se contaba con una droga denominada *sammohini* que produce completa insensibilidad. También estaba resuelta la sutura, ya que para intervenciones externas se emplearon fibras e hilos de distintas clases, mientras que para las internas, en la que se necesitaba un material absorbible, se recurrió a hormigas de

gran tamaño con potentes mandíbulas con las que se cerraban las heridas, actuando como las actuales grapas; una vez sellados los labios de la herida, se cortaba a las hormigas la cabeza, que permanecía en el interior, siendo absorbida con el tiempo.

De la brillante civilización mesopotámica se conserva un extraordinario documento de gran valor: el Código de Hammurabi (1.700 a.C.), escrito en una columna de basalto negro que actualmente se conserva en el Museo del Louvre de París; aparece como encabezamiento la figura de Hammurabi, rey de Babilonia, recibiendo un Código de manos del dios Shamash (relacionado con el culto solar); el texto del Código es una serie de reglas y leyes, por lo que se le considera el inicio de la legislación sobre convivencia social; pero entre las normas figuran las que regulan la práctica médica, que incluyen no sólo las de tipo mágico, sino también aparece la descripción de enfermedades y de su curación o alivio, como por ejemplo, para eliminar el dolor se practicaba la trepanación para liberar el espíritu maligno y permitir la salida del «calor cerebral» al que se asignaba el origen del dolor corporal; pero también se describen tratamientos con sustancias, tanto vegetales como animales, que se aplican en ungüentos, fumigaciones, vapores, por vía oral, en enemas, supositorios y otras formas sencillas.

### *El Mediterráneo*

De la antigua civilización egipcia se han conservado información, contenida principalmente en doce papiros, descubiertos en el siglo XIX, por Edwin Smith entre otros, con datos fechados en 1.770 a.C. y otro mucho más extenso del 1.550 a.C. encontrado por Georges Ebers, en los cuales se describen varios tipos de enfermedades, las prácticas médicas de aquella época, que incluyen tanto tratamientos como encantamientos y hechizos, pues al igual que las otras culturas de los remotos tiempos atribuían las dolencias a espíritus y posesiones demoníacas. Hay evidencia de que así y todo hubo tendencias que se apartaban del origen espiritual de las enfermedades y buscaban explicaciones en elementos naturales, por ejemplo, al encontrar parásitos en las vísceras comprendieron que eran la causa de dolores, malestares e incluso la muerte; o bien, residuos orgánicos que llegaban a obstruir el tránsito intestinal.

El citado papiro de Ebers, escrito por un sacerdote del Templo de Imhotep, en uno de sus párrafos menciona una enfermedad que produ-



*Imhotep.*

Sin duda, en la civilización egipcia destaca la figura de Imhotep (2.700 a.C.) arquitecto famoso así como poeta y escriba, pero principalmente médico, hasta el punto de que después de su muerte fue deificado como dios de la Salud, con lo que pasó a compartir dicha especialidad juntamente con la diosa Isis del panteón egipcio.

Los egipcios daban una singular preeminencia al cuidado de la salud y el estudio de las enfermedades y su curación, de forma que en lugares adyacentes a los templos existían unas salas, que los romanos llamaron Sanatorium, donde se llevaban a cabo las curaciones e investigación de las causas de las dolencias. Hasta el punto que el historiador Herodoto relaciona las distintas especialidades de los médicos egipcios, de quienes dice ser «los más grandes del mundo».

Efectivamente, de los textos de los papiros y del estudio de las momias egipcias, se ha podido comprobar los altísimos conocimientos que poseían en anatomía, fisiología, diagnóstico, terapéutica y cirugía. Así es que existían, por un lado una especialización de los médicos en las distintas partes del cuerpo humano: cabeza, boca, tórax, vísceras, aparato

ce en los jóvenes: adelgazamiento, hambre y sed constantes, así como gran emisión de orina, por lo que se deduce claramente que se refiere a la diabetes tipo I.

En el papiro de Grapow y Deines se relacionan setecientos medicamentos usados en la preparación de remedios y perfumes; y en el papiro de Ebers se encuentran hasta mil recetas, basadas en una larga lista de las sustancias que las constituían, como: cebolla, ajos, miel, cerveza, higos, semillas de lino (los purgantes eran muy frecuentes), mirra, áloes, azafrán, opio, lechuga, café (como estimulante), etc... así como ciertos preparados de cobre, plomo y antimonio. Existía, por tanto, una verdadera polifarmacia.



cardiovascular,...y muy especialmente oftalmología, ya que el desierto es un continuo riesgo para los ojos.

Por otra parte, puede establecerse también una distinta especialización según los tratamientos empleados, que dividía a los médicos en: los que empleaban tratamientos basados en la magia, los que aplicaban medicamentos y los cirujanos, especialidad ésta que también alcanzó una sorprendente práctica.

### *China*

De la inmensa cultura china hay información más escasa y menos pormenorizada. La obra más antigua que se conoce es el Canon de Medicina Interna, de los años alrededor del 3.000 a.C., que es cuando aparece la escritura en China.

En el Nei Ching (2.600 a.C.), Canon de Medicina editado por el Emperador Amarillo Huang Ti se encuentra la más antigua versión sobre la circulación sanguínea, que aparece con las siguientes palabras: «La corriente de sangre fluye en un círculo continuo y nunca se detiene» y «Toda la sangre está bajo el control del corazón». Estos conceptos deben ser deducidos por razonamiento y no por observación directa, ya que en aquella época estaba prohibida la disección de los cuerpos. Ello provenía de la máxima de Confucio «el cuerpo es cosa sagrada» que constituía una norma fundamental en la civilización china.

La medicina china se basa, tal como se expone en el Canon mencionado, en la descripción del yin y el yang, así como de los cinco (número que preside el saber anatomo-fisiológico e incluso el cosmológico) elementos básicos: tierra, aire, agua, madera y metal; los cuales a su vez se correlacionan con los cinco órganos principales: corazón, pulmón, riñón, hígado y bazo; y con los cinco órganos secundarios: intestino delgado, intestino grueso, uréter, vesícula biliar y estómago. Partiendo de estas premisas la medicina china se sustenta en que el desequilibrio entre el yin y el yang, lleva al desorden de los cinco elementos y como consecuencia a la enfermedad.

Pero los textos de la dinastía Han admiten también como principio de las enfermedades causas externas como: el viento, el calor, el frío húmedo, alteraciones en la dieta, excesos sexuales, emociones violentas, los

traumatismos y, por supuesto, los envenenamientos. A lo que se añaden también las enfermedades causadas por espíritus malignos.

En la prevención y tratamiento de las enfermedades, se da una gran importancia a la alimentación, en la cual los cinco sabores deben estar en afinidad con las cinco vísceras. Y como medidas higiénicas para prevenir o paliar la enfermedad se recomienda una serie de prácticas como: la práctica sexual, el ejercicio físico, el reposo y la meditación; curiosamente, también estimulan a imitar con ejercicios rítmicos los movimientos de los animales, como forma de meditación e integración con el medio ambiente. Para el diagnóstico se emplean los cinco sentidos y se da una importancia capital al pulso, del que describen gran cantidad de distintos tipos.

Pero indudablemente los tratamientos más básicos y propios de la cultura china son la acupuntura, para la práctica correcta de la cual abundaron los mapas de puntos acupunturables, con su correspondencia con las dolencias que se deben sanar; y la moxibustión, con la que se estimulan los puntos energéticos, pero en este caso no mediante agujas sino por calor, acercando a los puntos sensibles un material en ignición, el cual procede de la planta artemisia, una vez seco y comprimido en forma de puro.

Hasta tal punto estas técnicas son la base de la medicina tradicional china que se ha podido averiguar, por restos arqueológicos, que ya en la Edad de Piedra se emplearon unas finas agujas de piedra con el mismo fin curativo que el que se utilizan en la actualidad las aguja metálicas, ahora energizadas mediante fuentes de alimentación eléctricas.

Efectivamente, en las Edades del Bronce y del Hierro las agujas fueron ya, obviamente, fabricadas con dichos metales; en cambio, la moxibustión no hizo su aparición hasta que el fuego fue usado y dominado por los humanos.

### *América*

En otras latitudes bien lejanas en distancia y tiempo, es decir, en el enorme continente americano, pero antes de la llegada de los europeos, se tenía, el concepto de enfermedad como un castigo divino causado por transgresiones ético-morales o espirituales.

Entre los aztecas, que llevaban con buena cuenta del día en que había nacido cada individuo, tenían como base el horóscopo que regía la salud, la enfermedad y la longevidad, interviniendo la influencia de los astros sobre los diversos órganos corporales. Usaban un baño llamado *temascal* donde se sometía al enfermo a una terapia higiénica y purificación ritual. Pero también hacían uso de las plantas, algunas de ellas alucinógenas, en el tratamiento del enfermo.

Los mayas compartían la idea de la enfermedad como castigo divino, cuyo antídoto era una confesión expiatoria de los pecados del enfermo. Mientras entre los incas empleaban tratamientos basados en la numeración, como los pitagóricos en la Grecia clásica, de forma que hacían ingerir el tratamiento durante 13 días a los hombres y 9 días a las mujeres. Tenían en común con los aztecas la importante figura del chamán, que no sólo realizaba los rituales mágicos sino que era el experto en plantas medicinales o aromáticas (las cuales se administraban en forma de sahumerios), su preparación y aplicación; y asimismo la purificación mediante baños que se verificaban en los ríos obligatoriamente una vez al año. Un aporte de importancia entre los incas fue el empleo de la coca, que inicialmente se reservaba al Inca emperador, pero con el tiempo se extendió su uso al pueblo, pues le permitía soportar grandes esfuerzos, el hambre, el cansancio y el frío.

\* \* \*

Sin embargo, como se puede apreciar, pese a la información obtenida sobre la medicina y los remedios de esas culturas exteriores a la nuestra, no se han encontrado citas ni datos referidos a que en algunas de ellas se hayan hecho experiencias con animales, para corroborar el efecto farmacológico de los productos naturales empleados, en las respectivas terapéuticas. Por lo tanto, no se ha aportado nada a nuestro propósito de conocer los principios de la práctica que tanto ha hecho avanzar la medicina, que es la experimentación del efecto de las sustancias bioactivas en animales semejantes al humano. Ello nos constriñe a considerar la evolución de tal práctica únicamente en la cultura occidental, cuyo inicio se suele situar en la Grecia clásica.

## Periodo Clásico

### *Grecia antigua*

Inicialmente existía una curiosa leyenda que atribuía a Esculapio, hijo de Apolo e iniciador de las prácticas médicas, que había conseguido extraer sangre de las medusas (obviamente un disparate) con la que al aplicarla a los cadáveres se producía la resurrección de los mismos; este hecho preocupó al dios Zeus quien le impuso a Esculapio que siguiera sanando a los vivientes, pero que se abstuviera de resucitar a los ya muertos.

Pese a tales leyendas, la civilización griega, origen de la cultura occidental, se ha distinguido por su actitud racional ante la interpretación del Cosmos, por lo que, en el terreno que nos ocupa, es donde aparece el personaje que podemos considerar como el primer experimentador biológico del que tengamos noticia histórica; se trata de Alcmeón de Crotona (siglo VI a.C.), filósofo presocrático y médico; era joven cuando Pitágoras ya tenía una avanzada edad; de hecho las ideas de ambos filósofos se hallan concatenadas, de forma que no se ha conseguido discernir cuál de ellos influyó en el otro, pues además de coincidir en el tiempo, eran cercanos los lugares en que habitaban. El gran mérito de Alcmeón ha sido, sin duda, el desprenderse de las ideas típicas de una mentalidad mágica; en su lugar se ajusta a la observación y a la consecuente deducción racional. De tal forma que llega a la idea de que en el cerebro radica la psique, ya que al efectuar disecciones se dio cuenta que los nervios sensoriales se dirigen y penetran en el cerebro. Para demostrar tal idea seccionó el nervio óptico de una oveja y observó que perdió la visión.

Por ello se considera a Alcmeón como introductor de la fisiología racional en la medicina, asimismo viene a ser, que conozcamos, el primer experimentador biológico. De hecho, muchos de sus postulados médicos y fisiológicos van a influir en Hipócrates y su escuela.

Hipócrates de Cos (440-370 a.C.) ha sido considerado por muchos historiadores como el «Padre de la Medicina», sin embargo ésta estaba ya bastante desarrollada en la Grecia antigua, como lo prueba la influencia que recibió de distintos autores, por ejemplo, el citado anteriormente. Su principal mérito fue que siguiendo el método socrático de descubrir la verdad preguntándose por las causas de los fenómenos, extrajo gran parte

de sus deducciones médicas por una meticulosa observación de los síntomas que caracterizaban a las distintas enfermedades. Sin embargo no parece que haya dirigido su curiosidad científica a investigar la constitución y respuestas de los animales, pues se contentó con asumir la fisiología descrita por Alcmeón.



*Hipócrates de Cos.*

La verdad es que se atribuye a Hipócrates una serie de conceptos y definiciones que aparecen en el denominado *Corpus Hipocraticum*, un extenso número de escritos provenientes de las varias escuelas a que dio origen la figura del maestro, las cuales se han agrupado según sus tendencias en: dogmática, empírica, metódica y ecléctica.

Pues bien, en los escritos de la escuela de Hipócrates, que fueron compuestos alrededor del año 300 a.C. y aún posteriormente, sí que se describen algunas experiencias en animales, para indagar cómo pueden suceder los fenómenos fisiológicos en el ser humano. Se cita, por ejemplo, un experimento en el que para comprobar el proceso de la deglución, se dio a beber agua teñida con un colorante a un cerdo para comprobar por qué conducto discurría.

En esa época, la gran figura de Aristóteles (384-322 a.C.), hijo de médico, pero dedicado a la filosofía y a la descripción de la Naturaleza, elabora su obra enciclopédica recopilando todo el saber de su tiempo; en sus escritos se incluye la *Historia animalium*, con sus diversos libros: *De partibus animalium*, *De motu animalium* y *De ambulatione animalium*; en el Libro I sienta las bases de la validez de la experimentación animal, con afirmaciones como: «...en muchos casos, la descripción de los atributos de distintas especies son similares, tanto en el caballo, como en el perro y en el ser humano», y más adelante, «los atributos en muchas especies son idénticos y no se observan diferencias».

El discípulo de Aristóteles de nombre Teofrasto (372-286 a.C.), gran conocedor de las plantas medicinales dejó escritos dos tratados: *La historia de las plantas* y *Las causas de las plantas* en los que incluía especies

nuevas procedentes de Egipto, Libia y la India, gracias a las conquistas de Alejandro Magno. El uso de las plantas que aconsejaba era racional y no tendía a asociarlas con la intervención de los dioses.

Sin embargo, durante aquel periodo —y a lo largo de siglos, incluyendo la Edad Media— eran de uso corriente las denominadas triacas en las que se practicaba una verdadera polifarmacia fantástica que llegaba a incluir hasta 70 ingredientes, algunos de origen animal —pero evidentemente sin ninguna experimentación previa— como el castóreo, la carne de víbora y hasta la escila (mónstruo marino mitológico).

En Alejandría florece durante un largo período una escuela médica de gran prestigio en la que se practica la disección de animales, de forma que Herófilo (330-250 a.C.) demostró la diferencia funcional entre nervios y tendones. Al mismo tiempo, su discípulo Erasístratos (305-240 a.C.) justifica la vivisección para poder observar el funcionamiento de los seres vivos antes de que aparezcan los fenómenos *post-mortem*, con lo que pudo establecer la diferencia entre los nervios sensitivos y los motores.

Desgraciadamente, los textos que consta que fueron escritos por estos dos autores, se han perdido. Se tiene una buena referencia de ellos por los comentarios muy posteriores de Galeno. Éste, considera a Herófilo como el primero que practicó disecciones en animales y en humanos (separó el cerebro del cerebelo, y fue quien dio nombre a la próstata y al duodeno), pero no parece este dato correcto ya que Diocles de Caristo (s. IV a.C.) probablemente ya había practicado disecciones un siglo antes en Atenas, pues escribió un documento sobre la anatomía animal. Lo que no se puede negar es que fuera un gran anatomista que llegó a una cuidadosa descripción del cerebro y al observar que los nervios fluían a tal órgano y otros emergía de su estructura, dedujo que el cerebro era el órgano donde radica el conocimiento, superando la opinión de Aristóteles que lo había situado en el corazón.

Erasístratos, aunque coetáneo de Herófilo, era más joven que él y mediante disección en animales, siguió los estudios anatómicos de su maestro, tanto en el sistema nervioso como en el cardiovascular en el que distinguió la función de arterias y venas; observó en el corazón el llenado de la parte izquierda, durante la diástole y la expulsión en la sístole; dio nombre a la válvula tricúspide y señaló con claridad la función de las dos válvulas aurículo-ventriculares y de las semilunares; según varios

historiadores estuvo muy cercano de haber comprendido correctamente la circulación sanguínea.

Hacia el siglo II a.C. el médico, poeta, gramático y toxicólogo Nicandro de Colofón (204-135) poseía unas fórmulas mágicas que comprendían unas 50 o 60 sustancias las cuales se fueron ampliando con el tiempo y constituyeron hasta el siglo XIX una verdadera panacea, según las creencias populares.

Sin embargo, otras escuelas como la de Filino de Cos (siglo II de nuestra era), se muestran radicalmente opuestas a la investigación anatómica en cadáveres, tanto humanos como de otros animales, argumentando que en los cadáveres no se dan idénticas condiciones que en los vivos; y por supuesto rechazan la vivisección en animales, ya que el sufrimiento también altera las condiciones normales de los vivientes. De hecho, considera claramente desechable la disección y mucho más la vivisección.

Anteriormente, Mitrídates VI rey del Ponto, apodado El Grande (131-163 a.C.), temeroso de ser víctima de envenenamiento ordenó a su médico Cratevas (124-164 a.C.) efectuar una serie de ensayos, en animales, de la acción tóxica de los venenos y su protección mediante antídotos, con lo que viene a ser el iniciador de la toxicología experimental. Desgraciadamente, no se contentaba en realizar las experiencias con tóxicos y antídotos en animales, sino que utilizaba también seres humanos escogidos entre sus esclavos o delincuentes condenados a muerte.

Se ha creado la leyenda de que el rey había sido múltiples veces envenenado por sus enemigos y sin embargo no moría por lo que se corrió la voz de que era inmortal; esto ha sido objeto de largas indagaciones y deducciones de los historiadores e incluso los científicos, los cuales han dado como posible la explicación de que al haber recibido diferentes y abundantes tóxicos, posiblemente su metabolismo hepático se adaptó para detoxicar inmediatamente los xenobióticos dañinos.

De hecho, parece ser que cotidianamente se auto-administraba muy pequeñas dosis de ponzoñas, que llegaron a incluir la sangre de los patos del Ponto, por suponerse que comían animales venenosos. De tal forma consiguió una verdadera inmunización, ya que cuando fue vencido por Pompeyo, le resultó imposible suicidarse tomando venenos.

Ya en la era clásica, destaca como médico en la Grecia antigua un turco llamado Areteo, procedente de Capadocia (81-138 d.C.) quien des-



cribe con detalle los síntomas de los diabéticos e incluye la explicación del por qué tal enfermedad termina siendo fatal; si bien, otros autores han supuesto que anteriormente fue Apolonio de Menfis quien la denominó con el nombre de diabetes.

En ese mismo siglo es de singular realce la figura de Dioscórides Pedáneo, nacido en Anazarbo (cerca de Tarso, Cilicia), aproximadamente hacia el año 40 y muerto hacia el 90, quien pasó a Roma y sirvió como médico y cirujano en los ejércitos romanos bajo el imperio de Claudio, de Nerón y de Vespasiano. La enorme importancia de este autor radica en que fue un extraordinario botánico que dejó escrita su *Materia Médica* en la que se incluye el conocimiento de 600 plantas, 90 minerales y 30 productos de origen animal, por sus propiedades cosméticas (castóreo) o especies venenosas, para conseguir el correspondiente antídoto. La importancia de su obra es que fue básica en medicina hasta el Renacimiento, si bien, tuvo una compleja historia.

La *Materia Médica* de Dioscórides fue fundamental en Roma hasta el siglo IV. Al acontecer la invasión bárbara, desaparecieron las copias que se había conservado hasta entonces y su recuerdo pasó al olvido. Más adelante veremos cómo fue redescubierta.

### *Roma imperial*

En la cultura romana la gran figura fue, sin lugar a dudas, Claudio Galeno (130-210 d.C.), nacido en Pérgamo, cuando esta ciudad estaba recién incorporada al Imperio Romano; su padre le había orientado a imbuirse de la filosofía griega, hasta que una noche soñó que el dios de la salud Asclepio la ordenaba que su hijo se dedicara a la Medicina; desde esa fecha el joven Galeno tomó como maestro un médico local. Con el tiempo se trasladó a la famosa escuela médica de Alejandría, donde llegó a hacerse un gran anatomista. Finalmente viajó a Roma en la que prácticamente



*Claudio Galeno.*



residió el resto de su vida. Su obra es extraordinaria y, por supuesto, la más extensa de toda la antigüedad; pese a haberse perdido una tercera parte de sus escritos, éstos ocupan más de 20 extensos volúmenes que contienen absolutamente todo el saber médico de aquel tiempo. Fue un seguidor fiel de Hipócrates al que cita continuamente, aún cuando expone ideas suyas de su propia experiencia clínica, que estuvo jalonada de éxitos sin precedentes.

Sin embargo, además de su dedicación médica, debió gran parte de sus conocimientos, criterio y teorías a la observación en vivo de muchas lesiones traumáticas de los gladiadores y a practicar disecciones en animales. Estas disecciones empezó a realizarlas durante su estancia en Alejandría y posteriormente en Roma, llegando a ser un verdadero maestro. A él se debe una sustancial mejora de las técnicas de disección, ya que las practicó en abundancia realizándolas en muchas especies diferentes: animales domésticos y salvajes, como leones y hasta elefantes, pero sobre todo en cerdos y monos, especialmente en el mono de Berbería, muchos de ellos tomados de la roca de Gibraltar; tales prácticas eran efectuadas en público y presenciadas con admiración por el pueblo romano, al cual Galeno instruía.

Fruto de sus experiencias fue el establecimiento de que los vasos sanguíneos nacen del corazón y que los nervios salen del cerebro y médula espinal, así como una mejor descripción de los nervios sensitivos y motores; pero no sólo describe la anatomía sino que interpreta gran cantidad de funciones como la de los pulmones y la del corazón. De hecho, la autoridad de Galeno se impuso durante más de un milenio como definitiva, aunque en realidad cometió algunos errores al generalizar las observaciones hechas en una especie a otras y, principalmente, al suponer que la sangre pasaba del ventrículo derecho al izquierdo a través de finos poros inapreciables a la vista, que suponía debían estar en el tabique interventricular.

En aquella época en que la autoridad era un dogma, las opiniones y experiencias de Galeno pasaron a ser indiscutibles, las cuales fueron seguidas ciegamente no sólo hasta al final del imperio romano, sino durante toda la Edad Media, hasta que en el Renacimiento empiezan a ser superadas como única fuente del saber médico y luego abandonadas.

También se consideró una gran autoridad, durante casi mil quinientos años, a Plinio el Viejo (23-79 d.C.), que escribió sobre zoología, botáni-

ca, medicina y otras diversas ciencias; sin embargo, en su obra *Historia Naturalis*, que comprende 37 libros, junto a descripciones acertadas (no fue experimentador) recoge un sinnúmero de falsos conceptos y relatos fabulosos, como el «mal de ojo» por lo que su prestigio secular no fue justificado.

En uno de sus libros, Plinio narra una curiosidad, que aunque seguramente legendaria, supone que la idea de usar la sangría como un método terapéutico en diversas enfermedades, puede provenir del supuesto hecho de que tal práctica la aprendieron los humanos de un grueso animal anfibio —seguramente se referían al hipopótamo— del cual se decía que cuando se siente muy pesado sale del agua y busca un cañaveral donde pisotea hasta clavarse en las patas las agudas puntas de las cañas quebradas, con lo que logra sangrar en abundancia, y así disminuir su peso, cerrando luego las cicatrices con lodo. Tal extraña observación fue recogida dos siglos más tarde por el historiador Cayo Julio Solino. Si ello fuera cierto, no dejaría de ser el que una práctica muy extendida en terapéutica, como la sangría, provendría de lo que los humanos habrían observado en el comportamiento de unos animales.

Otra autoridad médica, en la Roma Imperial, cuyas doctrinas se perpetuaron durante siglos fue Celso (30 a.C.-50 d.C.), una de sus principales aportaciones fue describir acertadamente la diabetes; para combatirla él aconsejó practicar ejercicios físicos. En cambio, Galeno había considerado que tal enfermedad provenía de un defecto renal por el cual este órgano perdía su capacidad de retener la orina.

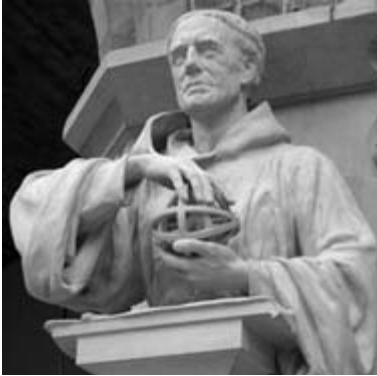
No hay que olvidar que la mayoría de los médicos ilustres de la Roma imperial era griegos, como los ya anteriormente citados: Dioscórides autor de la famosa *Materia Médica*, Critón (el médico de Trajano) y Andrómaco de Creta (médico de Nerón), divulgador de la fórmula de la triaca magna, con sus 70 componentes (ya habían aumentado), que escribió en verso.

## EDAD MEDIA

A lo largo de toda la Edad Media es en verdad sorprendente no sólo el parón de la ciencia en general, sino el olvido de los conocimientos que habían sido ya establecidos, en mayor medida por los griegos, en todo lo referente a la Naturaleza y al Cosmos; así es que se perdió por completo la noción del movimiento de la Tierra alrededor del Sol, la esfericidad de la misma, la longitud del ecuador (que había sido calculada con gran aproximación) y otros conocimientos cosmológicos.

Con la medicina y los estudios anatómicos y fisiológicos, sucedió que quedaron como verdades establecidas lo que habían escrito las autoridades clásicas, fundamentalmente: Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Plinio, que se consideraron indiscutibles y definitivos, de forma que no hubo ya incentivos para continuar estudios experimentales; tanto es así, que las instrucciones y dictados de Galeno se siguieron al pie de la letra, pero no sus disecciones ni experiencias en animales.

Tres fueron las causas, según los historiadores, de tan extraño fenómeno: la caída del Imperio Romano de Occidente y con él la sabiduría heredada en gran parte de los griegos; la invasión de los Bárbaros procedentes, a su vez, de las oleadas asiáticas de tribus de culturas propias mucho menos desarrolladas que la greco-romana; y la difusión del cristianismo que atendía fundamentalmente a principios más espirituales que corporales, considerando irrespetuosa la disección de cadáveres; aunque en verdad, se siguieron realizando algunas autopsias pero en muy escaso número. Además, en una sociedad profundamente teocéntrica el buscar el modo de curar las enfermedades con métodos naturales en vez de sobrenaturales (oraciones, prácticas religiosas y aplicación de reliquias)



*Roger Bacon.*

se consideraba falta de fe; por otra parte, se achacaba a los científicos el practicar la hechicería o la magia.

Éste fue el caso del gran intelectual Roger Bacon (aproximadamente 1214-1294) primero alumno y luego profesor en la reciente universidad de Oxford y luego fraile franciscano, que al haber escrito en su libro *Opus Maius* sobre conceptos y prácticas de alquimia fue acusado y posiblemente encarcelado

durante 10 años. Como filósofo fue el primero que propuso el método experimental.

Sin embargo, no hay duda de que, por otra parte, el saber antiguo (bien o mal traducido) fue conservado en los monasterios y que nacieron dos órdenes religiosos mendicantes (esto es, no monásticas sino en contacto con el pueblo): los franciscanos y los dominicos, que fundaron escuelas de pensadores, participaron en el nacimiento de las universidades, apoyaron la superación de las «autoridades clásicas» y estimularon la práctica de la experimentación sobre los hechos naturales.

## **Cultura islámica**

La llegada del Islam al sur de Europa tampoco aportó nada o casi nada a la experimentación biológica, pero sí fue el vehículo para rescatar los escritos clásicos en especial los aristotélicos; sin embargo, tampoco el islamismo era partidario de tomar a los cadáveres como objeto de manipulación, ni siquiera los de los animales, sólo hay constancia de disecciones a monos.

En realidad, hay que tener presente que en el siglo IV, en Bizancio se produce una herejía en el seno del cristianismo y que los seguidores de la misma son expulsados y van a establecerse en Persia, donde fundaron una escuela de medicina. Al ser conquistada Persia por los árabes, en el siglo VIII, hacen propios los conocimientos médicos heredados de los bizantinos, los asimilan y luego los difunden por todos los territorios que conquistan. Ya en el mismo siglo de la toma de Bagdad, el

califa (la nueva máxima autoridad) funda en la ciudad una «casa de la sabiduría» en la que se traducen al árabe las principales obras antiguas de filosofía y de medicina como las de Hipócrates, Aristóteles, Galeno y Dioscórides.

Efectivamente, en el siglo IX se encontró en Bagdad un ejemplar de la *Materia Médica* de Dioscórides, procedente de Bizancio, que fue traducido al árabe (aunque deficientemente). El redescubrimiento del tratado de Dioscórides corresponde, pues, a los árabes quienes lo expandieron por toda la Edad Media musulmana.

Además, en el siglo X sucedió que el emperador de Bizancio envió una embajada al califa cordobés Abderraman III y entre los presentes que le dedicó estaba un ejemplar de la *Materia Médica* de Dioscórides, escrito en griego, que llamó poderosamente la curiosidad del califa, quien solicitó del emperador bizantino que le mandara un traductor; efectivamente, un monje de nombre Nicolás que conocía perfectamente el árabe se trasladó a la corte cordobesa, el cual ayudado por el canciller del califa Ibn Shaprut y el médico Ibn Yulyul, tradujo la obra al árabe y con el tiempo pasó a la Europa cristiana donde se tradujo al latín.

Poco antes aparece ya una gran figura, la de Al-Razi (865-925) al que luego entre los cristianos se conocerá como El Razes, nacido cerca de Teherán y muerto en dicha ciudad. Fue quien sobresalió en la cultura persa por su gran saber en todas las ciencias existentes: filosofía, física y medicina a las que añadió la recientemente nacida química, ya que entre sus descubrimientos está nada menos que el ácido sulfúrico. Enseñó y tuvo su laboratorio en la Universidad de Bagdad y de sus 184 libros dedicó varios, en un monumental tratado, a la medicina y la terapéutica; el libro denominado *Al-Hawi* a la muerte del autor fue continuado por sus discípulos.

Es obligado recordar al gran médico y posiblemente experimentador que surgió en Persia en el siglo X, de nombre original Ibn Sina, pero al que en Occidente se le ha conocido como Avicena (980-1037), quien desde muy joven alcanzó gran prestigio por su arte de entender las enfermedades y de conseguir su curación. Así fue que estando en peligro de perder la vida el emir de Bujara, de nombre Nuh ibn Mansur, sólo pudo salvarse cuando convocaron a Avicena, quien no había cumplido todavía los 18 años; este hecho le lanzó a la fama y más aún cuando no admitió ninguna remuneración económica, sino que suplicó que como

premio pudiera acceder a la biblioteca real, con el fin de poder ampliar sus conocimientos, no sólo de medicina sino de otras muchas ciencias como las matemáticas, la astronomía, la música y cuantas formaban parte de dicha biblioteca real; este hecho le convirtió en el Consejero de temas científicos del reino.

En sus libros (antes de los 20 años ya había escrito más de 10 volúmenes) aparecen innovaciones como la descripción de la práctica de la traqueotomía, que fue adoptada y practicada por el cirujano árabe cordobés Abu el-Kasis. Esta innovación pasó, con el tiempo, a la cultura cristiana, ya que es citada y descrita por el médico italiano Antonio Musa Brasavola (1490-1554), al principio del Renacimiento. En otro de los escritos de Avicena aparece la experiencia que realizó evaporando la orina de una persona diabética y en la cual comprobó que el residuo era dulce con un sabor semejante al de la miel y describió las fatales complicaciones de los que padecían tal enfermedad.

Avicena a los 32 años emprende la labor enciclopédica de su obra maestra *El Canon de Medicina* del que nos han llegado 105 volúmenes. En él se dio a conocer a los científicos occidentales el pensamiento aristotélico, que Avicena conocía en profundidad; él mismo comenta que leyó más de 40 veces la *Metafísica* aristotélica para intentar comprenderla. Sus escritos tuvieron gran influencia en los pensadores cristianos como Tomás de Aquino o Duns Escoto.



Avicena.

La cultura islámica brilla en la península Ibérica a la sombra del Califato de Córdoba, como es el caso de Al-Bakri (1014-1094), quien precisamente escribió sus experiencias con drogas, siendo por lo tanto el primero en anotar investigaciones propias.

Ibn Sur, más conocido como Avenzoar (1113-1162) escribió el tratado *Al-Teisir* en el cual tradujo los antiguos libros

clásicos, pero dada su experiencia, que no coincidía con los criterios de Galeno, hace una fuerte crítica de éste.

Su discípulo Ibn Ruschd o Averroes (1126-1198), de Córdoba, en muchos de sus libros comparte con su maestro la importante labor de acercar a la cultura islámica los conocimientos de la filosofía y la medicina de la Grecia clásica. Pero en su obra *Kitab-al-Kollijat* dicta prácticas de tratamiento de enfermedades que discrepan en varias ocasiones de los postulados de Galeno, como también había hecho su maestro.

Mosés ben Maimón, cuyo nombre latinizado fue Maimónides (1135-1204), asimismo nacido en Córdoba y discípulo del anterior, escribió un largo tratado sobre venenos, de gran interés por las descripciones originales y conceptos propios que contiene. Otros muchos autores podrían citarse como Aben Rumía (1135-1220), sevillano, cuyos libros de materia médica con descripción de «simples» como entonces se denominaba a los principios activos, fueron traducidos al latín y por tanto se conocieron en la cultura occidental, gracias a la labor de la Escuela de Traductores de Toledo. Igualmente, ibn-al-Baitat (1197-1248), de Málaga, que recogió más de 2.000 plantas de la costa mediterránea, de las que más de 300 eran desconocidas hasta entonces y de aplicación en medicina: sen, nuez vómica, alcanfor, maná y otras muchas.

## Cultura occidental

Pese al retraso que representó, como queda dicho, el saber científico a lo largo de la multisecular Edad Media, se puede mencionar, sin embargo, la importante Escuela Salernitana de Medicina que influyó grandemente en toda Europa, en especial en los siglos del IX al XII, donde se practicaba una medicina científica siguiendo exclusivamente los métodos de Galeno y prescindiendo por entero de las prácticas mágicas y religiosas. Sus enseñanzas están recogidas en el denominado *Código de Breslau*, que consta de 35 tratados, en uno de los cuales se describen disecciones realizadas en el cerdo por ser el «animal más parecido al hombre», según se puntualiza.

De la Escuela Salernitana se pueden citar varios autores de tratados médicos como: Cofón el joven con su *Ars menendi*; Arquimateo con *De*



*advente medici ad aegrotum*; Ricardo Salernitano con *Anatomia Ricardi*. Se daba el caso de que participaban en la Escuela tanto hombres como mujeres, así Trótula dejó escrito *De curis mulierum*. La fama de la Escuela y sus publicaciones tuvo gran influencia en toda Europa y contribuyó a la constitución de otras Escuelas semejantes en Bolonia, París, Montpellier (esta ciudad fue uno de los centros médicos más importantes), que a su vez fueron el germen de la formación de las universidades con sus escuelas médicas: Bolonia, Pádua, París, Oxford, Cambridge, Salamanca, Nápoles, Viena y demás.

En aquella época existían personas que practicaban la medicina sin haber pasado por las Escuelas y sus estudios, lo que motivaba que fueran rechazadas y acusadas por los verdaderos médicos; si bien, en muchos casos los no graduados tenían grandes conocimientos y conseguían resultados exitosos. Este fue el caso de una mujer, Jacoba Félicié, nacida en Nápoles en el siglo XII, pero que vivió y actuó en París y cuyos éxitos causaron la admiración de los ciudadanos, pero también los celos de los médicos, por lo que al ser denunciada por éstos fue juzgada en París y se le prohibió ejercer la medicina.

Incluido en la contribución de los pensadores de las órdenes religiosas al mantenimiento y aumento del saber científico es forzoso tener presente la gran figura de Alberto Magno (1193 o 1206-1280) nacido en Suabia (Alemania); estudió en Pádua y tomó los hábitos de dominico, en cuya orden tuvo que desempeñar cargos importantes e incluso fue nombrado obispo de Ratisbona a lo que renunció después de un cierto tiempo de administrar tal cargo.

Como científico tuvo una gran cultura no sólo por la lectura de las obras clásicas, sino por la profunda y permanente observación de la Naturaleza; hay que recordar que se desplazó por gran parte de Europa —llegando hasta Finlandia— lo que hacía siempre a pie por pertenecer a una orden mendicante que no admitía el traslado en vehículo alguno, de forma que



*Alberto Magno*



el contacto con la Naturaleza por el camino favoreció mucho el estudio de ésta. Aunque estaba dedicado a la teología sostenía que no había que atribuir a Dios todo el devenir de los sucesos, sino que era necesario el estudio de las causas naturales.

Asimismo, era un conocedor completo de los escritos de otros autores, en especial de Aristóteles, y dejó escritos pensamientos como «El ánimo de las ciencias naturales no es simplemente aceptar el juicio de otros, sino la investigación de las causas que son ejercidas en la naturaleza»; en otro punto afirma que «el experimento es la única guía segura en tales investigaciones»; y más adelante formula «debemos preguntarnos qué es lo que la Naturaleza con sus causas inmanentes, puede naturalmente explicar».

Sus conocimientos se extendían por: la física, de lo que es ejemplo el que conocía y usaba cristales de aumento en sus observaciones de la naturaleza, por lo que fue un precursor del microscopio; la geografía en la que dio argumentos demostrando la esfericidad de la Tierra, por lo que habló de la existencia de una «isla» aún desconocida más allá de las costas occidentales europeas, por lo que dio argumentos para el todavía lejano encuentro del continente americano; en la minerlogía concia las combinaciones de las sustancias entre sí, o sea la química, y practicó la entonces denominada alquimia, pero haciendo constar que era absurdo buscar la obtención de oro mediante la piedra filosofal; escribió su cosmología deducida de la contemplación de los astros; hizo una minuciosa catalogación de la flora europea; llegó a ser un gran zoólogo, dejando escritos varios volúmenes sobre la clasificación que elaboró de los animales, donde además incluyó sus observaciones sobre la fisiología de éstos, enfatizando la importancia de la experimentación.

A parte de los muchos libros que se conservan de Alberto Magno sobre teología, filosofía, religiosos, políticos y morales, es también ingente la cantidad que dejó sobre biología y otras ciencias, entre los cuales se encuentran: *De coelo et Mundo*, *De vegetabilibus et plantis*, *De animalibus*, *De motibus animalium*, *De nutrimento et nutribili*, *De aetate*, *De Morte et vita*, *De spiritu et respiratione*, *De memoria et reminiscencia*, *De somno et vigilia*, *De intellectu et intelligibili*,... Sólo sobre plantas escribió siete libros y relativos a animales fueron veintiséis, basados en sus investigaciones originales, describiendo gran número de nuevas y precisas observaciones.

Por otra parte, fue el maestro del gran filósofo italiano, también dominico, Tomás de Aquino (1225-1274) quien siguió sus criterios sobre la ciencia y la necesidad de desarrollarla mediante la experimentación.

En ese ambiente, es justo recordar la figura de Mondino de Liuzzi, nacido en Bolonia hacia el año 1270, ciudad en la que muere en 1326. Mondino fue enseñante de anatomía y de demostraciones prácticas en el ateneo boloñés, viviendo luego el nacimiento de la Universidad, en la que se recoge la tradición de la Escuela Salernitana que había impulsado los estudios anatómicos realizados en animales. Siguiendo esta sistemática, recopila su saber en el libro titulado *Anatomia*, el cual fue texto básico de los estudiantes de medicina de muchas generaciones, en el que se detallan el cómo y cuándo se deben realizar las disecciones de animales. Por otra parte, aunque cita continuamente a Galeno, con frecuencia lo hace para corregir sus errores y discutir sus opiniones, con lo que se da inicio a la crítica basada en las nuevas observaciones, abandonando la idea de las grandes autoridades de la antigüedad como indiscutibles.

En su época, Mondino fue considerado «el padre de la anatomía descriptiva» y citado por múltiples autores como Guy de Chauliac (aproximadamente 1300-1368), el considerado fundador de la cirugía francesa y discípulo del ateneo boloñés, quien cita a Mondino como el gran maestro en su obra *Cirurgia Magna*, en la cual hace una exposición detallada de la cirugía de su tiempo incluyendo disecciones en animales.

En el siglo XIII el médico Feliche realizando disecciones se dio cuenta de que el páncreas no era un simple trozo de carne como hasta entonces se había supuesto, sino una víscera con una función distinta a la contracción muscular. En esta época ya renace la práctica de las autopsias, pero no tanto para estudios anatómicos sino más bien para dilucidar el origen de las causas de la muerte, con fines que hoy llamaríamos médico-legales. Así y todo, el retomar esta práctica fue mejorando técnicas y preparando el terreno para los estudios de periodos siguientes.

Como personajes sobresalientes en la práctica médica se pueden citar al valenciano Arnau de Vilanova (aproximadamente 1230-1313), que adquirió un gran prestigio; se trasladó a París, donde con el tiempo tuvo problemas con los médicos locales por lo que emigró a Sicilia; practicó la alquimia y fue el maestro en este arte del mallorquín Raimón Lull; Vilanova dejó una multitud de estudios sobre temas como: metodología médica, fisiología, clínica, farmacología, toxicología, higiene, dietética...

que recogió en su *Speculum medicinae*, que fue un clásico en la medicina medieval desde el siglo XIII.

Pero simultáneamente al progreso de la ciencia médica y la gran cantidad de publicaciones que aportaban los diversos autores, en la práctica continuaban existiendo una serie de supersticiones que se suponían de efecto curativo, sin la menor base científica, creadas por tradiciones descabelladas y fantasías ridículas. Un buen ejemplo de ello es el maravilloso «Bálsamo de Fierabrás» citado por Cervantes en el Quijote, al que éste atribuía nada menos que las siguientes propiedades; dícele Quijote a Sancho: *«Es un bálsamo que... no tienes más que hacer sino que cuando vieres que en alguna batalla me han partido en dos por medio del cuerpo... bonitamente la parte del cuerpo que se hubiere caído al suelo la pondrás sobre la otra mitad que quedare en la silla, advirtiendo de encajallo igualmente y al justo. Luego me darás a beber solos dos tragos del bálsamo y verasme quedar más sano que un manzana»*.

Pues bien, la base que justificaba tales virtudes del Bálsamo de Fierabrás, desde el siglo XII, es la siguiente: existió en Francia un «cantar de gesta» en el cual se refería que Fierabrás, hijo de un rey sarraceno, conquistó y saqueó Roma, de la que robó sagradas reliquias, entre las que se encontraban dos barriles con los restos de las esencias que se emplearon para embalsamar el cuerpo de Jesucristo; a tal líquido se atribuía el curar cualquier herida de quien lo bebiera. El brebaje habría sido reconquistado más tarde por Carlomagno y devuelto a Roma. Evidentemente, los fundamentos del valor sanador del bálsamo no era de tipo científico.

Otra receta, realmente efectiva, pero a la que sin duda le sobraban varios de sus ingredientes, era la llamada «esponja anestésica» que estaba empapada de un líquido consistente en, además del opio, una serie de sustancias como: beleño, mandrágora, jugo de moras, euforbio, hiedra y semillas de lechuga. Existieron durante la Edad Media y hasta bien entrado el Renacimiento, multitud de otros «compuestos» de los que se decía que eran remedios definitivos: el unguento blanco, el aceite de Aparicio o de los vizcaínos, en cuya composición se hallaban: aceite, trementina de abeto, vino blanco, polvo de incienso, trigo limpio, harina de hipérico y valeriana, a lo que había que añadir cardo, pero con la condición de que estuviera bendito.

Entre tal polifarmacia diparatadamente imaginativa, tuvo gran primacía la «Triaca Magna» compuesta por más de 57 sustancias entre las que entra-

ba nada menos que la carne de víbora. Se cuenta que para su elaboración se reunían en sesión solemne: nobles, priores, médicos y farmacéuticos de la ciudad; y por supuesto, se le atribuía toda clase de efectos sanadores, a semejanza de lo que hoy día llamamos «productos milagros».

Ante la creencia de que ciertas enfermedades eran atribuidas a que el paciente se hallaba poseído por espíritus malignos, se pretendía librarlo de ellos administrándole como alimento las sustancias más repugnantes que estuvieran al alcance, con la esperanza de que fueran tan desagradables que resultaran insoportables a los espíritus; fue lo que se llamaba la «botica de las inmundicias».

Por otra parte, desde el siglo XIII y XIV se acrecienta la práctica de las autopsias siguiendo las pautas de Galeno, que continúa siendo autoridad indiscutible, pero con el afán de ir descubriendo en el organismo nuevas vísceras y planteando sus posibles significados biológicos. Es en Bolonia donde existe una mayor actividad de este tipo de estudios que irradia a las cercanas Pádua, Pavía, Módena, Pisa y demás. De hecho, el norte de Italia se convierte en el foco del saber médico en Europa de donde surgen los adelantos y hallazgos más importante, lo que atrae a los investigadores médicos de aquellos tiempo, los cuales terminados sus estudios al volver a sus respectivas tierras natales continúan las metódicas adquiridas y desarrollan la experimentación animal en sus ciudades de origen. Así es que las prácticas experimentales se extienden incluso hasta ciudades más lejanas como Montpellier y Lérica.



*Jean Françoise Fernel.*

Pero por supuesto esta expansión alcanza también centros de mayor importancia como la Universidad de París. En ésta destaca Jean Françoise Fernel (1497-1558), el cual como hombre de la época se forma en el estudio del saber de su tiempo que incluye desde las artes hasta la astronomía y la cosmografía, en la que precisamente se hace célebre al determinar el grado del meridiano. Tanto es así que su vocación médica se despierta posteriormente, obteniendo el doctorado a los 33 años. En seguida se le nombra

profesor de la escuela de medicina y comienza la producción de libros como la *Universa Medicina* en el que incluye en tres partes los conocimientos de *Physiología*, *Patología* y *Terapéutica*, libro que fue editado sucesivamente hasta finales del siglo XVII, en el que todavía la enseñanza está basada en las doctrinas de Galeno, pero a las que se añaden conceptos de investigación propia en animales y en humanos, como fue la descripción del canal central de la médula espinal.

En sus libros recoge el saber médico medieval heredado de la cultura greco-latina, pero a la que añade los conocimientos provenientes de las culturas islámica y bizantina. En uno de sus escritos imagina un diálogo entre las figuras de Hipócrates, Platón, Aristóteles y Galeno. En sus escritos comienza ya la tendencia renacentista de ir descubriendo las inexactitudes de las doctrinas de Galeno, pese a lo cual a J. F. Fernel se le conoció en Francia como «El Galeno moderno». En realidad, es ya un experimentador renacentista.

Finalizando el siglo XV nace cerca de Zurich quien revolucionará la medicina medieval, criticará las grandes autoridades de la época clásica, impondrá nuevas doctrinas médicas y, en suma, dará inicio al Renacimiento, se trata por supuesto, de Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), quien quiso apodarse con el nombre de Paracelso, como recuerdo de su admirado médico Celso de la Roma Imperial. Un ejemplo de su rechazo respecto a Galeno es que en cuanto la diabetes negó que fuera la incapacidad renal de retener la orina y dictaminó que se trataba de una enfermedad de origen sanguíneo; observó que al hervir la orina y luego dejarla secar, quedaba un residuo seco de color blanco que interpretó como sal, cuando en realidad era azúcar.



*Paracelso.*

En suma, se opuso a los maestros de su época y rompió con los clásicos a los que criticó duramente, hasta el punto de quemar públicamente los libros considerados hasta entonces como indiscutibles, frente a los cuales escribió sus propias obras: *Omnia Médico-chemico-Chirurgica* y el tratado *Magna Chirurgia*.

A lo largo de su vida siempre buscó nuevos medicamentos que se apartaban de los hasta entonces empleados, revolucionando la terapéutica, con la esperanza de encontrar siempre la forma de obtener la curación, ya que alegaba que «...jamás ha creado Dios ninguna enfermedad para la que, a la vez, no haya creado también la medicina apropiada y el remedio adecuado». Es el comienzo del periodo siguiente.

## RENACIMIENTO

Nadie ignora el cambio sustancial en la Cultura Occidental que supuso el paso de la Edad Media a lo que vino a llamarse como Edad Moderna, pero que sin duda la denominación más expresiva es la del Renacimiento, pues son muchas las prácticas y las mentalidades de los casi diez siglos de medioevo que se rompen, se desechan, se superan y principalmente se da rienda suelta a la creatividad y al cambio en la forma de pensar y de vivir, significando por lo tanto, un verdadero renacer de la cultura y del saber humano.

Tan explosiva y drástica convulsión, como es natural, se debió a muchas causas, pero no hay duda que algunas de ellas fueron de singular importancia. Un hecho trascendental tuvo lugar al final del siglo XV, concretamente en el año 1492, en el que se expande por Europa la sorprendente noticia de que unos navegantes que se habían aventurado a poner rumbo hacia occidente acababan de encontrar lo que vino a llamarse un Nuevo Mundo: inmenso, muy distinto a todo lo imaginable y habitado por poblaciones humanas desconocidas hasta entonces por los europeos y con culturas propias sumamente diferentes a las nuestras. Este insospechado hecho suponía, por una parte, el recobrar la antigua idea que había sido olvidada de la esfericidad de la Tierra y por otra, abría la posibilidad de indagar y conocer el contenido de tan sorprendentemente novedoso descubrimiento.

Otra causa fue la paulatina transformación socio-política que suponía la desaparición del sistema feudal lo que daba paso a estructuras de otros tipos como la constitución de naciotes estados y repúblicas, más o menos independientes, y la mayor interrelación entre todas ellas.

En cuanto a la nueva forma de pensar, fue decisiva la exaltación del ser humano y su cuerpo, liberándose, en parte, del tema religioso que había presidido el medioevo. Este hecho dio lugar a una verdadera explosión de las nuevas formas del arte que, sin abandonar el tema religioso, abarcan también la arquitectura civil y el cuerpo humano en las artes plásticas. Lo que, por cierto, implica el estudio y conocimiento de la anatomía corporal por parte de los escultores, grabadores y pintores. Así fue cómo los grandes innovadores que estaban transformando el arte se interesaron vivamente por el conocimiento de la anatomía a fin de mejorar con mayor exactitud la representación de los seres humanos, hasta el punto de asistir con regularidad a las disecciones que se efectuaban en las facultades de medicina, como fue el caso, por ejemplo, del escultor Donatello (1386-1466), de los pintores Andrea Verrochio (1405-1588), Luca Signorelli (aproximadamente 1441-1523) y hasta de Antonio Pollaiuolo (1432-1498), del que se dice que él mismo realizaba las disecciones. De las láminas que dejó Leonardo da Vinci (1452-1519) como consecuencia de sus estudios anatómicos ha llegado a decirse que son «los dibujos más brillantes jamás creados»; él mismo proyectó un tratado (*Il libro dell'Anatomia*) que no llegó a concluir y aunque existen algunas partes del mismo y bosquejos, la mayoría se ha perdido.

No hay que olvidar que una de las características por la cual el movimiento fue llamado precisamente Renacimiento, se debió al interés en hacer renacer la cultura clásica anterior a la Edad Media, esto es volver al arte y el pensamiento greco-latino. De forma que se comenzó por la correcta traducción e, incluso, depuración de los textos antiguos, tal es así que en cuanto al conocimiento de la anatomía corporal de los humanos se realizaron nuevas versiones de los escritos antiguos, como fue el caso de Günther de Andernach (1487-1574) quien escribió la correcta exégesis del libro *Sobre los procedimientos anatómicos* de Galeno; de igual forma su coetáneo y discípulo Jacques Dibois (1478-1555), apodado Silvio, revisó el texto *Sobre el uso de las partes*, del mismo autor clásico.

Dicho movimiento fue de tipo helenístico, de modo que consideraba superior la herencia recibida de los griegos, por lo que impusieron la normalización de los términos empleados en medicina, haciéndolos derivar de las palabras originales griegas; así es cómo Silvio y Günther de Andernach crearon denominaciones hoy corrientes en anatomía como: gástrico, cístico, pericardio, pericráneo, colon y otras muchas.



Un personaje típico del inicio del Renacimiento, fue precisamente un médico español de nombre Andrés Laguna (1499-1559), nacido en Segovia y que cultivó una cultura universal; estudió artes durante varios años en la acreditada Universidad de Salamanca, pero la inquietud por ampliar su cultura le llevó a París, donde además de graduarse en artes estudió lenguas clásicas para poder leer en latín y en griego los originales del legado de Dioscórides, del que fue un excelente divulgador editando *Annotationes in Dioscoridem Anazarbeum* (se reeditó 22 veces) y más adelante en castellano la *Materia médica*, textos en los que corregía los errores de antiguos traductores, aportaba comentarios propios de su experiencia como médico, que era extensísima pues había viajado por gran parte de Europa y tenido como pacientes a papas, cuando estuvo en Roma, y a su regreso a España a los reyes Carlos I y Felipe II.

Aunque rechazó el saber de los alquimistas por arcaico y no comprobable, no dejó de conservar algunas formas medievales como recomendar en el caso de la peste una infusión a base de camaleón «tanto del blanco o como del negro»; también admitió como tratamiento, en otros casos, el uso de gemas. Sin embargo, en general, tuvo una visión ya moderna de la medicina como expuso en su discurso doctoral que pronunció en Bolonia y en los más de treinta libros que editó: *Método de Anatomía, Sobre la vida de Galeno, Tratado de pesos y medidas medicinales, Abecedario de los Dogmas*, etc...

Laguna no sólo fue un traductor y comentarista de textos clásicos, un graduado en artes, un renombrado médico, un autor de decenas de libros, sino que fue un gran entendido en botánica, prueba de ello es que el rey Felipe II le encargó fundar un Jardín Botánico, para lo cual se escogió el Real Sitio de Aranjuez.

Por otra parte, un nuevo cambio que surgió en el Renacimiento fue el hecho de que —como se comentará más adelante— no sólo se descubrió el Nuevo Mundo geográfico sino que a ello se sumó la contemplación de otro nuevo mundo: el infinitamente diminuto, gracias a la invención y perfeccionamiento del microscopio, que permitió al ser humano contemplar la estructura y composición de cuanto constituía su entorno cotidiano.

Por supuesto un hecho de capital importancia fue la invención de la imprenta, en la primera mitad del Renacimiento, lo que dio lugar a la masiva difusión del saber, no sólo del clásico, sino sobre todo de los

nuevos hallazgos de la ciencia y los descubrimientos que se producían. La imprenta trajo, además, la posibilidad de transmitir en los libros la descripción de los objetos mediante imágenes, lo que fue fundamental para presentar los hallazgos novedosos, tanto anatómicos como tecnológicos.

### **Las láminas anatómicas**

Por lo antedicho, los estudios anatómicos, derivados de las autopsias practicadas por los cirujanos, fueron plasmados en dibujos y láminas de extraordinaria perfección y detalle que impulsaron los conocimientos sobre de cuerpo humano, ello condujo a que se pasara a investigar las funciones de los distintos órganos y miembros, para lo cual se comenzó a practicar de nuevo la experimentación en animales. Éste es el caso del excelente cirujano de Bolonia Jacobo Berengario da Carpi (1470-1530), que fue a su vez un riguroso e incluso artístico dibujante de sus hallazgos, dejando para la posteridad magníficas y detalladas láminas anatómicas de humanos y de animales.

Berengario fue un típico hombre del Renacimiento de trato abundante con los artistas de la época, amigo e influenciado por Leonardo Da Vinci, coleccionista de obras de arte y mantenedor de disputas tormentosas con Benvenuto Cellini ya que ambos eran de carácter irascible y violento, todo lo cual simultaneaba con ser profesor de Anatomía y Cirugía en Bolonia.

Descontento de las descripciones tradicionales introduce en sus escritos juicios y opiniones propias; como también lo hacía, en la misma época, el español Andrés Laguna, como ha sido ya comentado, quien en su obra *Métodos Anatómicos* expone interpretaciones personales.

Otro aspecto de Berengario es que pasa a la historia principalmente por los más de quinientos dibujos y grabados de su mano o de la de sus discípulos, instaurando una verdadera tradición en Bolonia.

Esta práctica da origen a la costumbre de plasmar en minuciosos grabados las observaciones efectuadas, como los precisos dibujos de esqueletos de las más variadas especies animales realizados por el holandés, nacido en Gröningen, Volcher Coiter o Koyter (1534-1576) que estudió en Bolonia, ejerció de médico en Nüremberg y sirvió como tal en el ejército, falleciendo en una campaña, en tierra francesa. Sin duda, fue un

fiel continuador de la tradición de Carpi. Tuvo una especial predilección por las aves, de las que estudió la anatomía y plasmó en sus peculiares dibujos la osamenta de pavos reales, periquitos, grullas, cormoranes,...

Asimismo, Coiter ha sido el introductor de la embriología, ya que observó diariamente la evolución del embrión de los pollos, hasta la eclosión del huevo. Por otra parte, descubrió el hecho de que el corazón continúa latiendo durante un cierto tiempo después de muerto el animal y precisó que los ventrículos eran la parte del corazón que permanecía contrayéndose más tiempo. En su libro *Externarum et Internarum Principalium Humani Corporis* describe con detalle y rigor el aparato sexual femenino.

Más adelante el boloñés Carlo Ruini (1530-1598), que como típico renacentista era polifacético, pues fue un prestigiado cirujano veterinario, además de jurista y arquitecto, y del que se conserva el libro en el cual, siguiendo la tradición de la escuela de Bolonia, pueden apreciarse unos minuciosos y abundantes dibujos de la anatomía y el esqueleto del caballo, así como la descripción de sus enfermedades y de la terapéutica que se les puede aplicar, por lo que tal obra constituye un hito de los conocimientos científicos en medicina veterinaria. El libro titulado *Anatomia del cavallo, infirmità e suoi remedi* fue publicado póstumamente en 1598.

Ruini fue, a su vez, un precursor de la interpretación exacta del largo y controvertido problema sobre el correcto conocimiento de la circulación sanguínea, las funciones del corazón y de los vasos, que fue definido con exactitud 30 años más tarde por el gran anatomista Vesalio y perfeccionado más tarde por W. Harvey.

En esta época van siendo ya muchos autores los que plasman sus experiencias y hallazgos en dibujos que con el advenimiento de la imprenta se convierten en láminas. Entre ellos se pueden citar: Charles Etienne (1504-1564), Eustaquio (1500-1574), Cannano (1515-1579) y otros varios, entre los que descuella el gran cirujano francés Ambrosio Paré (1510-1590), de hecho fue quien revolucionó la cirugía europea aportando nuevas técnicas quirúrgicas en humana y en animales (cirugía experimental) que recogió en una muy extensa publicación: *Dix Livres de la Chirurgie*. Fue además un minucioso diseñador de instrumental adecuado a sus técnicas innovadoras y asimismo ideó miembros artificiales, de hierro, todo lo cual aparece en láminas, en su publicación *Monstruos y Prodigios*.

Sin embargo, aunque es más conocido por su preeminencia entre los pintores del Renacimiento, Leonardo da Vinci (1452-1519) ha sido autor de las láminas anatómicas, principalmente de huesos, músculos y sus funciones, las cuales además de ser singulares estudios en que se intenta comprender la mecánica del cuerpo humano, son de una gran exactitud y belleza. Su obra escrita, luego del inicial *Manuscrito Anatómico A*, no llegó a completarse ni a conservarse, pues muchos de los capítulos del proyectado *Il libro dell'Anatomia* han desaparecido (como se comentó anteriormente), lo que ha representado una verdadera pérdida para la ciencia ya que sus criterios eran de lo más intuitivos y de mayor agudeza que la de sus contemporáneos.

### **La edad de oro de los anatomistas**

Desde la más remota antigüedad los estudiosos del cuerpo de las aves y los mamíferos, por tanto también de los humanos, estaban preocupados en la interpretación de lo que luego se conoció como sistema circulatorio. Sin duda, a lo largo del tiempo se fueron produciendo notables avances, de lo que fue un ejemplo el trabajo y doctrinas de Galeno (pero no acertó a desentrañar la solución) que subsistieron a lo largo de la Edad Media y alcanzaron a llegar al Renacimiento, por lo tanto, esta época tenía pendiente el explicar de forma definitiva el fenómeno de la circulación de la sangre.

Ya fue comentado anteriormente que Volcher Coiter a mitad del siglo XVI había hecho la observación de que en los animales recién muertos el corazón perduraba latiendo mientras el animal iba perdiendo temperatura y que la última parte del órgano que dejaba de contraerse era su base. En realidad, es seguro que tal conocimiento se tenía desde muy antiguo, pues es obvio que los primeros cazadores habían observado ya tal fenómeno, pero la primera cita científica corresponde al mencionado autor. Sin embargo la explicación completa de la circulación sanguínea no se alcanza hasta finales del Renacimiento gracias a grandes investigadores como: Vesalio, Servet y Harvey, que serán comentados a continuación.

Andrés o Andrea Vesalio (1514-1564), aunque su nombre sea típicamente italiano y su vinculación posterior con la Universidad de Pádua tan intensa, pues en ella realiza gran parte de su obra, él era nacido en Bruselas pero de familia alemana por lo que se supone que su apellido Vesalio ha

sido, en realidad, la italianización de un apellido germano. Hay quien opina que podía llamarse, en realidad Wesel o Wesel, que en alemán significa «comadreja», pues en su escudo de armas figuran tres ejemplares de dicho animal. Se llamara como se llamase, provenía de una familia de médicos que llevaban tiempo al servicio del emperador Carlos V.

Su primera educación tuvo lugar en Bruselas y en la cercana Lovaina, donde empezó a demostrar una extraordinaria capacidad intelectual, de hombre típicamente renacentista, ya que llegó a dominar los idiomas clásicos: griego, latín,



*Andrea Vesalio.*

árabe y hebreo, así como los de su tiempo. Simultáneamente se siente atraído hacia la biología al leer los escritos medievales de Alberto Magno, que le suscitan la inclinación hacia la disección de animales.

Se traslada a París donde estudia medicina durante tres años, lo que le produjo un verdadero entusiasmo por la profesión, hasta el punto de que para conocer bien la estructura de los huesos humanos se introducía en los cementerios para conseguirlos; incluso se aficionó a realizar algunas disecciones de animales juntamente con su amigo Miguel Servet. Sin embargo, estaba descontento de sus maestros por ser seguidores rutinarios de las enseñanzas de Galeno, a las que no aportaban nada nuevo.

Vesalio volvió a Lovaina donde llevó a cabo más disecciones, cuyas observaciones publicó en su primer libro, a los 23 años, en el que compara la terapéutica galénica con la árabe; allí consiguió el título de bachiller en medicina. Se traslada entonces a la Escuela Médica de Pádua en la que presenta su tesis doctoral fruto de la cual es nombrado al día siguiente Profesor de Cirugía y Anatomía.

Sus clases fueron una verdadera revolución en la universidad de su época, ya que abandonaba la tribuna de la cátedra para bajar a realizar la disección en el cadáver; reforzaba su explicación y las prácticas con láminas que dibujaba, siguiendo la tradición de la escuela de la cercana Bolognia; incluso después de la explicación realizaba disecciones en animales

para completar la clase. Eran tan sensacionales y docentes sus enseñanzas que en el documento que prorrogaba su nombramiento se dice textualmente que «había suscitado gran admiración entre los estudiantes».

Durante este tiempo escribió varios informes que le solicitaban desde diversas instituciones sobre problemas anatómicos y escribió un libro en el que corregía los errores de sus antiguos maestros, incluyendo el que los escritos de Galeno se apoyaban excesivamente en observaciones de disecciones realizadas en monos, más que en los humanos; declaró que abandonaba definitivamente a Galeno, todo lo cual produjo un verdadero revuelo en la universidad.

Vesalio para exponer sus teorías escribe el libro *De humani corporis fabrica*, su obra fundamental conocida habitualmente como La Fábrica, que dedica a Carlos V; a continuación escribe el *Epitome* que es un resumen de la Fábrica para uso de los estudiantes, este libro lo dedica al entonces príncipe Felipe.

En estas obras las descripciones anatómicas de las vísceras y huesos son muy correctas, sin embargo, en la deducción de sus funciones fisiológicas contienen algunos errores lo que no impide que sean textos clásicos fundamentales. En sus deducciones, por ejemplo, niega los poros interventriculares del corazón, que describía Galeno, pero no acierta a interpretar con exactitud el polémico problema de cómo circula la sangre por el corazón; en cambio, hace una buena diferenciación entre la sustancia blanca y la gris, en el cerebro. Vesalio tenía entonces 29 años.

Siguiendo la tradición médica familiar, antes comentada, fue reclamado por Carlos V como su médico internista por lo que tuvo que acompañarle en todos sus viajes. Al abdicar Carlos en su hijo, Vesalio pasa al servicio de Felipe II, por lo que se afincó en Madrid, donde su estancia no le resulta cómoda por tensiones con los médicos locales y principalmente por la escasez de cadáveres en los que continuar sus estudios.

Más adelante se dirige a Venecia de camino para realizar un viaje a Tierra Santa, a su regreso cayó enfermo y murió en la isla griega de Zante.

El discípulo de Vesalio y su sucesor en la cátedra, Mateo Realdo Colombo (1516-1559) continúa esta tradición. Nacido en Cremona estudió en Pádua teniendo como maestro al propio Vesalio del que llegó a ser





*Mateo Realdo Colombo.*

su colaborador más íntimo. Con el tiempo, al ser reformada la Universidad de Pisa fue llamado para ocupar la cátedra de Anatomía y a los tres años el Papa lo contrató para explicar dicha disciplina en la Universidad Papal en Roma.

En sus trabajos realiza nuevas experiencias que van más allá de las ya conocidas, llegando a aportar conceptos que contradicen a los de Aristóteles y Galeno, como la descripción de la circulación pulmonar en su obra *De re anatomica*, afirmando que la sangre en el corazón no pasa directamente del ventrículo derecho

al izquierdo, como creía Galeno. Por fin su descripción es exacta, corrigiendo las opiniones anteriores, pues en el libro —que dedicó a Paulo IV— se puede leer: «la sangre es transportada por una arteria con aspecto de vena hasta los pulmones, desde donde vuelve por la vena con aspecto de arteria al ventrículo izquierdo del corazón».

Esta observación coincidió en el tiempo con lo que sostenía Miguel Servet (1511-1553). Sin embargo, erróneamente se ha afirmado que la resolución del problema circulatorio que estaba pendiente desde el medioevo corresponde a W. Harvey, cuando en realidad fue descrito correctamente por Realdo Colombo y Servet, al mismo tiempo.

Contemporáneo de Colombo fue Gabrielle Falloppio (1523-1562) nacido en Módena donde cursó sus primeros estudios, trasladándose luego a Ferrara para dedicarse a la medicina y parece que realizó allí su doctorado; la intención de Falloppio era dedicarse a la cirugía pero no tuvo en esta profesión resultados satisfactorios; sin embargo, conocía tan bien la anatomía, que estuvo de enseñante en Pisa, pero el esplen-



*Miguel Servet.*

dor de la corte de los Medicis, en Florencia, le atrajo de tal forma que se trasladó a dicha ciudad donde efectivamente tuvo ocasión de realizar disecciones en diferentes clases de animales procedentes del zoo de los Medicis, incluyendo grandes mamíferos como, por ejemplo, leones.

De sus experiencias extrajo, entre otras conclusiones, que era errónea la idea aristotélica de que en el cuerpo de los animales existen órganos a los que adjudicó la condición de «simples», pues él pudo demostrar que las paredes de los órganos estaban constituidas por varias capas de texturas diferentes (tejidos) con distintas estructuras y funciones; llegó a clasificar los órganos en voluntarios, involuntarios y mixtos según las fibras que los constituían y definió a éstas como «componentes elementales y fundamentales de todas las partes sólidas del organismo».

Se trasladó a Pádua al ser requerido por la universidad para suceder en la cátedra a Vesalio y Realdo Colombo. Escribió un libro titulado *Observaciones anatómicas* que viene a ser un comentario sobre la Fábrica de Vesalio en el que corrige algunos errores del autor y añade nuevos conceptos y datos. Esa crítica la hizo de forma amistosa, y se la mandó a Vesalio, que se hallaba en Madrid, el cual le contestó también muy cordialmente en un escrito que tituló *Observaciones críticas de la anatomía, de Gabrielle Falloppio*; tal escrito no llegó nunca a las manos de su destinatario, que murió prematuramente. Por cierto que en ese escrito, Vesalio, además de reconocer los propios errores que le habían sido criticados, se queja amargamente del poco interés de la corte española hacia los estudios científicos.

Muchas han sido las aportaciones anatómicas que realizó Falloppio, desde la minuciosa descripción del ojo y del oído, de la estructura del sistema renal y de las trompas uterinas que llevan su nombre. Asimismo estudió en diversas especies de animales el desarrollo embriológico de los huesos y los dientes, desde su origen.

Todas las nuevas metodologías surgidas para mejorar los conocimientos anatómicos, se fueron extendiendo, por lo que va cristalizando la idea de que la experimentación en animales es imprescindible para el conocimiento de las funciones corporales, esto da lugar a que se considere de gran importancia la actividad de investigar experimentalmente, para alcanzar resultados originales.

La cumbre de las enseñanzas médicas en Europa se centra en Pádua donde se continúa la tradición de Gabrielle Falloppio y de su discípulo



Fabricius d'Acquapendente (1537-1619), el cual estudió en dicha ciudad en la que posteriormente enseñó anatomía como profesor, y donde hizo la importante aportación de describir las válvulas venosas en su escrito *De venarum ostiis* hecho que tuvo gran trascendencia pues entre sus alumnos se encontraba un inglés que se había trasladado a Pádua atraído por el gran nivel investigador de aquella universidad: W. Harvey, quien quedó impresionado por el descubrimiento de las válvulas venosas que acababa de hacer su maestro.

### Sistema cardiovascular

Lo que fue Vesalio para el siglo XVI como anatomista, lo es William Harvey (1578-1657) para el siguiente siglo. Originario de un pequeño pueblo del condado de Kent (Inglaterra) estudió en Canterbury aficionándose a la lectura de los clásicos —Aristóteles, Platón, Galeno, Erasístrato— y a la contemplación de la naturaleza que le lleva a interesarse vivamente por el cuerpo de los animales y los humanos. Decide dedicarse a la medicina para lo que ingresa en la universidad de Cambridge, pero las enseñanzas que recibe las considera insuficientes por lo cual resuelve viajar a Pádua, que en aquella época era, sin duda, la escuela de medicina más acreditada.

Efectivamente, allí encuentra a maestros como Realdo Colombo, discípulo directo de Vesalio y su colaborador más íntimo, y a Fabricius d'Acquapendente, quien acababa de descubrir la existencia de las válvulas venosas, lo que le impresionó profundamente, como queda dicho anteriormente. Con ellos realiza gran cantidad de disecciones y se especializa en el estudio del aparato cardiovascular. Una vez graduado regresa a su país.



*William Harvey.*

De vuelta a Londres, Harvey continúa su investigación sobre el sistema cardiovascular y al observar que el corazón aislado de un animal

se contrae como un músculo se da cuenta de su función de bomba impelente, abandonando la interpretación de Galeno que suponía que el corazón aportaba a la sangre un «impulso vital». En otras experiencias en oreja de ovejas vivas, sienta el principio de la circulación sanguínea; más aún, realizando vivisección en serpientes esclarece el que la sangre afluye al corazón —gracias a la existencia de las válvulas venosas de las que había oído hablar en su estancia en Pádua— por la vena cava y es luego expelida por la arteria aorta, con lo que realiza el importantísimo aporte a la medicina de explicar correctamente la mecánica del aparato circulatorio (en realidad ya descrito por otros autores), lo cual publica en 1628 bajo el título de *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguis in Animalibus*.

Pronuncia gran cantidad de conferencias explicando la función del corazón y de qué manera la sangre es impulsada para recorrer un circuito volviendo al corazón. Con todo ello y las demostraciones que hacía en animales adquiere un gran prestigio, hasta el punto de que el rey de Inglaterra le invita a trabajar bajo su protección, lo que le supuso tener a su disposición la gran variedad de animales que existían en las colecciones reales.

En el libro antes mencionado, da cuenta exacta de las diferencias estructurales entre las arterias y las venas, intuyendo la existencia de los capilares pero sin poder demostrarla porque aún no se contaba con el microscopio. El libro incluye la descripción de los métodos experimentales practicados e incluso se dedica a cuantificar los parámetros cardíacos como: el número de latidos por minuto, el peso —medido en onzas— de la sangre en el ventrículo izquierdo, la cantidad de sangre que sale por la aorta, la sangre total circulante, la velocidad con que circula y otros muchos datos; a su vez demuestra que la cantidad de sangre que expulsa el corazón hacia los pulmones es igual a la que sale por la aorta.

Además de estos estudios investiga sobre la formación y crecimiento de los animales: comprueba la evolución del embrión de pollos, en huevos de gallina, reuniendo todas estas investigaciones en su segundo libro, que titula *Sobre la generación de los animales*. Dejando toda esta ingente obra, murió en Londres a los 80 años.

## Las transfusiones e inyecciones intravenosas

Una de las consecuencias de los estudios de Harvey fue que en 1665 es practicada por Richard Lower (1631-1691) la primera transfusión de sangre de perro a perro, con lo que se empieza a vislumbrar la aplicación terapéutica de los descubrimientos fisiológicos y así se pasa a transfundir sangre de perro a humanos, pero en este caso con fatales consecuencias. Sus trabajos son recogidos en la publicación *Tractatus de corde*, que aparece en 1669.

Otra de las aplicaciones que se entrevén es la de la administración de fármacos por vía intravenosa, que se consiguió mediante un canuto de pluma de ave cortado en bisel y sujeto a una pequeña vejiga; lo realizó en 1656 un arquitecto llamado Christopher Wren (1632-1723) y sin fines terapéuticos, inyectando en la vena de un perro una buena dosis de vino de Jerez, observándose inmediatamente síntomas claros de embriaguez. El hecho llamó la atención del eminente físico R. Boyle, quien con su colega R. Hooke —de los que se hablará más adelante— probaron por la misma vía el efecto hipnótico del opio, con resultado positivo y la administración de azafrán, también con claro efecto.

En el ser humano se practicó al poco tiempo por el médico alemán Johann Daniel Major (1634-1693), quien comunicó la experiencia en *Chirurgia Infusoria* (1664); y por Johann Sigismund Elsholtz (1623-1688) que a su vez lo publicó en su escrito *Clysmatica Nova*, en el que da cuenta de la comprobación de la nueva técnica, primeramente en cadáveres, luego en animales y finalmente en seres humanos vivos, en los que obtuvo excelentes resultados. La novedosa técnica de administración fue rápidamente adoptada en medicina. En realidad, la práctica de la administración endovenosa, hoy día de uso rutinario, todavía tardó muchos años en irse mejorando, como se verá más adelante.

En la larga historia de las inyecciones intravenosas se podría recordar que ya Galeno había introducido sangre en las arterias cerebrales de cadáveres para mejor visualizar la red vascular del cerebro, pero de una forma primitiva sumamente traumática. Con tal finalidad, ya en el Renacimiento, una vez conocidas las experiencias antes comentadas se intentaron mejorar las técnicas anatómicas mediante inyecciones endovenosas, en los cadáveres y en animales, de sustancias colorantes, corrosivas, coagulantes

o incluso solidificables una vez inyectadas, para evidenciar las rutas que seguían por el sistema circulatorio.

Todo lo cual va cambiando drásticamente la mentalidad de médicos y experimentadores de forma que el discípulo del antes mencionado Lower, Johan Jakob Hander (1656-1711), llega a escribir que «los resultados experimentales son de mayor certeza que las oscuras y contradictorias afirmaciones de los autores clásicos de la Antigüedad» (en *Apiarium observationibus medicis centum*, 1687).

## Embriología

Anteriormente ya se ha citado a Fabricius d'Acquapendente, discípulo de Gabrielle Falloppio en la universidad de Pádua y luego profesor de anatomía en la misma; pues bien, este autor dedicó gran parte de su investigación a la embriología comparada investigando no sólo en el feto humano sino también el desarrollo embriológico en distintas especies animales, todo lo cual formó parte de su escrito *De formato foeto*.

Ya ha sido comentado anteriormente que el investigador holandés Volcher Coiter estudió en huevos de gallina la evolución, día a día, del embrión hasta el momento de la eclosión del huevo y el inicio de la vida aérea del polluelo.

Un trabajo parecido fue el relaizado por W. Harvey quien además de sus célebres estudios sobre el sistema cardiovascular investigó sobre la formación y crecimiento de los animales: comprobando la evolución del embrión de pollos, en huevos de gallina, y reuniendo todas estas investigaciones en un libro que titula *Sobre la generación de los animales*, como queda recogido más arriba al comentar la labor investigadora de Harvey.

En realidad este trabajo fue realizado en colaboración con su gran amigo y colega Nathaniel Highmore quien, de acuerdo con su maestro publicó, a su vez, un libro sobre sus experiencias —el cual apareció casi al mismo tiempo que el de Harvey— al que tituló *Historia de la Generación*, en el que aparece la primera referencia en inglés del uso de un microscopio, con el que se pudo aportar cambios en los conceptos previos que existían sobre el desarrollo embriológico en el huevo. En su

libro figuran también excelentes observaciones e ilustraciones de plantas, relativas a la generación de las mismas.

Dicho médico inglés Nathaniel Highmore (1692-1780) estudió y se graduó en el Trinity Collage, alcanzando el doctorado en Oxford. Con posterioridad retornó a su pueblo natal Sherborne a practicar con gran éxito la medicina asistencial.

Su más importante publicación fue el libro titulado *Corporis humani disquisitio anatomica*, que dedicó a su maestro y amigo William Harvey y en el que por primera vez se expone la teoría de la circulación de dicho autor, como la solución del antiguo problema. En este libro se cuenta una extraña anécdota: una señora llegó a su consulta en estado de gran agitación, pues le contó a Highmore que le había caído un diente y al intentar sustituirlo con uno de plata, éste «había pasado de largo» por lo que temía que hubiera alcanzado su propio cerebro. El médico hizo la correspondiente disección en un cadáver y comprobó que existen unos espacios semi vacíos a los que se dio el nombre de senos para-nasales.

Lo que también fue curioso es que en la misma época un coetáneo de Highmore, de nombre Victor Schneider (1614-1680) había asimismo descubierto que los senos para-nasales son espacios vacíos, lo que publicó en su obra *De catarrhis* y por tanto demostró que no contenían «espíritus animales que producían sonidos bestiales como los estornudos o los ronquidos», lo cual era una interpretación corriente entre el vulgo en esa época.

## **Sistema linfático**

Nuevamente se corrige otro concepto de Galeno, el relativo a la absorción intestinal de los alimentos que se creía era efectuada únicamente por el sistema venoso, al publicarse póstumamente, en 1627, la obra de Gaspar Aselli (1581-1626), en ella se describen los vasos linfáticos observados en el mesenterio de un perro.

Este autor nació en Cremona y luego fue profesor en Pavía, allí en una de sus experiencias quería comprobar, en un perro pequeño, el efecto sobre los movimientos diafragmáticos al seccionar el nervio frénico; pues bien, al abrir el abdomen del perro observó en el mesenterio una red de conductos con un contenido blanco de aspecto lechoso; como esto na-

die lo había mencionado anteriormente comprendió que se trataba de un importante descubrimiento; pero cuando quiso comprobarlo disponía de un perro de gran tamaño y al abrir el abdomen no encontró dicha red de conductos, lo que le causó una gran decepción; inicialmente atribuyó este fenómeno a la diferencia de tamaño de los animales, pero luego se dio cuenta de que el primero acababa de comer mientras el segundo estaba en ayunas; en una tercera experiencia dio de comer a otro perro y repitió la operación, observando el color blanco de los conductos repletos del líquido lechoso, confirmando así su descubrimiento; sus resultados fueron publicados póstumamente en la obra *De lactibus sive Lacteis venis*; es de hacer notar que esta publicación es la primera en que las láminas que aparecen en el libro están coloreadas.

El sistema linfático completo se conoció unas décadas más tarde; en primer lugar Jean Pecquet descubre la cisterna que aún lleva su nombre, pero la circulación completa fue descrita décadas más tarde por el médico romano Giovanni Guglielmo Riva (1627-1677) y asimismo por el danés Thomas Bartholin (1616-1680) en Copenhague y el sueco Olaf Rudbeck (1630-1702) en Uppsala, curiosamente estos dos últimos autores discutieron por mucho tiempo la paternidad del término «linfático» que cada uno se atribuía a sí mismo.

El francés Jean Pecquet (1622-1674) nació en París donde comenzó sus estudios generales clásicos que completa en Rouen; a los 23 años se interesa por la anatomía y experimenta en multitud de animales; todavía siendo estudiante publica su primer libro *Experimenta nova anatomica* en la que expone una serie de teorías que le enfrentan con sus maestros que no las aceptan al juzgarlas como increíbles; sin duda por este motivo Pecquet se traslada a Montpellier donde continúa sus experimentos que le llevan al descubrimiento de la cisterna que le hizo célebre y a comunicar que la linfa desemboca en la circulación sanguínea, precisamente en la vena subclavia derecha, conceptos revolucionarios que publica en la *Dissertation sur la circulation du sang et le mouvement du Chyle* y más tarde en *Nouvelle dissection sur les vaisseaux lactés*; fue tal el impacto que tuvieron sus descubrimientos que la colectividad científica se dividió entre los partidarios de la veracidad de los descubrimientos y los que los negaban, entre los que se encontraba nada menos que W. Harvey. La disputa trascendió a la sociedad en general de modo que algunos artistas —entre ellos Molière y Boileau— eran partidarios de aceptar el descu-

brimiento, frente a otros muchos, de modo que el rey Luis XIV se vio obligado a crear una cátedra independiente dedicada a tal tema.

Uno de los que se atribuyó el acuñar el término «linfático» fue, como queda dicho anteriormente, Olaf Rudbeck (o bien Olaus Rudbeckius, nombre latinizado) apodado «el viejo» para distinguirlo de su hijo del mismo nombre. Cuando era aún muy joven describió correctamente el sistema linfático, lo que le aportó un gran prestigio. Mandó construir en su cátedra de Upsala un *Teatrum anatomicum* para realizar allí sus investigaciones anatómicas en autopsia y en animales, estando presentes sus alumnos y otros profesionales interesados.



*Olaf Rudbeck.*

Como hombre renacentista, además de su actividad médica destacó en otras ciencias como la astronomía en la que hizo notables aportaciones e incluso en artes como la música. También fue hombre de inmensa cultura su hijo, denominado «el joven» (1660-1740), quien le sucedió en su cátedra de medicina, pero éste destacó además como notable ornitólogo y botánico, el cual después de un viaje a Laponia recogió sus estudios en un conjunto de dibujos de la fauna, la flora y los paisajes de tan remota y poco conocida región.

El otro contendiente sobre el término «linfático» fue Thomas Bartholin (latinizado como Bartolinus), de Copenhague, de familia de científicos y catedráticos; se consagró, como su padre, a la anatomía, revisó las láminas anatómicas del padre y las publicó, lo que constituyó un trabajo de referencia en toda Europa, durante largos años. Es de recordar que varios conductos glandulares del cuerpo humano llevan su nombre por haber sido descubiertos por él.

## **El cerebro**

Por supuesto, Thomas Willis (1621-1675) no ha sido el primer anatómico que ha estudiado el cerebro, el cual fue objeto de investigación desde la lejana antigüedad, pero es sin duda uno de los autores que ha





*Thomas Willis.*

aportado más a su conocimiento, en el Renacimiento.

Este autor británico nació en una familia afincada en las cercanías de Oxford, en cuya ciudad estudió medicina. En una ocasión que W. Harvey pronunció unas conferencias en la Universidad de Oxford, e incluso, realizó experiencias en animales para demostrar su teoría sobre la circulación sanguínea, tuvo entre los estudiantes que las presenciaron a T. Willis, lo que reforzó en éste su vocación hacia la experimentación.

Willis fue un estudioso en muchos campos de la anatomía y fisiología, a lo que añadió su inquietud por la relación entre tal disciplina y el desequilibrio de ésta en los estados patológicos, así como en los posibles remedios, por tanto, la farmacología; respecto al efecto de los medicamentos, sostenía que no solo hay que describirlos y aplicarlos en la clínica, sino que es esencial poder explicar el mecanismo de acción de los mismos, empezando por conocer, si es posible, la verdadera causa de las enfermedades.

Un ejemplo que viene al caso, fue que recogiendo la orina de un paciente diabético percibió un olor dulzón, lo que le llevó a humedecerse el dedo en la orina y comprobar que efectivamente tenía sabor dulce; en cambio, en otros pacientes diabéticos la orina no presentaba tal sabor; con esa experiencia diagnosticó que existían dos tipos de diabetes: la *mellitus* y la *insípida*. Curiosamente, por los mismos días, el analista Adriaan Van Ostade (1610-1685) había realizado una prueba semejante con la orina de un diabético, con idéntico resultado que Willis.

Durante gran parte de su vida se dedicó a aplicar tales conceptos, precisamente, al estudio del cerebro; enriqueció notablemente los conocimientos heredados de Vesalio, para lo que hizo uso de las nuevas metodologías de inyectar en las venas de los animales sustancias coloreadas y a los cadáveres productos solidificables, lo que facilitó grandemente la observación de las vías y estructuras cerebrales, que evidenciaba en las disecciones practicadas a continuación.



De esa forma, pudo hacer un minucioso estudio de anatomía comparada del desarrollo cerebral de varias especies animales, que aumentó con la investigación de anatomía patológica mediante el microscopio.

También se ocupó de la embriología comparada. Para estos trabajos, macro y microscópicos, reunió un grupo de colaboradores de distintas especialidades, dando inicio al tipo de trabajo que se ha seguido hasta la actualidad: en equipo.

Reunió el resultado de tales experiencias, con las conclusiones que de ellas deducía, en su obra *Cerebri anatomie*, en la que aportó un sin fin de nuevas descripciones de estructuras cerebrales, como su famoso «polígono de Willis», que aunque lleva su nombre, curiosamente, había sido ya descrito por Johann Jacob Wepfer.

Hizo prolongados estudios sobre enfermedades convulsionantes y clasificó otras patologías de tipo nervioso: apoplejías, parálisis, vértigos, coma,... incluyendo los de origen psíquico: manías, melancolía, delirios,... No puede dejarse de destacar que fue quien acuñó el término de «neurología» para esta especialidad. Su doctrina y hallazgos fueron básicos en toda Europa.

Uno de sus numerosos discípulos fue Thomas Sydenham (1624-1689) a quien se apodó como el «Hipócrates inglés» por sus extensos conocimientos médicos; en lo referente al cerebro se especializó en las enfermedades de origen nervioso, alguna de ellas ha conservado su nombre, como la corea aguda infantil que aún hoy se conoce como corea de Sydenham, todo lo cual recogió en su publicación *Observaciones médicas sobre la historia y curación de las enfermedades agudas*. Por ejemplo, en ella se hace una referencia a la diabetes especificando que se trata de una enfermedad de la sangre con sobrecarga de azúcar, cuya causa se achaca a una incorrecta digestión, que fuerza al riñón a excretar el exceso de ciertos alimentos.

Coetáneo de Willis fue el suizo Johann Jacob Wepfer (1620-1695) quien estudió medicina en Estrasburgo, Basilea y Pádua; dedicó gran parte de sus trabajos al estudio del sistema circulatorio del cerebro, descubriendo la irrigación procedente de las arterias carótidas como de las vertebrales, que observaba tanto en autopsias humanas como en animales de experimentación. Ya se ha comentado, que este autor fue el primero en descubrir el hoy día llamado impropriamente «polígono de Willis».

Asimismo, al estudiar la anatomía vascular cerebral se dio cuenta de la causa de algunas enfermedades como la apoplejía, de la que ha sido el primer investigador que la ha relacionado con derrames sanguíneos intracerebrales y, más aún, supone que éstos pueden ser debidos a la obturación de alguna de las arterias que irrigan el cerebro. Lo que constituye el contenido de su libro *Apoplexie*.

Wepfer fue además un infatigable experimentador en animales, tanto de los efectos de las nuevas sustancias farmacológicas como de los venenos conocidos desde antiguo, de los que describe las consecuencias letales sobre el corazón y sistema circulatorio, de sustancias como el arsénico o infusiones de acónito y las de cicuta. Los datos hallados fueron recogidos en su libro *Historia cicutae aquaticae*.

### **Zoólogos y botánicos**

Puede parecer fuera de lugar el comentar autores de estas dos especialidades en un escrito dedicado a la experimentación animal, pero cobra sentido si se tiene en cuenta que en el Renacimiento muchas personalidades poseían una gran cultura y se interesaban por todo tipo de ciencias, especialmente de las cercanas a su profesión principal.

Un claro e importante ejemplo de ello es el caso de Ulisse Aldrovandi (1522-1605) boloñés que estudió derecho y filosofía en Pádua y Roma, pero al volver a Bolonia cursó los estudios de medicina; en Pisa se interesó por la botánica y en una visita a Montpellier quedó prendado por la zoología a la que a su vuelta a Bolonia, se aplicó con empeño, sin dejar de ser profesor de materia médica y de botánica aplicada a la medicina.

Como zoólogo su obra fue de singular importancia pues realizó una clasificación taxonómica de vertebrados e invertebrados no sólo fundada en aspectos exteriores (como eran las existentes desde épocas anteriores), sino en diferencias estructurales internas, para lo que tuvo que practicar numerosas disecciones de animales, que aportaron gran cantidad de datos a las ciencias biológicas, como los contenidos en el libro que estaba preparando cuando le llegó la muerte, titulado *De reliquis animalibus exsanguinibus*, cuya publicación apareció al año siguiente.

La publicación de su magna obra fue tardía, de forma que en vida del autor sólo aparecieron los tres volúmenes dedicados a las aves; el resto

fue publicado por sus discípulos de forma muy fidedigna a los textos y reproduciendo, en forma xilográfica, las minuciosas ilustraciones originales del autor. La publicación escalonada de toda la obra fue apareciendo hasta completase, gracias al naturalista holandés Giovanni Cornelio Uterverius (1542-1619) y los escoceses Bartoloemo Ambrosinus (1588-1657) y Thomas Dempster (1579-1625).

Un ilustre discípulo de Ulisse Aldrovandi fue el médico y naturalista holandés Volcher Coiter, que ya ha sido citado en este escrito varias veces, como embriólogo, así como estudioso de la anatomía de las aves y por haber sido el primero en publicar la observación de que el corazón de los mamíferos y de las aves continúa un tiempo latiendo después de haber muerto el animal (ya comentado).

Como botánico se puede citar el caso de Rudolf Jacob Camerer (o Camerarius) (1665-1721), médico alemán a la par que Director del Jardín Botánico de Tübingen, su ciudad natal y donde era profesor de medicina. Como botánico realizó el importante trabajo experimental que demostraba que en los vegetales superiores el polen es el agente masculino en las plantas dioicas, como dejó escrito en una *Epistola*, lo que produjo el que otros botánicos se interesaran en el tema y comprobaran que igual sucedía en las plantas monoicas.

Como se exprondrá más adelante, un autor típicamente renacentista, experto en multitud de ciencias fue el médico holandés Hermann Boerhaave (1668-1738), quien entre otras muchas facetas fue un notable botánico, hasta el punto de que siendo profesor en la Universidad de Leyden en la facultad de medicina, se le encargó también de la cátedra de botánica, desde la cual se encargó del Jardín Botánico de la universidad. Su labor como director del mismo fue de gran importancia, ya que aumentó espectacularmente el número de especies cultivadas en dicho Jardín, no sólo por los conocimientos que aplicó en él, sino principalmente por la intensa correspondencia que mantuvo con el resto de los jardines botánicos de Europa, con los que intercambiaba multitud de semillas. Asimismo, realizó la publicación del Catálogo del Botánico con el nombre de *Index Plantarum*.

Por otra parte, fue designado para coordinar la dirección de una obra botánica de gran importancia, como la titulada *Botanicon Parisiense*. A parte de lo cual es quien invitó y recibió la visita a Holanda del ilustre Linneo, con el que colaboró en su descomunal obra de la clasificación

taxonómica de los vegetales, hasta entonces conocidos, pero incluyendo también los provenientes del Nuevo Mundo.

## Filósofos

También los pensadores y filósofos del Renacimiento se preocupan de la investigación en muchos terrenos que incluyen la biología, entre ellos



*Francisco Bacon.*

el barón de Verulam, de nombre Francis Bacon (1561-1626), quien estudió en Cambridge un amplio abanico de diversas ciencias, pero sacó la conclusión de que los métodos empleados y los resultados obtenidos eran, en general, erróneos, tomando como objetivo de sus reflexiones el reorganizar el método científico basándolo en observaciones detalladas y comprobadas que puedan ser validadas.

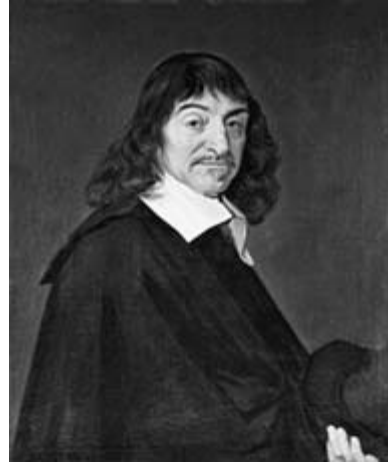
En medio de una vida complicada en la que no faltaron avatares políticos —llegó a ser nombrado canciller de Inglaterra— dejó multitud de escritos como *El avance del conocimiento* e *Indicaciones relativas a la interpretación de la naturaleza* en el que propone observaciones y experimentaciones precisas que exigen abandonar todos los prejuicios y actitudes preconcebidas. En su libro *Proficiency and advancement of Learning Divine and Humane* pondera la experimentación en animales ya que afirma ser recomendable para el avance de la ciencia «en vista del gran uso que se hace de sus observaciones».

Uno de sus principales aportes a la Lógica es el método experimental inductivo, dejando para una posterior experiencia la corrección de los errores evidentes. El método científico que propugna está basado en la observación y la experimentación sensible, esto es: el Empirismo.

Desde luego el filósofo más importante del Renacimiento fue René Descartes (1596-1650); nació en la región francesa de Touraine, donde se educó en un colegio de jesuitas que le dieron una sólida introducción a la cultura clásica en la que Aristóteles era entonces el autor de referencia para los estudios tanto de la física, que incluía las matemáticas

puras y aplicadas (astronomía, música, arquitectura), como de la biología. En dicha escuela los estudiantes se ejercitaban constantemente en la discusión, lo cual le formó en los aspectos de sistematizar los conceptos, sintetizarlos con lucidez y exponerlos con claridad.

A la edad de 18 años ingresó en la Universidad de Poitiers para estudiar varias disciplinas que incluían algo de medicina. Finalizados sus estudios se alistó en el ejército, lo que le llevó a varios países centroeuropeos y posteriormente visitó Italia; al abandonar la milicia se afincó en París y más tarde pasó a vivir en Holanda.



*René Descartes.*

En Breda conoció a Isaac Beeckman, quien intentaba desarrollar una teoría física corpuscularista, muy basada en conceptos matemáticos. El contacto con este maestro estimuló en gran medida el interés de Descartes por las matemáticas y la física. En uno de los constantes viajes que realizó en esta época conoció en Ulm al famoso calculista alemán J. Faulhaber (1580-1635). Descartes refirió que en ese tiempo inspirado por una serie de sueños vislumbró la posibilidad de construir una «ciencia maravillosa» la que quiso desarrollar a lo largo de toda su vida.

La empresa filosófica y científica de Descartes se hace patente con toda claridad siguiendo el orden en que compuso sus principales obras, siendo la más básica el *Discurso del Método*, al que siguieron otras como *Meteorología*, *Óptica* y *Geometría*, que presentó como tres ejemplos concretos ilustrativos del poder del método cuando se aplica a líneas de investigación específicas, que publicó como apéndices de la obra principal. Su producción incluye además: *Meditaciones sobre la Filosofía Fundamental*; en su obra *El Mundo* recoge la cosmología que había ido elaborando; así mismo publicó los *Principios de Filosofía* revisión de la obra anteriormente citada. Al mismo tiempo Descartes trabaja en su concepción de la relación entre la mente y el mecanismo del cuerpo y en su última obra *Pasiones del Alma* incluye también la psicología; póstumamente se publicó *Reglas para la dirección del Espíritu*, que curiosamente fue la primera obra que escribió.

Quizá el ejemplo más ilustrativo del poder de su método sea la *Óptica* en la que, como era característico en él, empieza enunciando lo que intenta resolver; en esta obra analiza detalladamente el ojo humano tanto normal como en sus estados patológicos. Para ello realizó extensos estudios y disecciones, por ejemplo, separó la parte posterior de un ojo de buey y la reemplazó por una fina película de papel blanco en la que pudo observar la imagen invertida producida por un objeto situado delante del ojo. Esta detallada investigación nos muestra un conocimiento anatómico considerable y una gran finura en la experimentación, la cual, por cierto, se trata de una de las primeras experiencias en un órgano aislado.

Propuso una división del mundo en dos ámbitos mutuamente excluyentes y conjuntamente exhaustivos: el del entendimiento y el de la extensión, lo que para él constituía una ciencia verdadera de la naturaleza, en busca siempre de la verdad. En este sentido se cita de él la siguiente frase: «No he hallado una mujer cuya belleza pueda compararse a la de la Verdad».

Descartes pasó de la Mecánica a la Fisiología para lo cual se desplazó a Inglaterra a fin de estudiarla con el gran maestro de su tiempo: William Harvey, fundador de la Fisiología moderna. Harvey fue un maestro del análisis experimental, pero fue Descartes quién introdujo la hipótesis primordial sobre la que se basa toda la Fisiología subsiguiente. Habiendo dividido el mundo en extensión y pensamiento, Descartes fue lo suficientemente hábil para considerar la Biología como un rama de la Mecánica y nada más. En términos más modernos, este punto de vista establece que los organismos vivos son explicables en términos de la física y química de sus partes. En el hombre, según Descartes, el Ámbito del pensamiento tiene su contacto con el cuerpo en un único punto: la glándula pineal del cerebro. Además Descartes dedicó mucho tiempo a las disecciones anatómicas e introdujo una de las herramientas más poderosas de la investigación fisiológica moderna: el modelo hipotético. Éste se ha convertido en una herramienta esencial en cualquier investigación científica. En sus modelos teóricos de los procesos fisiológicos, Descartes desplegó ingeniosos ejercicios imaginativos pero fundados en la experimentación.

Realizó estudios basados en la experimentación sobre fenómenos físicos: calor, magnetismo, luz ....; y biológicos: funcionamiento del corazón, del sistema nervioso como fuente de acción del mecanismo del cuerpo

humano y otros muchos fenómenos que investigó por medio de experimentos en seres vivos o disecciones, expresando de forma cuantitativa todas las cuestiones que se proponía. De tal forma que pretendió matematizarlo todo: la Física, Cosmología e incluso la Biología.

Pero en su obsesión mecanicista Descartes sentó la teoría de que los animales y el hombre «son máquinas automáticas que obedecen a leyes mecánicas» (acuñando el concepto de «reflejo»), pero distingue al humano por tener inteligencia, que atribuye al alma, lo que le lleva a sostener que los animales al carecer de alma son simples máquinas, y de ahí deduce que no pueden padecer verdadero dolor. Esta teoría suscitó gran cantidad de discusiones y diatribas sobre el dolor en los animales, lo que promovió entre los adversarios de dicha teoría cartesiana que comenzaran las opiniones sobre la crueldad de la vivisección, circunstancia que hasta entonces prácticamente no se había tenido en cuenta.

Los últimos momentos de su vida los pasó en Suecia, donde pretendió aleccionar en su sistema filosófico a la reina Cristina. Murió a los pocos meses en septiembre del año 1650.

Aquí se puede mencionar también a quien ya se ha citado como botánico y lo será más adelante como químico y como médico Hermann Boerhaave, por el hecho de su gran cultura, típicamente renacentista, que le permitió adaptar los nuevos conceptos filosóficos a la ciencia y la práctica clínica.

## Los físicos

Por otra parte, también otros científicos hacen incursiones en la experimentación biológica, tal es el caso del notable físico inglés Robert Boyle (1627-1691); en realidad había nacido en Irlanda, en el seno de una familia adinerada que le envió a estudiar al colegio inglés de Eton donde cursó estudios durante tres años tras los cuales se dedicó a viajar por Italia; en Florencia se dedicó a estudiar los



*Robert Boyle.*



problemas planteados por Galileo Galilei quien a la sazón era ya muy viejo; estos estudios le pusieron en contacto con la física a la que luego dedicaría toda su vida.

Al volver a Inglaterra heredó una gran fortuna de su padre, lo que le permitió entregarse a la ciencia sin problemas económicos. Como es bien conocido se dedicó al estudio de los gases, sobre los que formuló la célebre ley que lleva su nombre, estudiando también la composición de los mismos tanto en estado puro como mezclados. Su afición preferida fue la química en la que realizó grandes progresos y denominó «análisis» la identificación de los distintos productos.

Estudiando el estado gaseoso construyó la llamada bomba neumática —campana en la que hacía el vacío— y al introducir en ella seres vivos, como un gato o aves, demostró que el aire es imprescindible para el mantenimiento de la vida. Los resultados los publicó en *Nuevos experimentos del aire y sus efectos*.

Dicha experiencia causó gran sensación social y se puede decir que se puso en boga el realizarla durante la segunda mitad del siglo XVII y aún en el siguiente, ya que se hizo habitual entre los educadores e incluso se hicieron demostraciones en las cortes reales. Una de sus consecuencias fue que Robert Hooke (1635-1703), otro físico y astrónomo estudioso de la luz y su comportamiento ondulatorio; de la estructura cristalina de los sólidos; y el fenómeno de la elasticidad (de la que formula una ley fundamental), al conocer las experiencias de la bomba neumática de Boyle tuvo la idea de construir una bomba de respiración artificial para un perro, mediante dos balones elásticos. Este instrumento que luego se ha perfeccionado ha sido, y sigue siendo, de importancia capital no solo en experimentación animal sino en clínica humana.

Hay que resaltar que se debe a los físicos el enorme avance que ha supuesto para la ciencia experimental y para la clínica la invención del microscopio.

## **El microscopio**

El inventor del microscopio fue el gran físico, típicamente renacentista y una de las cumbres de la ciencia, el pisano Galileo Galilei (1564-1642)



afincado inicialmente en Pádua pero que más adelante se traslada a Florencia. Sus descubrimientos son de una trascendencia fundamental: la gravedad, un sin número de cuerpos celestes, la cosmogonía heliocéntrica (que tantos problemas le trajo) y otros innumerables. Su básica vocación matemática fue el motivo de otra importante aportación a la ciencia: la introducción de tal disciplina en los experimentos científicos, incluida la Biología.



*Galileo Galilei.*

Su filosofía se apartó de Aristóteles y siguió a Demócrito, quién había postulado que el universo y los organismos estaban constituidos por átomos en movimiento continuo.

Consecuente con esta idea, él que estaba acostumbrado a componer con lentes el telescopio para agrandar objetos lejanos, ideó también construir con varias lentes un instrumento que aumentara lo diminuto: el microscopio, lo cual sucedió en 1610; las primeras observaciones se centraron en los insectos: el ala de una abeja,... lo que le hizo escribir que a través de su instrumento «una mosca se ve del tamaño de una gallina». Aunque es universalmente aceptado que Galileo fue el inventor del microscopio, los holandeses siguen por tradición, pero sin base documental, afirmando que fue su compatriota Zacharias Janssen (1588-1638), del que se cuenta que en su niñez —junto con un compañero suyo— jugaba con las lentes sobrantes en el taller de Hans Lippershey (un constructor de telescopios), con las que colocando una en cada extremo de un tubo se divertían aumentando el tamaño de los objetos que enfocaban.

Admirado Galileo por el éxito de su descubrimiento lo trasmite a sus numerosos discípulos para que lo usen y aporten a la ciencia sus observaciones, así es que proliferan las descripciones de objetos minúsculos, de los que son buenos ejemplos varias de las observaciones de sus seguidores dispersos por toda Italia. Uno de ellos, Francesco Stelluti (1577-1652) publica en 1630 las láminas de lo observado a través del nuevo aparato que él denomina «microscopio».

Otro discípulo fue Marco Antonio Severino (1580-1586) médico calabrés, profesor en Nápoles que continúa con la observación de diferentes

tipos de insectos y de su diminuta anatomía, siendo así por ejemplo que describe el útero de los escarabajos, de modo que llega a la conclusión de que lo que parecía simple es en realidad muy complejo; y por tanto sienta el concepto de que la anatomía no consiste sólo en la disección del organismo sino también en la observación de lo «hasta ahora invisible». Es de resaltar en su homenaje que cuando se declaró una epidemia de difteria en Nápoles él quedó en la ciudad asistiendo a los enfermos, a diferencia de otros muchos médicos que huyeron; se le puede considerar como un mártir de la medicina pues él mismo contrajo la enfermedad y murió.

También de su escuela fueron Giovanbattista Odierna (1597-1660) que introduce la técnica de preparar los objetos a observar; por ejemplo, hierva el ojo de una mosca y queda estupefacto al constatar que está compuesto de centenares de cristalinos. Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679) tenía un estudiante llamado Auberius el cual para estudiar la contextura de los testículos toma los de un animal grande, el cerdo, recordando que Galeno afirmaba que es el animal cuyos órganos son más similares los humanos, y descubre la estructura interna describiendo los túbulos seminíferos, el epidídimo y demás, que efectivamente compara con los humanos.

La práctica de usar el microscopio se extiende por toda Europa, de forma que el inglés Robert Hooke (ya citado como constructor de una bomba respiratoria) se dedica a observar también estructuras vegetales, como una fina lámina de corcho en la que ve unos elementos como pequeñas celdas a las que les da el nombre de «células». Publica un libro que contiene muy hermosas ilustraciones titulado *Micrographia*, el cual tiene otra particularidad notable, pues está escrito en inglés en vez de en latín.



*Anton van Leeuwenhoek.*

En realidad, los microscopios fabricados por Galileo y su escuela eran muy defectuosos pues sus lentes producían una serie de difracciones y refracciones que distorsionaban las imágenes; esta dificultad importante se resolvió de manera algo curiosa: en un pequeño pueblo holandés existía un comerciante de telas, sin ninguna preparación universitaria, que se aficionó desde joven a tallar lentes,

llegando a ser un verdadero virtuoso en la materia. Se trataba de Anton

van Leeuwenhoek (1632-1723) que al enterarse de la existencia de los microscopios probó a construirlos él mismo con sus lentes perfeccionadas consiguiendo aparatos de más de 200 aumentos y de muy clara visión.

Lo que este individuo contemplaba a través de sus microscopios era tan fascinante que se entretuvo en ver muy diversas preparaciones, de tal forma que ante sus ojos aparecieron: espermatozoides, protozoos (como la *Vorticella*), capilares, eritrocitos, miofibrillas, paquetes musculares, e incluso varios tipos de bacterias. Lo observaba sin ninguna intención científica por lo que se ha dado el peregrino caso de que pueda considerarse a una persona con nula formación científica el iniciador de la bacteriología. Lo que comenzó como una pura distracción luego lo fue dibujando y finalmente lo envió a la Royal Society de Londres, donde le reconocieron un gran valor científico, por lo que sus dibujos fueron publicados, con oportunos comentarios, en el libro *Transations*, donde aparecen las más de 200 comunicaciones que van Leeuwenhoek había enviado.

Durante su vida, el constructor, no quiso revelar sus métodos de pulir las lentes ni de montar los microscopios, pero a su muerte envió a la Royal Society veintiséis de los por él construidos.

Uno de los precursores de los estudios científicos mediante el microscopio fue Marcello Malpighio (1628-1694) que ocupó cargos de profesor en Pisa, Bolonia, Mesina y finalmente en Roma. En Pisa conoció e hizo amistad con Giovanni Borelli, el discípulo de Galileo antes mencionado, quien le informó de la nueva técnica y le mostró un microscopio; ello dio lugar a que se dedicara toda la vida a la observación de tejidos orgánicos no solo de animales y de humanos sino también de muchas plantas, con lo que concluyó que la base de la vida, en esencia, era igual en el reino vegetal que en el reino animal.

Los trabajos del autor fueron recogidos en su libro *De pulmonibus observationes anatomicae* en el que se describen, por ejemplo, los alvéolos pulmonares, la comunicación de las arterias con las venas a través de los capilares en el pulmón de rana y otros muchos de sus descubrimientos que fueron notables, como la descripción de la estructura de la piel, de los ganglios linfáticos, del bazo y muy especialmente del riñón en el que describió los glomérulos que llevan su nombre. Por otra parte, también estudió el desarrollo embrionario de varias especies de animales y la anatomía de las plantas.

## La iatroquímica

Por supuesto, el Renacimiento supera el oscurantismo de la alquimia; aprovecha, eso sí, los datos reales, verdaderos y con evidencia, del comportamiento de los distintos materiales estudiados en el medioevo y las interacciones entre ellos (reacciones), pero estos estudios se realizan e interpretan bajo conceptos racionales prescindiendo de las fantasías típicas de los alquimistas.

Por otra parte, el encuentro del insospechado Nuevo Mundo aporta una infinidad de novedosos materiales y de productos naturales extraíbles de las nuevas plantas de las que se consiguen muestras de procedencia ultramarina. Más aún, se tiene la certera intuición de que de tales productos se pueden obtener sustancias aplicables en la medicina, lo que constituye un notable impulso a los estudios farmacológicos, ya que deben realizarse experiencias sobre animales para comprobar si realmente poseen alguna cualidad biológica interesante, pero siempre estudiando a la vez si a las dosis efectivas en los animales, no causan efectos tóxicos apreciables.

Se ha considerado al flamenco Jan Baptist van Helmont (1577-1644) médico, físico y químico como un autor de transición entre la alquimia (pues seguía creyendo en la «piedra filosofal») y la auténtica química, en la que destacó por la definición de las sustancias que presentan ciertas propiedades físicas importantes semejantes al «fluido aéreo» a las que denominó como «gases», palabra que derivó de la griega *κῶος* (caos); así es que identificó el gas que se produce al quemar el carbón con el que se produce en la fermentación del mosto (el  $\text{CO}_2$ ) y con el que interviene en la respiración de las plantas.

También ha sido considerado como el «padre de la bioquímica» ya que fue pionero en aplicar principios químicos a las funciones fisiológicas como son la digestión, la nutrición, la respiración de los vegetales,...tal forma de experimentar inicialmente se conoció con el nombre de *iatroquímica*.

Sin embargo, continuó con ingenuas creencias medievales como la «creación espontánea» (formación de seres vivos desde material inanimado) para lo que daba una sencilla receta: «Basta colocar trapos sucios en un tonel, con unos cuantos granos de trigo; a los 21 días aparecerán ratones».

Tampoco fue consistente la teoría del flogisto que defendieron algunos médicos químicos, como fue el caso de Georg Ernst Stahl (1660-1734), que ocupó la cátedra de medicina de la Universidad de Halle, en la que practicó también la química; pues bien, motivado por algunos conceptos heredados de la alquimia en busca del elixir de larga vida, difundió la teoría del flogisto, que tuvo adeptos durante el siglo XVII y aún parte del siguiente, que pretendía explicar la combustión de la materia y dar razón de ciertas reacciones de los metales. La teoría suponía que todos los materiales tienen, en su constitución, un principio inflamable, al que se le denominó flogisto, que se escapa por el proceso de la combustión, quedando las sustancias «desflogestizadas», que era la forma real de las sustancias, según tan complicada teoría. Pero varias experiencias realizadas por el mismo Stahl, dieron resultados contradictorios a la teoría del flogisto.

Quien fue ya plenamente un químico, en el sentido actual de tal vocablo, ha sido Hermann Boerhaave (1668-1738), personaje plenamente renacentista quien en su vida dominó un amplio abanico de las ciencias ya que estudió, en Leyden, teología y filosofía; sin embargo, simultáneamente asistía a las disecciones que realizaba uno de sus maestros Anton Nuca (1650-1692), lo que le impulsó además a leer los trabajos de Vesalio, Falloppio y otros anatomistas, por lo que inició su formación en medicina hasta licenciarse en la Universidad de Bardewijk.

Llegó a ser un prestigiado médico que desempeñó la cátedra de fisiología, patología y terapéutica, en la que se practicaban numerosas disecciones y experiencias con animales, en lo que fue un hábil experimentador que siguiendo los métodos de Harvey cuantificaba siempre sus resultados anotando datos como las temperaturas de los animales, el peso de los órganos, la frecuencia de las respuestas y la intensidad de las mismas.

Igualmente, cuando trabajaba como clínico anotaba con detalle los antecedentes del paciente, el diagnóstico y tratamiento, el seguimiento de la evolución de la enfermedad,...Por lo que verdaderamente fue el creador e introductor de la «historia clínica» en el ejercicio médico. Entre sus publicaciones médicas destacan *Institutiones medicae* y los *Aphorismi*.

Pero el aspecto a comentar en este apartado es que criticó duramente a los alquimistas mientras iniciaba la aplicación de la química a su profesión clínica y a sus enseñanzas en la Facultad. Sus clases de química y los resultados de las experiencias practicadas fueron publicados con

el título de *Elementa Chemiae*, en el que, por ejemplo, se describe uno de sus éxitos más significados que fue el aislar la urea de la orina. Para Boerhaave la química era un verdadero arte y estaba íntimamente relacionada con el estudio de las plantas; aspecto éste que fue comentado en el apartado de los botánicos.

Evidentemente, el desarrollo de la química, que ya había comenzado como una ciencia básica y relacionada con la salud por sus efectos terapéuticos, continúa expandiéndose durante el siglo XVII, incluso, no ha cesado hasta la actualidad y previsiblemente continuará siendo fundamental en el futuro.

A modo de ejemplo se pueden citar autores como François Chaussier (1746-1828), nacido en Dijon, que estudió medicina en Besançon; fue profesor de anatomía y de medicina en la facultad de Dijon y en la de París, a donde había sido llamado, pero simultáneamente era catedrático de química en la Escuela Politécnica de dicha capital; precisamente por su aplicación de la química en las autopsias con el fin de averiguar las causas de la muerte de los pacientes, analizando químicamente los líquidos biológicos y los órganos, se le puede considerar como fundador de la medicina legal, de la que dio su primer curso en 1790, lo que constituyó una importante novedad.

Tal es el enraizamiento de la química relacionada con los medicamentos que se funda en París la Escuela de Farmacia para formar profesionales farmacéuticos. Este es el caso de Pierre Joseph Pelletier (1788-1842), que llegó a ser profesor de dicha escuela y al que se puede considerar como el pionero en la química de los alcaloides y sus derivados.

La única medicación, por el momento, en el tratamiento de la malaria era el extracto de quina; pues bien, Pelletier consiguió aislar del extracto de la planta el principio activo: la quinina y de presentarlo en forma de sulfato, trabajando en colaboración con el químico Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877). Como se comentará más adelante, se dedicó a aislar sustancias farmacológicamente activas con el gran fisiólogo Magendie, con el que llegó a aislar la emetina.

## Los grabados

Así como al entrar a comentar el Renacimiento, se comenzó con el apartado de *Láminas anatómicas*, se puede ahora pasar a glosar una ra-

reza que aparece al final del mismo y se extiende luego a lo largo del siglo XVIII, la cual consistió en construir cuadros arísticos con componentes exclusivamente anatómicos que eran entregados a hábiles grabadores, gracias a los cuales han sido conservados hasta la actualidad.

Efectivamente, entre el final del XVII y comienzos del siguiente siglo se dio el curioso caso del notable anatomista holandés Frederik Ruysch (1638-1731) quien tuvo la destreza de conservar en líquidos apropiados, de su propia invención, cuantos hallazgos de las estructuras corporales descubría; de hecho ha sido un verdadero pionero en la conservación de órganos y tejidos. Pero su temperamento fantasioso no se conformó con ello, sino que se dedicó a confeccionar con los materiales anatómicos que recolectaba: tramos arteriales y venosos, asas intestinales, cálculos biliares o renales,...y sobre todo huesos y esqueletos fetales, un originalísimo museo de verdaderos dioramas formados con tales materiales anatómicos, humanos y de animales, formando escenas artísticas.

Los motivos de dichas escenas eran —según él— «tomadas de la vida», pero resultaban en general de índole macabra y a las que añadía una finalidad moralizante, pues las titulaba con pensamientos como: «La brevedad de la vida», «La corrupción del cuerpo después de la muerte», «La vanidad de las riquezas terrenales» o la escenificación de un esqueleto tocando un violín (cuyo arco era un tramo de arteria), que exclamaba: «Ah, ¡qué triste destino!».

No se han podido conservar hasta hoy día ninguna de esas escenas, pero sí podemos conocerlas por las detalladas reproducción que de ellas realizó el grabador Cornelius Huyberts (1669-1712) y que fueron publicadas a principios del siglo XVIII bajo el título de *Thesaurus Animalium de Frederik Ruysch*.

A esta extrañísima colección de grabados se puede añadir la también artística y verdaderamente extraordinaria *Tabulae sceliti et musculorum corporis humani* producida por el anatomista Bernhard Siegfried Albinus (1697-1770) y el grabador Jan Wandelaar (1690-1759), cuya primera edición tuvo lugar en la ciudad de Leyden el año 1747.

El citado autor perteneció a una ilustre familia de importantes médicos y anatomistas. Su padre, de nombre Bernhard Albinus (1653-1721) era profesor de prácticas de medicina en la facultad de la ciudad donde vivía (Frankfurt) y donde había nacido su hijo Bernhard Siegfried, pero fue



trasladado a la prestigiosa Universidad de Leyden; en tal universidad es donde su hijo realizó los estudios de medicina; al obtener la licenciatura se trasladó a París para especializarse en anatomía, lo que compartió con su gran afición a la botánica.

Cuando volvió a Leyden a los dos años, sucedió a su padre en las cátedras de anatomía y de cirugía, convirtiéndose, con el tiempo, en uno de los profesores más famosos de toda Europa; tan es así que a sus clases no sólo asistían los estudiantes de la facultad, sino médicos y cirujanos de diversas ciudades. Tanto era su saber y su capacidad de transmitirlo a los oyentes, que la facultad lo trasladó a la cátedra de práctica médica, siendo sustituido en las vacantes que producían su traslado, precisamente por sus dos hermanos Frederik Bernhard (1715-1778) y Christian Bernhard (1700-1752).

Bernhard Siegfried Albinus llegó a ostentar por dos veces el cargo de rector de la universidad. En verdad, la familia Albinus (de nombre original Weiss) fue fundamental para aumentar el prestigio de la Universidad de Leyden, no sólo por las enseñanzas impartidas, sino también por la aludida obra *Tabulae sceleti et musculorum corporis humani*, en la que, como queda dicho, las figuras anatómicas grabadas están presentadas con fondos verdaderamente artísticos.

A estos grabadores se puede añadir la monografía sobre los huesos debida al anatomista Cheselden (1688-1752), tan cuidadosamente ilustrada. Sin olvidar la obra *De corporis humani fabrica* del médico alemán Samuel Thomas Sömmerring (1755-1801), que contiene la herencia de Vesalio, a la que se añade las aportaciones propias del autor, fruto de su larga experiencia en disecciones —autopsias y en animales— a las que dedicó gran parte de sus investigaciones. En su obra se halla una minuciosa descripción de los doce pares craneales (completando la obra de Willis) y la del sistema nervioso simpático; curiosamente, en el libro no aparecen ilustraciones, mientras en otras de sus publicaciones sí abundan imágenes no sólo de alto interés científico, sino también de considerable valor artístico.

## En España

En el siglo XVI fueron catedráticos de anatomía, en Valencia, dos discípulos directos de Vesalio: Pedro Jimeno (1515-1551) y Luis Collado



(1520-1589), quienes adoptaron los métodos y enseñanzas de su maestro y las introdujeron en Valencia, lo que dio lugar a que se difundieran por todo el país. El primero publicó un libro de anatomía (*Dialogus de re medica*) que incluía las enseñanzas de Vesalio, así como contribuciones de su propia experiencia. El segundo añadió a sus enseñanzas lo que llamó *Principios y Prácticas*, pues había creado la cátedra de Práctica Particular, por lo que es de esperar que juntamente con las autopsias practicara disecciones en animales, como había aprendido en Pádua, dirigidas por el propio Vesalio. En uno de sus escritos: *Cl. Galeni Pergameni liber de ossibus*, da el nombre de estribo a uno de los huesos del oído medio. Su discípulo Luis Medina fue profesor en Salamanca.

Otro profesor de anatomía en Valencia fue Pedro Jaime Esteve (1500-1556), formado en Montpellier y París, tal vez por ello seguía fielmente a Galeno (llamó «locos» a los que se atrevieran a ponerlo en duda), lo que le llevó a formular críticas a Vesalio, pese a considerarlo el verdadero revolucionario de la anatomía en el Renacimiento.

La cátedra de anatomía en Valladolid la desempeñó Alfonso Rodríguez de Guevara, también formado en Italia, del que consta que fue el primero que practicó disecciones en sus clases, tanto en autopsis, como sin duda en animales. Finalmente enseñó cirugía en la Univesidad de Coimbra.

También en Valladolid fue donde se publicó el *Libro de anatomía del hombre*, escrito en castellano, con las enseñanzas de Vesalio y aportaciones personales del autor: Bernardino Montaña de Monserrate.

Sin embargo, el primer libro de anatomía escrito en castellano fue el titulado *Historia de la composición del cuerpo humano*, escrito por Juan Valverde de Hamusco (1525-1588), quien no sólo estudió en Italia, sino que fue, durante un tiempo, profesor en Roma.

Entre los anatomistas cirujanos destacaron Bartolomé Hidalgo de Agüero (1530-1597) catedrático en Sevilla; Luis Mercado (1525-1606) al que se debe el libro *Instituciones Chirurgicae*; Antonio



Juan Valverde de Hamusco.

Pérez, nacido en Portugal, autor de *Summa y Examen de Chirugia* y quien fue el cirujano mayor de la Armada Invencible; y otros como Juan Fragoso (1530-1597), Francisco Díaz (1525-1590) y Dionisio Daza Chacón (1513-1596).

Como colofón del Renacimiento es de hacer constar que en él se instauró la costumbre de la publicación de resultados originales por los autores que los obtenían, lo que comienza a considerarse un gran orgullo para los experimentadores, tradición que no ha cesado hasta el presente.

## LA ILUSTRACIÓN

El paso del renacimiento al siglo XVIII es, obviamente, la continuación del aumento del saber pero se aprecia un cambio del estilo de los científicos, que de la erudición personal se va pasando a investigaciones más especializadas, se cuenta con más medios y se tiende a la ordenación de los conocimientos, su sistematización y su divulgación, siempre buscando —por la influencia de Descartes— las explicaciones más racionales, esto es, el saber se hace enciclopédico.

Los conocimientos sufren un deslinde en distintas áreas y, por tanto, en el terreno de la Biología aparecen un mayor número de disciplinas; en el caso de los estudios de Medicina, hasta ahora basados fundamentalmente en la anatomía, en esta época se complementa la descripción del órgano con su función, profundizando en cómo se realiza su trabajo, los efectos que produce y la relación con otras parte del organismo. En pocas palabras: la Fisiología, que se convierte en el objetivo de la investigación médica; con ello se multiplican las experiencias, ya no solamente en cadáveres, sino en animales vivos.

En este siglo aparecen, para la presentación de resultados y su conservación, las revistas científicas que constituyen una gran novedad —muy del estilo ilustrado— y que perduran hasta la actualidad, con gran éxito.

Se multiplican las experiencias por toda Europa y con ellas perdura la discusión entre quienes han cobrado conciencia del sufrimiento de los animales y los que lo ignoran o lo niegan, pero son más los que siendo sensibles hacia los animales, así y todo, creen prioritaria la necesidad de los estudios que en ellos se realizan para el bien de la Humanidad.

De tal forma que el gran fisiólogo alemán Albrecht von Haller en uno de sus más divulgados escritos, que dirigió a la Real Academia de

Ciencias de Göttingen, decía: «desde el año 1751 he experimentado en 190 animales, lo que me produce una sensación de crueldad por la que siento rechazo, ello se puede soportar sólo por el deseo de contribuir al beneficio de la especie humana y lo puedo excusar por el mismo motivo que induce a las personas de temperamento más humanitario a comer cada día cebados e inocentes animales» (en *A dissertation on the Sensible and Irritable Parts of Animals*, 1755).

En Francia, otro científico ha dejado constancia de la misma postura hacia los animales manifestada por Haller, así Henri Duhamel Dumencaeu (1700-1782) cuyos estudios versaban sobre la reconstrucción de los huesos traumatizados, eleva un informe de los mismos a la Real Academia de Ciencias francesa, en el que abunda en igual concepto: «cada día mueren más animales para satisfacer nuestro apetito que los que pueden ser sacrificados por el escalpelo de los anatómicos, los cuales lo hace con la útil finalidad de que redunden en la conservación de la salud y en la curación de las enfermedades» (en *Observations sur la Réunion des Fractures des Os*», 1741).

## Los fisiólogos

Ciertamente, la figura de Albrecht von Haller (1708-1777) es eminente. Aunque se le considere alemán, en realidad, era suizo, de la parte alemana, pues nació y se educó en Berna, de donde marchó a estudiar medicina a las universidades de Tübingen y luego a la de Leyden, en las que mostró una gran capacidad en el aprendizaje, de forma que obtuvo su doctorado a los 19 años. En Basilea estudió botánica a la que siempre tuvo una gran afición; más adelante es requerido por la Universidad de Göttingen para explicar tanto anatomía como botánica.



*Albrecht von Haller.*

Sus primeros trabajos fueron de tipo anatómico ayudados de la nueva técnica de inyección por vía vascular, lo que permitía una mejor observación de las

bifurcaciones de las arterias, origen de las mismas, anastomosis y demás particularidades, pues se dedicó por mucho tiempo a la angiología. Demostró que la sangre penetra en la arteria coronaria durante la sístole cardiaca y sale de ellas en la diástole; observación que fue también descrita por Spallanzani, en la misma época.

De estos estudios descriptivos, Haller, pasó a lo que constituyó su verdadera especialidad: aquello que él llamó la *anatomia animata*, es decir, la Fisiología. Su pensamiento lo expresó claramente en párrafos como éste: «La fibra animal es portadora de dos fuerzas distintas entre sí: una muerta, la simple elasticidad, observable en el cadáver, y otra viviente, sobreañadida a la anterior, demostrable únicamente en el animal vivo y capaz de adoptar formas diferentes, según la índole de la fibra que posee».

Haller fue un infatigable experimentador: para conocer cómo respondían las distintas partes de los animales aplicaba estímulos: el calor, la electricidad, la irritación mecánica o química; de sus observaciones dedujo importantes conclusiones como la diferencia entre la contractilidad y la sensibilidad; en ésta distingue la que se pierde al seccionar la inervación y la que permanece; así, define que la sensibilidad es específica de los nervios y la irritabilidad lo es de los músculos. Al comprobar que el corazón aislado sigue contrayéndose rítmicamente, dedujo que en este caso el inicio del movimiento está en el propio órgano.

Por otra parte, estudió los procesos de la fecundación en los mamíferos, llegando a descubrir el desprendimiento del óvulo desde el ovario y la formación del cuerpo lúteo, experiencias que realizó en los rumiantes: vacas, ovejas y cabras.

Todo lo cual aparece compendiado en su libro *Elementa Physiologiae* y otros tratados de carácter enciclopédico, a lo que hay que sumar más de 12.000 artículos en revistas científicas, especialmente en la fundada por él mismo en su etapa alemana: *Göttinger gelehrte Anzeigen*; simultáneamente mantuvo correspondencia con científicos y personajes de toda Europa, de la que se conservan más de 14.000 cartas.

## Enciclopédicos

La tradición investigadora norteitaliana tiene, en el siglo XVIII, un notable exponente en Lazzaro Spallanzani (1729-1799), quien después de

su formación básica decide estudiar leyes en la Universidad de Bolonia, pero que pronto las abandona al sentirse atraído hacia las ciencias, sin duda por influencia de su profesora de física, la célebre Laura Bassi, la cual le enseña también filosofía de la naturaleza, disciplina que le impacta vivamente.



*Lazzaro Spallanzani.*

Es pintoresca la trayectoria de Spallanzani pues debe el prestigio alcanzado a su curiosidad por cualquier tipo de fenómenos de la naturaleza desde las minas, el vuelo de los murciélagos, la generación celular, el contagio de las enfermedades y cuanto hecho natural todavía no explicado y que tiene oportunidad de investigar. Su genio era de gran viveza, creativo y original, con el que iba resolviendo muchas de esas intrigantes cuestiones.

A los 25 años llega a profesor de muy dispares disciplinas en la Universidad de Reggio Emilia, su ciudad natal, con gran éxito entre sus alumnos, pues era un brillantísimo expositor de todo cuanto explicaba. Se cuenta al respecto que con ocasión de su regreso a Pádua, después de una larga ausencia motivada por uno de sus frecuentes viajes, los estudiantes de la universidad salieron a recibirlo con aclamaciones a las puertas de la ciudad. De hecho, a sus clases asistían unos 500 estudiantes, que le tenían en enorme aprecio.

Fue viajero incansable a cuanto lugar le ofrecía ocasión para estudiar —y en muchos casos comprender— comportamientos y manifestaciones de la naturaleza y en particular de la biología, difíciles de explicar. Fue así mismo un recolector insaciable de cualquier objeto de interés científico, que depositaba en el Museo del que era fundador y director.

Como biólogo —hay que recordar que no era médico— demostró que los microbios eran transportados por el aire, por lo cual tenían la propiedad de contagiar enfermedades y, por otra parte, que se inactivaban mediante la ebullición, ideas que con el tiempo facilitaron las investigaciones de Louis Pasteur.

Con frecuencia se ha tomado a Spallanzani como el descubridor de los espermatozoides, lo cual es inexacto, puesto que el primero que los

observó y lo comunicó fue Anton van Leeuwenhoek, como ya queda dicho anteriormente, quien, por cierto, creyó que eran agentes infecciosos; pero sí fue Spallanzani el que al estudiar la reproducción de los mamíferos descubrió que el espermatozoide es el agente masculino que precisa del óvulo para la generación de un nuevo ser; la demostración consistió en ser el primero que practicó la inseminación artificial, en una perra. Al darse cuenta de que el espermatozoide contiene en su cabeza el material necesario para la reproducción, para significar este hecho dibujó un espermatozoide, cuya cabeza contenía un diminuto niño desnudo pero (¡curiosamente!) tocado con un sombrerillo infantil.

Son célebres, también, sus intentos y estrategias para descubrir cómo pueden volar los murciélagos sin tropezar en una habitación a oscuras. En este caso, no pudo descifrar tan arduo problema.

Lazzaro Spallanzani, hombre de saber enciclopédico y que entre otros muchos estudios dedicó una especial atención al sistema gastroentérico, analizando el jugo gástrico de diversas especies de animales y de los humanos, llegó a la conclusión de que en cada especie su composición era la oportuna para digerir los alimentos propios de la misma; dichas experiencias eran realizadas con ácidos, bases, alimentos y trozos de estómagos en tubos de ensayo, por lo que se le puede considerar como el iniciador de las pruebas de laboratorio *in vitro*.

Recogió todos sus estudios en los dos gruesos volúmenes de su obra *Dissertationi de física animale e vegetale*, que fue publicado en 1780.

## **A vueltas con la diabetes**

El tema recurrente de la diabetes que se inició en la más lejana antigüedad (como ha sido mencionado repetidas veces anteriormente), sigue estando presente durante La Ilustración. Después de las mencionadas experiencias de Willis y Van Ostade, del siglo anterior, se continúa investigando sobre el tema y buscando la explicación al fenómeno de la relación que tiene el sabor dulce de la orina con la enfermedad en sí.

Primeramente, el médico inglés Mathew Dobson (1725-1784) después de estudiar un grupo de pacientes y enumerar los síntomas de la enfermedad, aclara que el sabor dulce proviene de una elevada concentración de azúcar en la orina, lo que siguiendo la teoría de Thomas Sydenham

atribuyó a un defecto en la digestión de los alimentos; ello impulsó a los analistas a buscar —y encontrar— métodos de analizar los azúcares en la orina, incluyendo un baremos de semi-cuantificación de la misma.

Por otra parte, y en los mismos días, al realizar la autopsia de un diabético el cirujano Thomas Cawley, describió que el enfermo tenía un páncreas atrofiado y cubierto de cálculos implantados en el tejido pancreático, siendo ésta la primera advertencia de que la enfermedad puede estar vinculada con dicho órgano. Otro médico inglés, John Rollo, aportó otras observaciones sobre la enfermedad, en la misma época, como por ejemplo, el olor a acetona (que él lo describió como «olor a manzana»); es importante citar que fue el primero en darle a la enfermedad el nombre de «diabetes mellitus» para distinguirla de otras formas de poliuria. Pero aún faltaban dos siglos para que se pusiera en claro la relación entre la enfermedad y el páncreas.

## Otras disciplinas

Antes se comentó que Spallanzani había tenido como profesora a Laura Bassi (1711-1778) ésta fue la primera mujer profesora en la Universidad de Bolonia —caso excepcional en aquel tiempo— que explicó física y filosofía natural haciendo hincapié en las aplicaciones médicas de la electricidad y precisamente tuvo como discípulos a Galvani y a Volta, por lo que indirectamente influyó en sus investigaciones físicas y fisiológicas. Llegó a ser la primera mujer que alcanzó el título de Académica.

En otro orden de cosas, es digno de resaltar que James Ferguson (1710-1776), un popular conferenciante público que trataba temas de astronomía, mecánica y física, en 1760 propuso que en la célebre bomba neumática de Boyle, que todavía causaba expectación, se sustituyeran los pulmones de los animales por vejigas ¡lo que viene a ser la primera propuesta de una Técnica Alternativa a la Experimentación Animal! (en *Lectures on Selected Subjects in Mechanics, Pneumatics, Hydrostatics and Optics*, 1764).

En todo caso, en este siglo las actividades científicas de todo orden progresan de una forma inusitada y los investigadores de una u otra ciencia intercambian y complementan sus observaciones dando un sentido cada vez más racional a la interpretación de los fenómenos naturales.



El considerado como «padre de la química», el eminente químico francés Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794), al estudiar el fenómeno de la combustión por combinación del oxígeno con otros elementos, dedicó parte de sus experiencias a comprobar cómo era utilizado dicho gas por los animales y los humanos, llegando a la conclusión de que «los animales que respiran son verdaderos cuerpos combustibles que arden y se consumen», en su conocido trabajo *Memoires sur le chaleur* que fue publicado en 1784.

Justamente en sus estudios sobre la respiración y transpiración de los animales colaboró nada menos que el astrónomo y biólogo Pierre Simon Laplace (1749-1827) quien, como es bien sabido, fue autor de teorías de gran influencia sobre la Ciencia como las relativas a la atracción universal, en controversia con Isaac Newton.

Así mismo, otra personalidad que influyó poderosamente en el desarrollo de la Ciencia fue Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) quien, por un lado, acuñó el término «biología», que ha quedado como inalterable para reunir todas las ciencias relativas a los seres vivos; por otro lado, fue el que propuso la idea de una Evolución Biológica, pero la sustentó en unas bases incorrectas; intentó demostrar que «la función crea el órgano», fundamento de su tesis transformista, para lo cual realizó innumerables experiencias, en roedores, en las que modificaba un carácter morfológico del animal y observaba si dicha modificación era heredable por su descendencia. Naturalmente, fracasó en tan disparatado intento. Así y todo fue muy notable la propuesta evolucionista, que será superada un siglo más tarde por Charles Darwin.

Este era el ambiente de los descubrimientos, entrecruzamientos de observaciones, hipótesis, discusiones y grandes adelantos científicos de la época de la Ilustración, de lo que es un buen ejemplo el descubrimiento de Galvani que evidenció los fenómenos electro-biológicos.

## **Biopotenciales**

Luigi Galvani (1737-1798) estudió medicina en la Universidad de Bolonia, su ciudad natal y al poco tiempo de graduarse ingresa como profesor en la misma universidad; llegó a ser un muy prestigiado físico y médico, cirujano y tocólogo, profesor de anatomía en Pádua. Desde muy joven



*Luigi Galvani.*

se interesó por el sistema nervioso de los animales y por otra parte le llamó mucho la atención los fenómenos eléctricos. Su interés en este tema creció al leer un libro de Benjamin Franklin (1706-1790) sobre las aplicaciones de la Botella de Leyden, un acumulador de energía estática inventada por el físico holandés Pieter van Musschenbroek (1692-1761), residente en la ciudad de Leyden.

En el laboratorio de Galvani se trabajaba intensamente con ranas muertas, en las que observó que un estímulo eléctrico producía la contracción de las patas. Existen varias leyendas sobre cuál fue el momento en que percibió tan importante fenómeno. Una de ellas describe que Galvani se hallaba comenzando la disección de una rana y por casualidad tocó con el bisturí el borne metálico de un aparato, lo que dio lugar a la contracción de las patas de la rana. Otra versión relata que

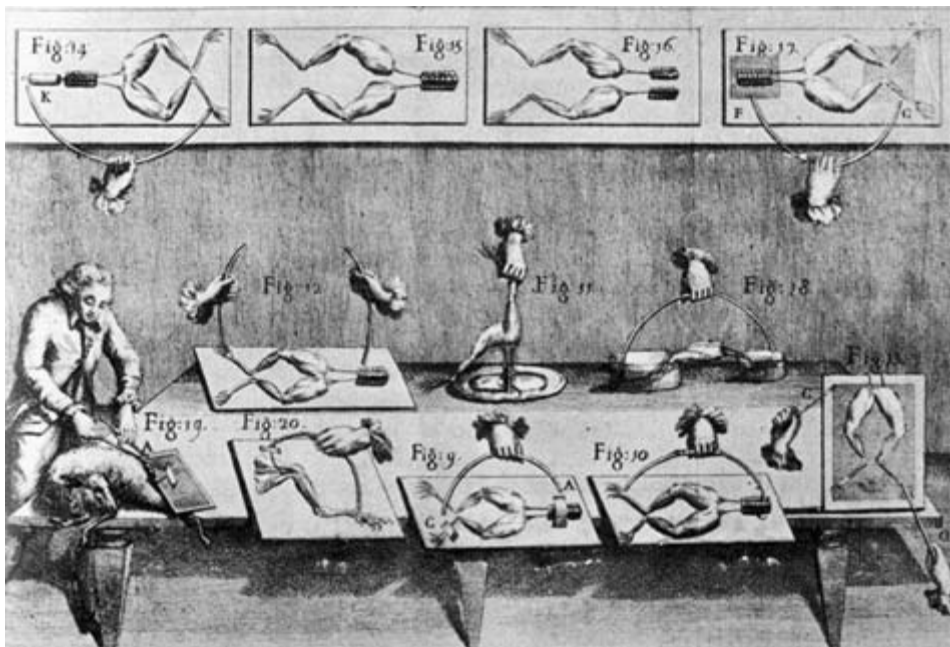
Galvani estaba llevando una taza de caldo a su mujer, que se hallaba enferma, y al pasar cerca del laboratorio uno de sus ayudantes le informó que cuando un aparato —probablemente una botella de Leyden— producía un chispazo, el cuerpo de la rana se convulsionaba y contraía sus patas traseras. La tercera descripción cuenta que Galvani había colgado, por la noche, una rana ya muerta en una reja metálica para mejor conservarla al frío; pues bien, durante la noche se produjo una fuerte tormenta, con profusión de relámpagos, él se dio cuenta que cuando éstos se producían o cuando mecido por el viento el cuerpo de la rana tocaba el hierro de la reja se le producía la contracción de las patas. Este descubrimiento tuvo lugar en 1780.

Sea como fuere, Galvani comenzó una serie de experiencias en las que estimulaba eléctricamente los cadáveres de distintas especies animales, siempre con el efecto de producirles contracciones musculares. En la universidad hacía demostraciones a los estudiantes en las que aplicaba pequeñas corrientes eléctricas a la médula espinal de las ranas muertas y

comprobaba los saltos del cuerpo de las mismas o, incluso, de las patas separadas del cuerpo. Así se puso de manifiesto la existencia de lo que llamó «electricidad animal» (luego fue conocido como galvanismo), que no es otra cosa que los biopotenciales que se transmiten por los nervios. Recogió los resultados en su obra *De viribus electricitatis in motu musculari*.

Enterada la comunidad científica de tan interesante fenómeno fueron muchos los que reprodujeron las experiencias. Uno de ellos, por supuesto, era el físico italiano experto en electricidad Alessandro Volta (1745-1827), profesor en la cercana Universidad de Pavía y amigo de Galvani, pero discrepó de las interpretaciones de éste quien suponía que para producirse la electricidad era imprescindible la participación del músculo; Volta opinaba, por el contrario, que lo importante era el contacto de dos metales. La discusión fue agria y dividió a los físicos que mayormente apoyaban a Galvani, pero cuando años más tarde (1794) Volta logró construir su célebre pila, demostró que estaba en lo cierto.

Como consecuencia de la diatriba, Volta superó a Galvani que quedó en una situación de humillación. Sin embargo en la historia de la Bio-



*Laboratorio de Galvani, en el siglo XVIII, donde realizó sus estudios de biopotenciales, en ranas.*

logía, Galvani ha sido el descubridor de los potenciales bioeléctricos, fundamentales en neurología.

En su honor conviene comentar dos hechos que confirman la honradez y noble personalidad de Galvani: por un lado, al enterarse que el biólogo Franz Anton Mesner (1734-1815) en 1774 había sugerido la existencia de una especie de fluido eléctrico en los animales al que llamó «magnetismo animal», Galvani proclamó que la primacía del descubrimiento debía concedérsele a dicho autor.

El segundo hecho que demuestra la honorabilidad de Galvani se dio cuando, al final de su vida, Italia fue invadida por las tropas de Napoleón Bonaparte, quien «invitó» a los profesores de las universidades a prestarle un juramento de lealtad. Galvani se negó a tan humillante situación, por lo que fue despedido de sus cargos, con lo que quedó aun más marginado, muriendo al poco tiempo.

## Vacunas

En el filo entre los dos siglos, XVIII y XIX, se da un hecho de singular importancia, debido a la perspicacia de un boticario y cirujano inglés, Edward Jenner quien notó que la viruela sólo presentaba síntomas leves en las vacas y que las personas que las ordeñaban se contagiaban de esta versión benigna de la enfermedad, lo que las convertía en resistentes a la viruela humana, enfermedad fatal que padecía el 10 % de la población.



*Edward Jenner.*

Jenner tuvo entonces la genial idea de contaminar con la enfermedad vacuna a los individuos sanos para convertirlos en resistentes. Efectivamente, inculó con dos incisiones superficiales en la piel, a un niño, con pus proveniente de la pústula de una mujer ordeñadora; el muchacho mostró los síntomas propios de la enfermedad vacuna. Al cabo de un tiempo le inculó al niño la viruela humana y éste no la padeció.

Jenner había encontrado la forma de proteger a la población del terrible azote

que sufría. Tan es así, que con el tiempo se ha conseguido uno de los logros más importantes de la medicina: erradicar completamente de la Humanidad una terrible enfermedad.

Por este extraordinario descubrimiento, sucedido en 1798, se ha denominado «vacuna» la novedosa práctica terapéutica de prevención de enfermedades mediante un tratamiento que produce la inmunización del individuo.



## SIGLO XIX

### Farmacología experimental

Aunque en este siglo descuellan las actividades farmacológicas en Francia, en realidad Italia fue pionera en tales experiencias, ya que Luigi Scarenzio (1797-1869) había fundado y dirigido en el Ateneo de Pavía el primer Laboratorio de Farmacología. Así y todo, se considera que Francia va a liderar los estudios fisiológicos y farmacológicos durante todo el siglo.

La fundación en 1790 de la Escuela de Veterinaria de Alfort (Francia) da origen a la implantación de verdaderas escuelas de investigación biológica en ese país. Con dicha Escuela se introduce el concepto de «patología veterinaria», de lo que es un ejemplo su intervención en el esclarecimiento de la tuberculosis bovina, pues en los primeros años de siglo XIX se investigó sobre dicha enfermedad; después de diferentes interpretaciones de las autopsias de vacas infectadas se pudo afirmar que la tuberculosis bovina y la humana son la misma patología, lo cual revolucionó al mundo científico de la época.

En París, los herederos del notable biólogo Georges Cuvier (1769-1832) —quien había hecho la clasificación del Reino Animal en su obra *Regne Animal distribué d'apres son organisation*, basada en la anatomía de todas las especies animales que incluye— forman una escuela de experimentación en el Museo de Historia Natural, donde había trabajado como Conservador el antes citado J. B. Lamarch. Por otra parte, de gran influencia en toda Europa son las Escuelas Médicas de Montpellier y especialmente la de París, que incluyen sistemáticamente en sus enseñanzas la experimentación en animales.



*François Magendie.*

De esta última escuela destaca la figura de François Magendie (1783-1885), el cual nació en Burdeos, pero siendo muy niño su familia se trasladó a París, en pleno período revolucionario pues su padre, aunque cirujano, se había entregado con ardor a la política; esa circunstancia retardó mucho la educación del niño, hasta el punto de que a los 10 años de edad fue él quien solicitó asistir a una escuela primaria, pues todavía no sabía leer ni escribir.

Cuando cumplió los 16 años encontró trabajo de aprendiz en un hospital como ayudante de cirugía, lo que despertó su vocación médica, a cuyos estudios se entregó, alcanzando el título a los 25 años y el doctorado a los pocos meses.

Al siguiente año aparece su primera publicación *Quelques idées générales sur les phénomènes particuliers aux corps vivants*, en la que ya denota su inclinación a la fisiología e incluso da en ese texto su opinión de que tal disciplina se encuentra muy atrasada en Francia.

Empieza aquí uno de los periodos más intensos de su trabajo en el que estudia, en animales, el funcionamiento del esófago, la deglución, la absorción digestiva en los mamíferos, el vómito, la función pulmonar y otras diversas actividades orgánicas, pero además investiga el efecto de varios extractos vegetales sobre la médula espinal.

Por lo tanto, además de su dedicación fisiológica, comienza la investigación propiamente farmacológica, que hasta el momento otros autores la habían iniciado tímidamente y de forma no sistemática ni especializada.

Efectivamente, al poco tiempo presenta a la Academia de Ciencias el trabajo *Examen des effects de l'upas antiar et de plusieurs substances émétiques* en colaboración con un botánico, en el que mediante ingeniosos experimentos en animales, describe los efectos venenosos del zumo de una planta de Indonesia. La convicción de que la actividad de las plantas depende de su composición química le permite aseverar que los estudios farmacológicos deberían realizarse con sustancias puras; así es que busca la ayuda de un farmacéutico —Pierre Josep Pelletier (1788-1842)— con el que fue capaz de aislar la emetina y la estricnina.



Convencido de que «las funciones de los órganos sólo pueden ser estudiados con experimentos» —sus propias palabras— lucha energicamente contra la teoría vitalista que aceptaba un «espíritu vital» como causa última de las funciones fisiológicas, por ello se le ha considerado como el iniciador de la verdadera fisiología científica. Asimismo, por ser quien comenzó también de forma científica el estudio en animales de los efectos de la aplicación de sustancias exógenas, ha sido denominado «padre de la farmacología experimental». Le cupo, además, el gran mérito de ser el maestro del más insigne de los fisiólogos del siglo, que sin duda fue Claude Bernard.

Magendie después de una temporada como profesor en la Escuela de París, se apartó de ella para dar unos cursos privados de fisiología y sobretodo de experimentación práctica; sin embargo, en toda la actividad científica no abandonó la vocación hospitalaria con la que había comenzado su vida profesional.

Claude Bernard (1813-1878), a diferencia de su maestro dedicó su vida por entero a la experimentación en su laboratorio de la Escuela Médica de París, sin ejercer otras facetas de su profesión. Perfeccionó las técnicas de la vivisección, en la que formó a gran cantidad de discípulos, e interpretó de forma rigurosa las observaciones, llegando a definir conceptos tan básicos en fisiología como el de «medio interno» y su consecuencia la «hemostasis», ya que el organismo para conservar su identidad se resiste a las influencias externas que la puedan alterar.

Sus trabajos son extensísimos, a fuer de ejemplo se pueden recordar los estudios del sistema gastroentérico, en el que demostró que la digestión no se produce enteramente en el estómago, como era creencia común, sino en el intestino, lo cual observó en perros mediante fístulas a través de las cuales administrando alimentos directamente al intestino, comprobó que eran digeridos y absorbidos;

a él se debe también la demostración de que los eritrocitos son los portadores del oxígeno a los tejidos; así como la función de los nervios



*Claude Bernard.*

vasomotores, la del glucógeno en el hígado,...; inició los estudios de endocrinología, describiendo la doble acción del páncreas, como glándula digestiva y como productor de la insulina y su relación con la diabetes; mediante el simple experimento de ligar la arteria femoral de una rana a la que luego inyectó curare, observó que todos los músculos motores del animal quedaban paralizados, excepto los de la pata cuya irrigación había suprimido, deduciendo que el veneno transportado por la sangre debía actuar específicamente en la unión neuromuscular.

Completaba sus estudios *in vivo* con sus conocimientos de física y química, así como con la observación de preparaciones histológicas. Una importante aplicación de la química fue la demostración de cómo se une el monóxido de carbono a los hematíes sanguíneos y el efecto letal que se produce al desplazar de dichas células el oxígeno, con lo que confirmó los resultados del alemán Félix Hoppe-Seyler (1825-1895) el descubridor de las propiedades de la hemoglobina.

Gran parte de estas importantes aportaciones están reunidas en el libro que publicó bajo el título de *Introduction à l'étude de la médecine experimental*, aparecido en 1865.

Su entrega fue casi obsesiva, de forma que en una ocasión en que carecía de perros para un determinado estudio tomó el de sus propias hijas, lo que colmó el vaso de la animadversión que su mujer e hijas sentían hacia la vivisección —hay que recordar que en aquella época no se disponía de los anestésicos que tanto han facilitado posteriormente la experimentación animal—, las cuales con el tiempo acabaron separándose de él y encabezaron el movimiento antiviviseccionista en Francia.

Como tantos grandes hombres, los inicios de C. Bernard fueron difíciles. Nació en un pueblo de Borgoña, en la familia de un humilde leñador, por lo tanto creció en condiciones económicas muy estrechas que le obligaron a emplearse en la farmacia de un pueblo cercano, al cabo de un año la dejó para marchar a París con la intención de dedicarse a la poesía y el teatro. Sin embargo, al poco tiempo se decidió por la medicina, aunque disponiendo de muy pocos recursos económicos, por lo que tuvo que emplearse mientras estudiaba.

Su profesor Magédie reconoció en él sus extraordinarias dotes y pronto lo eligió como su principal ayudante en el *Collège de France*. Cuando su profesor se retiró, Bernard lo sustituyó en el cargo y permaneció a lo

largo de toda su vida en el sótano del *Collège* en condiciones muy malas lo que no fue obstáculo para que desarrollara allí la mejor fisiología experimental del siglo.

En sus últimos años se retiró a su pueblo natal aquejado de una grave enfermedad renal y en la soledad escribió sus mejores obras, la ya citada y *Les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Finalmente, regresó a París, donde murió.

También formado en la escuela de Magendie, fue el alemán Rudolf Buchheim (1820-1879), quien se trasladó a Estonia (entonces perteneciente a Rusia) y allí fundó la que fuera célebre Escuela de Dorpat en la que crea el primer Instituto de Farmacología Experimental; posteriormente volvió a Alemania instalándose en la Universidad de Giessen. Tiene gran importancia el que haya sido el primer científico que relacionó la estructura química de los medicamentos con su actividad biológica, idea en que se va a fundar toda la síntesis de nuevos fármacos.

De la etapa de la Escuela de Dorpat tuvo como discípulo el también alemán Oswald Schmiedeberg (1834-1921) quien de regreso a Alemania, a imitación de su maestro funda sendos Institutos de Farmacología Experimental en Estrasburgo y Marburgo, donde ejerció de profesor. A él se debe, asimismo, la publicación de la primera revista de farmacología experimental titulada *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, de fama mundial. Oswald desarrolla y profundiza la idea de su maestro de relacionar la estructura química de los medicamentos con sus efectos farmacológicos.

Admirador de la escuela francesa, pero estudiante en Edimburgo fue el que con el tiempo llegó a profesor en Londres, Marshall Hall (1790-1857), quien gozó de inmenso prestigio por sus enseñanzas y en el ejercicio de la medicina. Sus estudios abarcan multitud de campos como los de la circulación de la sangre, precisamente en la membrana interdigital de la pata de la rana donde descubre la circulación capilar, y la comprueba en los peces; comprendió asimismo que la región capilar no sólo es aquella que permite la comunicación del tramo arterial con el venoso, sino que en dicho espacio es donde la sangre se pone en contacto con los tejidos, con los que intercambia gases y sustancias, todo lo cual aparece en su obra *Experimental Essay on the Circulation of the blood in the Capillary Vessels*.

Es posible que su mayor descubrimiento haya sido el estudio de los arcos reflejos de la médula espinal que puso de manifiesto en la cola aislada del tritón, estimulada con una fina aguja; su teoría, al respecto, aparece en dos de sus publicaciones: *On the reflex Fonction of the Medulla Oblonga and the Medulla Sponalis* y *On the True Spinal Marrow, and the Excito-motor System of Nerves*.

Es curiosa la descripción que hace su mujer en un libro de *Memorias* (1861), sobre una habitación de su casa llena de jaulas y acuarios con peces, ratones, erizos, murciélagos, pájaros, ranas, sapos, tritones, serpientes,... todos ellos destinados a ser objeto de experimentación.

M. Hall se adelantó a su tiempo formulando lo que llamó «Principios que deben gobernar la experimentación animal», que resumió en cinco puntos: a) Una experiencia nunca debe realizarse si no es necesaria. b) No experimentar sin un objetivo claramente definido y de forma que sea alcanzable. c) El científico debe estar bien informado de los trabajos de sus predecesores, para evitar repeticiones innecesarias. d) Los experimentos deben llevarse a cabo produciendo el menor daño posible y preferiblemente con especies animales inferiores, de menor sensibilidad dolorosa. e) Las experiencias deben ser realizadas en circunstancias con las que se puedan obtener resultados lo más claros posibles.

Estos Principios en la actualidad están recogidos en términos muy similares en todos los tratados sobre Ética en la experimentación animal e, incluso, en la legislación que regula tan importante actividad.

En Estrasburgo se formó en farmacología experimental el estadounidense John J. Abel (1857-1938) de gran importancia, pues al regresar a su país funda la primera cátedra de farmacología en la Universidad de Ann Arbor (Michigan) y luego se traslada al Johns Hopkins Hospital; sus conocimientos químicos le llevan a aislar la adrenalina en 1900 y a purificar y cristalizar la insulina en 1926. Rápidamente, las enseñanzas de las ciencias experimentales biomédicas se extienden por todo el país norteamericano, preludiviendo el extraordinario auge que cobrarán en el siglo que comenzaba.

### **Continuación de los botánicos y zoólogos**

Comenzando el siglo XIX, se da el caso del gran botánico Alire Raffeneau-Delille (1778-1850) que fue el encargado del jardín botánico

de El Cairo, donde obtuvo gran cantidad de semillas para otros jardines similares; pues bien, habiendo sido enviado a Norteamérica, estudia allí la carrera de medicina y a su vuelta se encarga de la cátedra de botánica en la universidad de Montpellier. En sus escritos como *Sur les effects des diverses espèces de strychnos* y *On pulmonary consumption* da cuenta de la valoración del efecto de los vegetales sobre los animales de laboratorio.

Más compleja fue la vida del médico, botánico y zoólogo alemán Philipp Franz von Siebold (1796-1866), quien después de graduarse en Würzburg, su ciudad natal, pasó a Holanda y allí se alistó en el ejército para poder viajar a Indonesia, ya que la lectura de los libros científicos de Alexander von Humboldt habían despertado en él el deseo de explorar tierras lejanas, para trear a Europa nuevos conocimiento de aquellos países.

En efecto, desde el inicio del viaje comenzó una colección de fauna marina que cotinuó al desembarcar en las islas y a la que sumó una recolección de la flora de las mismas. Más aún, tuvo ocasión de pasar al Japón donde siguió enriqueciendo sus colecciones con ejemplares de animales exóticos y con muestras de plantas hasta entonces desconocidas en Europa. Pero llevado por el entusiasmo que le producían sus descubrimientos, cayó en la trasgresión de la ley japonesa que prohibía sacar del país semillas cultivables de ciertas plantas autóctonas; de hecho contrabandéo con algunas semillas y al ser descubierto fue expulsado del Japón y tuvo que regresar a Holanda.

Pese a tal vida aventurera von Siebold aportó a occidente conocimientos y costumbres del extremo oriente y, principalmente, la ampliación de la fauna, con ejemplares rarísimos como la salamandra gigante japonesa (*Andrias japonicus*). Es cierto, que no fue un experimentador en animales, pero sí un insigne descriptor de nuevas especies que se sumaron a las ya conocidas.

Por supuesto, realizó una memorable acción paralela respecto a la botánica ya que aportó el conocimiento de más de 2.200 nuevas plantas, varias de las cuales pasaron a ser investigadas como fuente de posibles nuevos principios activos en laboratorios de farmacología y de toxicología.

Sus trabajos no fueron únicamente personales, pues tanto los gobiernos holandés como japonés pusieron a su disposición un buen número

de colaboradores que continuaron su obra y publicaron libros como la *Fauna japonica* y la *Flora japonica* en las que se exponía los resultados de tan ingente labor.

Otro insigne zoólogo alemán del siglo XIX ha sido el naturalista Kart Georg Friedrich Rudolf Leuckart (1822-1898), profesor en las universidades de Giessen y de Leipzig, cuya especialización fueron los invertebrados, tanto terrestres (p.e. las termitas) como marinos (los sinóforos); la descripción de invertebrados capaces de vivir a costa de otros animales y humanos, han hecho que se le considere como «el iniciador de la parasitología moderna»; para estos estudios debió contaminar animales de laboratorio y llegó a describir los complejos ciclos de multitud de parásitos, todo lo cual forma parte de su descomunal obra *Beiträge zur Kenntnis wirbelloser Tiere*.

Tanto Leuckart como von Siebold, en sus respectivas universidades, tuvieron como discípulo y colaborador al embriólogo y, sobre todo, inmunólogo Ilya Mecchnikov, descubridor, entre otros muchos trabajos, del proceso de la fagocitosis, que fue premiado con el Nobel en 1908, como será comentado más adelante.

Al mismo tiempo que Leuckart, y también en Alemania, se debe citar a Hermann Rudolph Aubert (1826-1892), asimismo especializado en invertebrados; estudió medicina en Berlín donde posteriormente obtuvo el doctorado, con lo que llegó a ser profesor de fisiología en la universidad de Rostock, en la que se dedicó al estudio de la fisiología de los insectos, por ejemplo, sobre la estructura y funciones de los músculos torácicos. En mamíferos investigó el campo de los mecanismos de orientación y los movimientos a la que ésta da lugar.

## **Desarrollo de la administración endovenosa**

A mitad del siglo XIX el experimentador George Bernard (no confundir con el gran maestro Claude Bernard) usó tal vía para inyectar diversos azúcares a los animales de laboratorio. En esa misma época, el francés Charles Pravaz (1791-1853) inventa la primera jeringa metálica a la que añade ya una aguja hueca, también de metal, que había sido descrita recientemente por el irlandés Francis Rynd (1811-1861), lo que usó para administración endovenosa e intraarterial.

Simultáneamente el médico escocés Alexander Word (1817-1884) que había llegado a diseñar una jeringa con aguja similar a la de Pravaz, utilizó la vía endovenosa para calmar el dolor mediante morfina y dado que su mujer sufría un cáncer muy doloroso le fue inyectando tal analgésico, pero se excedió en la dosis lo que produjo la muerte de la paciente.

También había sido utilizado en terapéutica como analgésico, en cirugía, el hidrato de cloral por Pierre Cyprien Ore. Más adelante se practicó la nutrición parenteral por parte de Bield y Graus al administrar glucosa a humanos.

### **Toxicología experimental**

El estudio de los venenos fue realizado desde muy antiguo; recuérdese que ha sido ya comentado que el rey del Ponto, Mitrídates VI, en el siglo primero anterior a nuestra era, ordenó a su médico Cratevas efectuar una serie de ensayos, en animales, de la acción tóxica de los venenos y su protección mediante antídotos, pues el rey temía ser envenenado. Por tanto, Cratevas viene a ser el iniciador de la toxicología experimental.

En la Edad Media ya se practican autopsias tratando de evidenciar si el individuo había fallecido por envenenamiento (lo que viene a ser una forma de medicina forense), situación que perdura en el Renacimiento en el que el empleo de venenos se extiende y se refina.

Pero a medida que va progresando la experimentación en animales, toma cuerpo de una verdadera ciencia la toxicología. En el siglo XVII el gran físico R. Boyle había realizado habitualmente experimentos en animales para conocer los efectos producidos en ellos por el vacío —como fue comentado en su momento— y por las nuevas drogas que llegaban de países exóticos, como la estricnina, los alcaloides,...de los cuales muchos de ellos mostraban gran toxicidad. Ya en el siglo XVIII Felice Fontana (1730-1805) había evidenciado el efecto tóxico del veneno de las víboras en los animales, pero es en el siglo XIX cuando se considera el inicio de dicha ciencia. Precisamente su gran impulsor fue el español Mateu Orfila.

Mateu Josep Orfila i Rotger (1787-1853), nacido en Menorca es considerado el fundador de la Toxicología. Después de estudiar en Barcelona recibe una beca de la Junta de Comercio de la Ciudad para ampliar sus



estudios en París, a donde llega en 1807 y sigue unos cursos en la Facultad de Medicina, doctorándose cuatro años más tarde; su afición por las ciencias naturales y por la química le llevan al estudio de los venenos, terreno en el que se especializa rápidamente; tan es así, que al poco tiempo da clases de la toxicidad del arsénico ante más de 150 alumnos, adquiriendo una gran fama, que se extiende por todo París. Con el tiempo llegó a ser el decano de la Facultad de Medicina de la universidad parisina durante muchos años

Con tal prestigio, convence a un editor para publicar su libro sobre tóxicos, lo que era entonces insólito, el cual se tituló *Traité des poisons* cuya primera edición se agotó inmediatamente y requirió ediciones sucesivas; el éxito culminó cuando fue traducido al inglés, alemán, italiano y español. En el libro aparecen nuevos métodos de análisis para detectar trazas de productos tóxicos, de gran aplicación para las prácticas forenses. Se citan también gran número de experimentos en animales, principalmente perros. En otro documento Orfila explica que pasaba noches en vela cuidando de los animales y observando el desarrollo de los ensayos, lo que le supuso un gran esfuerzo personal y económico; también cita que trabaja en el laboratorio entre 7-8 horas diarias, calculando que en su vida puede haber experimentado en más de 5.000 perros.

En aquella época, sin embargo, en la clase médica existía un gran número de escépticos que negaban el valor de la experimentación en animales, sosteniendo que la especie humana era muy distinta a las otras especies, de forma que lo que sucedía en ellas no tenía por qué ser lo mismo que en los humanos, lo cual anulaba el valor de la experimentación animal. Orfila fue uno de los defensores a ultranza de ésta, de modo que dejó escrito: «Hay que basar nuestro trabajo en experiencias realizadas en animales vivos». Otro investigador que luchó por defender el alto valor de la experimentación en animales fue el farmacólogo F. Magendie —del que ya se ha hablado anteriormente— que fue contemporáneo de Orfila en la Facultad de Medicina; Magendie opinó de forma más explícita aseverando: «quince años de experimentaciones de toda clase hechas en nuestro laboratorio, y en los enfermos que hemos visitado, nos da la seguridad de que los medicamento y los venenos obran de la misma manera en los hombres que en los animales... Mi certeza en esta materia es tal que no tengo el menor temor en experimentar en mí mismo las sustancias cuya benignidad hemos podido comprobar en nuestros ensayos en animales, pero no aconsejamos a nadie que haga la prueba en sentido inverso».



Por supuesto, C. Bernard, su brillante alumno, gran fisiólogo y farmacólogo mantenía la misma postura y además de estudiar el efecto de los medicamentos investigó también sobre los venenos como el monóxido de carbono y el curare.

Es de hacer notar que Orfila poseía extraordinarias cualidades musicales y que organizaba en su casa magníficos conciertos privados, de forma que en París se decía que la mejor música en la ciudad se escuchaba en la mansión de Orfila.

### **Anatomía comparada**

Ya en el siglo XVII el profesor Willis, y su equipo, estudiando el cerebro humano tuvieron la intuición de ver qué diferencias existían, en tamaño, peso y complejidad entre dicho órgano y el de otras especies animales, encontrando —como era de esperar— que cuanto más se alejaban del de la especie humana los cerebros iban siendo cada vez más sencillos.

Pues bien, esa idea tan elemental, pero que va formando la base de la teoría de la Evolución, fue una de las líneas de trabajo del investigador alemán Johannes Peter Müller (1801-1858), nacido en Coblenza, graduado en medicina en la Universidad de Bonn y marchando posteriormente a Berlín donde acabó siendo profesor en la *Humboldt Universität*.

Comenzó estudiando la composición de líquidos biológicos (sangre, linfa, quilo) y la estructura de las glándulas de secreción de diversas especies animales: gusanos, moluscos, equinodermos,...llegando a los pequeños vertebrados: los peces (como la lamprea) y batracios. Finalmente comparó la anatomía completa y la fisiología de tales especies, pero no hizo disecciones en animales más complejos de los citados batracios, pues rechazaba la vivisección en animales superiores.

Aparte de ese tema, aportó una serie de estudios sobre las glándulas y los sentidos, por ejemplo, aplicando estímulos: mecánicos, eléctricos o térmicos, para observar las respuestas de la visión, la audición, el olfato y el gusto.

## Insulina

Ciertamente, en el siglo XIX se realizan gran cantidad de disecciones y experiencias en animales. Un buen ejemplo es la historia del descubrimiento de la etiología de la diabetes y su posterior tratamiento, que ha salvado una incalculable cantidad de vidas humanas y mejorado espectacularmente la calidad de vida de los individuos afectados por tal patología.

La historia de la causa de la diabetes había empezado siglos atrás, como viene siendo comentado, pero la de la aclaración de la misma empieza cuando el médico histólogo alemán Paul Langerhans (1847-1888) ya disponía de microscopios que habían superado las aberraciones esféricas y cromáticas —desde 1830— con los que podía observar con claridad los tejidos provenientes de la disección de los órganos de los animales. Pues bien, mientras trabajaba en la Universidad de Berlín precisamente en el laboratorio del prestigioso profesor Rudolf Virchow (1821-1902), y siendo aún estudiante emprendió la investigación de la estructura del páncreas, lo que tomó como tema de su tesis doctoral.



*Paul Langerhans.*

En su experimentación, que realizó entre el verano de 1867 y el otoño de 1868, utilizó sobre todo conejos en los que inyectaba el colorante azul de Prusia en el conducto pancreático, para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema secretor; por un lado, de esa forma descubrió las células glandulares secretoras de enzimas digestivos y describió también otros varios tipos de células, entre ellas estaban unas más pequeñas, poligonales y carentes de gránulos, que presentaban un aspecto de grupos diseminados por el parénquima pancreático. Textualmente, las describió como: «...pequeñas células, de contenido prácticamente homogéneo y de forma poligonal, con núcleo redondeado, sin nucleolo y unidas siempre de dos en dos o formando pequeños grupos». Presentó su tesis, al siguiente año, titulada *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse* en la que reconoce que ignora la función de dichas células.

También en Berlín, Bernhard Naunyn (1839-1925) que había llegado a ser uno de los más prestigiados médicos en Alemania, desarrolla un laboratorio de patología experimental, el cual lo orienta para el estudio de enfermedades metabólicas, principalmente las que afectan al hígado, a las fermentaciones intestinales y al páncreas, por lo tanto a la diabetes. En su laboratorio se forman y colaboran gran número de investigadores que siguen las líneas de trabajo del maestro y sus orientaciones y experiencias.

Así es que las investigaciones que llevan a cabo sus colaboradores Joseph von Mering (1849-1908) y Oskar Minkowsky (1858-1931) dieron una luz sobre la función endocrina del páncreas, pues habían extirpado totalmente dicho órgano a un mono con intención de conocer el efecto de la ausencia de los jugos pancreáticos en la digestión; pero lo que observaron fue que el animal padecía una sed insaciable, se les hinchaba su cuerpo, perdían el apatito y orinaban continuamente. Lo más curioso era que la orina llevaba una alta concentración de glucosa, por lo que concluyeron que la extirpación del páncreas producía una diabetes, que se agravó hasta el punto de que murió el mono en pocas semanas. Probaron entonces la producción de la diabetes mediante un modelo más sencillo y menos traumático que consistía en intoxicación del páncreas, en perros, a los que se les administraba florizdina, logrando reproducir los mismos síntomas. Naunyn recogió las experiencias y hallazgos de los investigadores de su laboratorio en un libro que llegó a ser un clásico del tema: *Der Diabetes Melitus*.

Tan notables descubrimientos les impulsó a centrar sus estudios en la sustancia contenida en las células grupales —islotes— descritos anteriormente por Langerhans, a las que por tal razón denominaron como Isletina o Insulina. Posteriormente, von Mering perdió su interés por este tema, dedicándose a otros estudios; sin embargo, Minkowsky vivió hasta poder contemplar cómo la sustancia que bautizaron con dicho nombre salvaba la vida a millones de personas.

Pues efectivamente, poco más delante de las primeras observaciones, en 1893, el histólogo francés Gustave Edouard Laguesse, avanza la hipótesis de que los grupos de las células en cuestión, a los que dio el nombre de su descubridor —acuñando el término de «islotes de Langerhans»—, podrían tener una función de secreción interna. Y treinta años después (en 1921) los investigadores Frederick G. Banting

(1891-1941) y Ch. Best (1899-1978), demostraron la función fisiológica del extracto de tales islotes, del que aislaron una sustancia a la que siguieron llamándole insulina. Pero ésta es una historia que pertenece al siglo siguiente.

## Reflejos condicionados

Los primeros estudios de Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936), nacido en Riazán (Rusia), estuvieron encaminados al conocimiento de la teología, pues su padre era un Patriarca ortodoxo, pero al poco tiempo los dejó para dedicarse a la química y, sobre todo, a la medicina que cursó en San Petersburgo; una vez finalizado el doctorado se desplazó a Alemania para especializarse en fisiología.



*Ivan Petrovich Pavlov.*

A su regreso a Rusia fue nombrado director del Departamento de Fisiología del Instituto de Medicina de San Petersburgo donde llevó a cabo sus célebres investigaciones en perros, que le llevaron a descubrir los reflejos incondicionados, como la secreción de saliva que cuantificaba por medio de la canulación de los conductos de las glándulas salivares y de jugo gástrico que medía a través de fístulas gástricas, secreción que se producía al olfatear la comida; en cambio los reflejos condicionados —su gran descubrimiento— los induce el experimentador al acostumbrar al animal mediante estímulos sonoros o visuales que preceden a la administración del alimento.

A partir de sus experiencias desarrolló toda una teoría sobre la adquisición de los reflejos, especialmente los condicionados y su influencia sobre la vida de los animales y de los humanos, cuya capacidad de autocondicionarse, esto es, de reaccionar ante estímulos que ellos mismos van generando y que, incluso, son trasmisibles como, por ejemplo, el lenguaje verbal o simbólico. Estos trabajos le supusieron la concesión del Premio Nobel, en 1904.

Otros muchos notables estudios realizó Pavlov sobre el sistema digestivo, las funciones hepáticas, las del páncreas y sobre el aparato cardiovascular.

Su gran prestigio en Rusia y en el extranjero permitieron que el convulsiónante hecho del triunfo de la revolución soviética no influenciara sus investigaciones. Fue nombrado director del laboratorio de fisiología en el Instituto de Medicina Experimental de la Academia de Ciencias de la URSS, aún no siendo persona excesivamente adicta al nuevo régimen, del que llegó a afirmar en un momento: «Por este experimento social que estáis realizando, yo no sacrificaría ni los cuartos traseros de un rana».

Es curioso el recordar que en una comedia de Lope de Vega, escrita tres siglos antes que las experiencias de Pavlov, se describiera exactamente la inducción de los reflejos condicionados, ya que se da una extraña situación: un criado fue castigado a comer en una habitación entre numerosos gatos, los cuales cuando les ponían la comida la devoraban inmediatamente sin dejar ni un bocado para el infeliz criado; éste solucionó su desventajosa situación de la siguiente manera: metió los gatos en un saco y les dio una soberana paliza con un palo mientras hacía sonar una campana, con lo que logró que cada vez que volvían a oírla escapaban velozmente; cuando trajeron la comida el hombre tocó la campana: los gatos escaparon y él pudo alimentarse.

El colega de Pavlov, Vladimir Bechterev (1857-1927) graduado en la Academia de Medicina Militar de San Petersburgo, se dedicó a la psiquiatría en la que asume las consecuencias de los recientes descubrimientos de su colega introduciendo en el comportamiento humano la influencia de los reflejos condicionados que han acumulado a lo largo de toda la vida, por lo que inicia una rama de la psicología que denomina reflexología en la que se tiene muy en cuenta el entorno y las vivencias de las personas, para deducir los reflejos condicionados que pueden estar influyendo en su personalidad. Para ejemplarizar la influencia del entorno hace una observación en las arañas, que se acostumbran a hacer una tela muy amplia cuando el entorno es pobre en las capturas que caen en sus telas, mientras que si hay abundancia de alimento en su entorno se conforman en tejer telas de corta extensión.

## Nace la genética

Nadie ignora que la genética, de tanta importancia en nuestros días, nació de las sencillas experiencias de un fraile naturalista austriaco, que se entretuvo cruzando diversas variedades de la planta del guisante (*Pisum sativus*); el nombre del fraile inicialmente era Johann Mendel (1822-1884), que cambió por el de Gregor al ingresar en un monasterio de la orden de agustinos, sito en su nativa Moravia (hoy en la República Checa), donde se hizo cargo del jardín y de la huerta.



*Gregor Johann Mendel.*

Mendel conocía la técnica de los injertos, que aprendió de niño por las enseñanzas de su padre, mediante la cual realizó sus experiencias de cruzar las variedades de flor verde y la amarilla de la planta, que le llevaron a formular las célebres Leyes que llevan su nombre.

Mendel conocía la técnica de los injertos, que aprendió de niño por las enseñanzas de su padre, mediante la cual realizó sus experiencias de cruzar las variedades de flor verde y la amarilla de la planta, que le llevaron a formular las célebres Leyes que llevan su nombre.

Presentó sus interesantes trabajos y las consecuencias que había deducido de ellas a la Sociedad de Historia Natural de Brno en 1865 y al siguiente año aparecieron publicadas en las Actas de dicha sociedad, con el nombre de *Experimentos sobre híbridos de plantas*. En la comunicación denominaba como «*caracteres*» a la apariencia externa observable y llamó «*elementos*» a las entidades hereditarias, que intuyó. Su fundamental aportación a la Ciencia, empero, pasó totalmente inadvertida por el momento.

Para continuar sus estudios, dada la afición y los conocimientos de apicultura que poseía —era Presidente de la Sociedad de Apicultura de Brno, la región donde vivía— intentó reproducir sus experiencias en estos insectos, pues manejaba con soltura los enjambres, pero no obtuvo resultados, ya que la reina de la colmena en su vuelo nupcial no admite jamás ser fecundada por zánganos pertenecientes a otra colmena. Seguramente hoy día hubiera sido posible mediante inseminación artificial de la abeja reina, con lo que el género *Apis* resultaría un extraordinario modelo experimental para sus estudios de genética, sobre todo, teniendo en cuenta que se había provisto de muchas va-

riedades de estos insectos que le vinieron de Italia, Egipto, Chipre e incluso del Brasil.

Tuvo que llegar el año 1900 para que un botánico holandés —Hugo Vries (1848-1935)— reconociera la importancia del descubrimiento de Mendel y nueve años más para que el biólogo danés Wilhem Ludvig Johannsen bautizara con el nombre de «genes» a los «elementos» que había intuido Mendel.

Otro investigador, el belga Édouard Joseph van Beneden (1846-1910) nacido en Lovaina que se dedicó a la citología y fue profesor en la Universidad de Liège, estudiando la reproducción celular en el nematelminto *Ascaris lumbricoides* descubrió que los pronúcleos masculino y femenino aportan, cada uno, la mitad de los cromosomas a la célula hija; además definió que es una característica de las especies animales el tener un número constante de cromosomas y que cada par de cromosomas se separa para formar dos células y demás peculiaridades que constituyen el proceso que él mismo denominó «meiosis».

## Microbiología

Es obvio que antes de la construcción de los microscopios nadie había ni sospechado que existiera todo un micro-universo de objetos y, sobre todo, de seres vivientes no visibles al ojo humano, hasta que éste pudo ayudarse mediante lentes de aumento. Hay quien ha dicho que en el Renacimiento, Europa descubrió dos Nuevos Mundos: el que estaba al occidente del Océano Atlántico y el microscópico.

Al principio, la contemplación de los diminutos seres que se movían fue un verdadero espectáculo, pero inmediatamente se supuso que podían estar relacionados con las enfermedades. Tan es así, que el ya mencionado tallista de lentes holandés —sin preparación biológica— Antón Leeuwenhoek al observar los espermatozoides en el semen de un paciente que sufría una enfermedad venérea supuso que se trataba de los agentes infectantes de la misma. El mismo autor describió, por primera vez, otros seres a los que se denominó en general como «microbios», entre los que están los que actualmente se conocen como bacterias.

Pero la verdadera explosión de la bacteriología y la lucha contra tales agentes para curar o prevenir enfermedades, se da a partir de la segunda



mitad del siglo XIX en la que descuellan dos figuras, cuya obra no sólo hace progresar la ciencia de la microbiología, sino que con ello dan pasos de gigante en la lucha contra las causas de las enfermedades infecciosas. Tales científicos son: L. Pasteur y R. Koch.



*Louis Pasteur.*

De Louis Pasteur (1822-1895) es bien conocido que no era de formación médica, sino que fue un químico francés, nada brillante durante sus estudios, pero que gracias a su inteligencia, trabajo, intuición y creatividad aportó a la ciencia médica descubrimientos que abrían nuevos horizontes, pero también fue innovador en otras áreas, principalmente en la química, su profesión original. Por ejemplo, al observar al microscopio que los cristales de ácido tartárico eran de dos tipos que presentaban simetría especular, descubrió que las sustancias pueden poseer la propiedad de desviar la luz

polarizada en sentidos opuestos, esto es, de tener propiedad dextrógira o levógira; lo cual le valió el ser galardonado con la Legión de Honor Francesa.

Bajo el punto de vista biológico: negó categóricamente la «generación espontánea» de los seres, demostrando que «todo ser vivo proviene de otro ser vivo», instituyó la desinfección mediante el calor, que impuso en todos los hospitales militares y luego se extendió universalmente, empezando por el cirujano inglés Joseph Lister (1827-1912), que la adoptó rápidamente en su quirófano en el año 1865. Así mismo, descubrió las levaduras responsables del vino, la cerveza y derivados de la leche, cuya acción se puede suprimir por medio del calor, instaurando el método —también de uso universal— de la «pasteurización». Por otra parte, asentó el concepto de que toda descomposición de sustancias orgánicas se debe a la acción de seres vivos.

En cuanto a la terapéutica sentó el principio de que para luchar con las infecciones hay que buscar el agente causante y que éste puede pasar al ambiente y de ahí a otras personas, produciendo el fenómeno del contagio (ya descrito por Spallanzani).



Sus mayores éxitos fueron el desarrollo de vacunas contra enfermedades, algunas de ellas muy graves, para lo que necesitó experimentar en animales. A tal efecto sigue la teoría de Jenner de que a los agentes infecciosos si se les atenúa su virulencia son la base de la confección de vacunas preventivas del desarrollo de las enfermedades específicas del germen en cuestión. Tras diversas pruebas en múltiples especies de animales, consiguió vacunas eficaces contra: el cólera de los pollos, el ántrax y la erisipela de los cerdos,... Pero lo que le dio mayor renombre fue el conseguir la curación y la vacuna de la terrible enfermedad de la rabia, que consiguió tomando material de perros infectados, en el que no pudo visualizar el agente infectante por lo que intuyó que existían gérmenes de menor tamaño que las bacterias: los virus.

Es de justicia resaltar que Louis Pasteur ha sido el iniciador de la medicina científica y de la era de la microbiología.

Mientras Pasteur sorprende al mundo científico con sus éxitos, aparece una nueva figura que recoge sus teorías y lanza definitivamente el desarrollo de la bacteriología. Se trata de Enrich Robert Koch (1843-1910), nacido en Prusia (Alemania), que a diferencia de su predecesor fue un alumno destacado y prometedor, que estudió medicina en la Universidad de Göttingen y se graduó en la de Hamburgo. En su vida profesional se entregó por completo al estudio de las bacterias patógenas, aislando el bacilo del ántrax, con lo que reafirmó la teoría de Pasteur de que las enfermedades infecciosas provenían de la contaminación con gérmenes patógenos.

En el Departamento de Salud Imperial de Berlín al que se había incorporado, siempre continuando su trayectoria de estudio de los agentes causantes de las enfermedades especialmente de las que producían mayores estragos en la población, consigue descubrir el bacilo causante de la tuberculosis —que ha conservado el nombre de su descubridor— patología que assolaba a Europa. Intentó producir una vacuna contra dicha enfermedad, mediante un extracto del bacilo en glicerina,



*Robert Koch.*

que llamó tuberculina pero no alcanzó poder inmunizante, sino que se utiliza como método de diagnóstico. En 1905 recibió en Premio Nobel por el descubrimiento del bacilo de la tuberculosis.

Fue nombrado Director del Instituto de enfermedades infecciosas. Todavía realizó un hallazgo de singular importancia al aislar el bacilo del cólera, durante una estancia en la India.

Dejó para la posteridad los llamados «Postulados de Koch», en los que da las pautas de su forma de trabajo para poder definir un microorganismo como causante de una enfermedad: a) que se halle en todos los casos de los pacientes que la sufren. b) que una vez aislado en caldos de cultivo, pueda mantenerse puro. c) que pueda producir la enfermedad en los animales de experimentación. d) que pueda recuperarse del animal infectado y ser cultivado puro nuevamente.

Actualmente se siguen los postulados de Koch, aunque hoy día hay que seleccionar la especie animal más adecuada, pues no todos los animales presentan la misma sensibilidad a los agentes infecciosos. El animal de experimentación que más empleó en sus estudios fue el cobayo.

Una tercera gran figura de la microbiología en los finales del siglo XIX y principios del siguiente fue Émile Roux (1853-1933), nacido en Charante (Francia); a los 19 años comenzó sus estudios de medicina



*Émile Roux.*

en la *École de Médecine* de Clermont-Ferrand y los terminó en París, donde al poco tiempo ingresó en el Instituto Pasteur cuando allí se estaba estudiando el tema de la prevención del cólera de las gallinas (como queda citado más arriba); una vez aislado el microbio, se consiguió atenuar su virulencia modificando los medios de cultivo, lo que produjo en las gallinas a las que se había tratado con el germen atenuado, la inmunidad frente a la enfermedad; lo que significaba el desarrollo de una nueva vacuna.

Siguiendo ese principio, se quiso reproducir un método semejante en la lucha contra el carbunco de las ovejas, pero no se consiguió el objetivo propuesto. En cambio, Roux colaboró

con Pasteur alcanzando el gran éxito de lograr la vacuna contra la rabia; de hecho, su tesis doctoral versó sobre el aislamiento del germen (pero no visualizarlo), que fue posible en cerebros de perros.

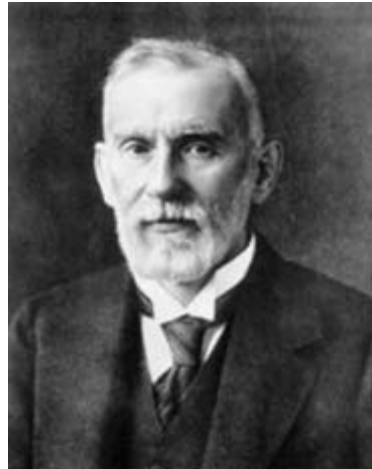
Habiendo conocido las vacunas contra la difteria y el tétanos conseguidas por von Behring y Kitasato (ver más adelante), en el Instituto Pasteur se trabajó para reproducirlas, de forma que se obtuvo el conocido como Suero de Roux para la difteria y para el tétanos, respectivamente; en estos trabajos se realizaron experimentos con muy diversas especies animales, desde los propios de laboratorio hasta animales de gran tamaño como los caballos.

Con el tiempo Roux fue nombrado Subdirector del Instituto Pasteur y más adelante llegó a ser su Director.

### **De la microbiología a inmunología**

La difusión del uso del microscopio por los bacteriólogos hizo que otros investigadores los usaran para la observación de células y al ser las células sanguíneas las más fácilmente distinguibles en el microscopio, permitió que fueran objeto de su estudio; así mismo se ensayó en ellas el uso de colorantes para obtener una mejor identificación y observación de su morfología; el uso de colorantes se extendió también para teñir los cortes de tejidos con la finalidad de distinguir las diferentes clases de células que los componen.

El investigador más brillante a este respecto, fue el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915), nacido en Silesia, quien estudió en la universidad de Breslau y posteriormente en las de Estrasburgo, Friburgo y Leipzig doctorándose precisamente con un tema sobre la práctica de las tinciones histológicas; demostró la existencia de la barrera hematoencefálica ya que al inyectar anilina por vía endovenosa en un ratón observó que esta sustancia teñía todo el cuerpo excepto el cerebro, lo que indicaba que existe un filtro que protege el sistema nervioso central.



*Paul Ehrlich.*

Con el tiempo accedió a la dirección del Real Instituto Prusiano de Investigaciones, donde pudo desarrollar diversos métodos de tinción con los cuales se hacían patentes las reacciones microquímicas. En el uso de diferentes tintes para diferenciar los diversos tipos de células, fue el primero en reconocer las vías del sistema nervioso, inyectando azul de metileno en las venas de conejos vivos, lo cual le permitió teñir los campos por los que discurren los nervios; de paso, le llevó al extraordinario descubrimiento de que al tratar con un derivado azoico sanaban los animales que sufrían la enfermedad del sueño; así fue que hizo posible curar un ratón, infectado con tripanosomiasis, al inyectarle rojo tripán.

En virtud de lo cual se dedicó a sintetizar productos que fueron capaces de combatir enfermedades como la terrible plaga de la sífilis, alcanzando el compuesto 606 (por el número de ensayos experimentales que fue necesario realizar) el cual se conoce con el nombre de salvarsán; y posteriormente, el neosalvarsán, que en su tiempo se denominó «Ehrlich 914», por el número de compuestos que fueron sintetizados para alcanzar el producto activo.

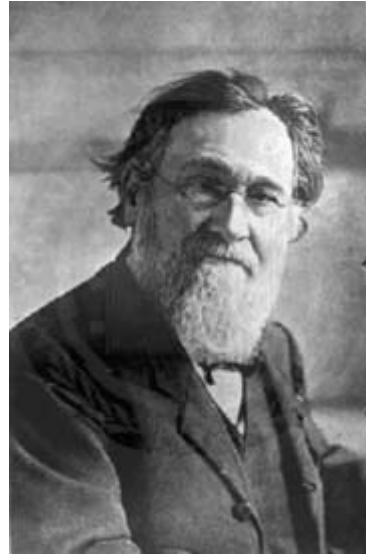
Por otra parte, observó el modo en que las toxinas se unen a las células sanguíneas, llegando a la conclusión de que éstas, en el caso de sobrevivir, producen anti-toxinas circulantes, lo que hoy día conocemos como anticuerpos. De esta forma Ehrlich se convirtió en el verdadero fundador de la inmunología, lo que ha sido su mayor aportación a la medicina. Estableció su teoría de la unión específica entre dos moléculas que se acoplan «como la llave a la cerradura», idea que ha resultado fundamental para explicar la reacción antígeno-anticuerpo, así como el reconocimiento de los agonistas por sus receptores específicos.

Por todos sus trabajos recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año de 1908, fecha a la que sobrevivió en siete años. El Premio recibido lo compartió con otro gran investigador, también dedicado a la nueva ciencia de la inmunología: el ruso Ilya Mechnikov.

Ilya Mechnikov (1845-1916) estudió en la Universidad de Kharkoff, su ciudad natal, ciencias naturales y luego visitó diversas universidades alemanas, donde se formó en la embriología de distintas especies de crustáceos y peces. De regreso a Rusia ingresó como profesor en la universidad de Odesa, sin embargo varios acontecimientos negativos tanto familiares como políticos le impulsaron a trasladarse a Mesina (Italia), donde continuó sus estudios de embriología comparada, que incluía diversas especies de invertebrados, desde las medusas hasta los insectos.

Allí descubrió el fenómeno que le dio fama: la fagocitosis de las células sanguíneas; trabajando con larvas de estrella de mar observó células móviles que podían servir como defensa del propio organismo; esta idea le llevó a inyectarse a sí mismo pequeñas espinillas que procedían del árbol de Navidad que había preparado para sus hijos y al día siguiente observó que las espinillas estaban rodeadas por células móviles sanguíneas.

Interpretó que este proceso se produce en los animales siempre que existen focos inflamatorios, lo que corroboró comprobando que en estos casos los leucocitos escapan de los vasos sanguíneos para atrapar y digerir las bacterias o los cuerpos extraños.



*Ilya Menchnikov.*

Este importante descubrimiento de fundamental importancia en inmunología le animó de tal manera que superó su carácter pesimista, que le habían producido los problemas familiares y su débil salud.

Continuó estudiando la fagocitosis en el pequeño crustáceo *Daphnia* en el cual observó que esporas de hongos, que le atacaban, eran eliminadas por sus propios fagocitos. Así mismo constató que especies poco virulentas del bacilo del ántrax eran eliminadas por los fagocitos del huésped.

Su fama le llevó, entonces, a trasladarse al Instituto Pasteur de París, donde permaneció hasta el final de su vida, período en el cual reafirmó y consolidó su teoría de la inmunidad celular, que le llevó a recibir el Premio Nobel.

Por otra parte, Mechnikov en trabajos conjuntos con el bacteriólogo francés Roux demostró que la sífilis era transmisible a los monos, por lo tanto a lo largo de su vida había trabajado en especies animales que van desde invertebrados inferiores como las medusas y estrellas de mar a mamíferos superiores, como los simios.

Otro investigador alemán desarrolla la inmunología: Emil Adolf von Behring (1854-1917), nace en una familia numerosa y de escasos recursos por lo que no puede ingresar en la universidad, pero su vocación hacia

la medicina le hace buscar una alternativa para lograrlo, por lo que se presenta voluntario para ingresar en la Escuela Médica del Ejército, en Berlín, donde es destinado al Departamento de Investigación, en el que se llevan a cabo estudios sobre enfermedades infecciosas.



*Emil Adolf von Behring.*

El joven Behring, estudiando la acción del yodoformo descubre que no tiene suficiente potencia para matar los microbios, pero sí posee la propiedad de inactivar sus toxinas; se apresura a comunicárselo a los profesores R. Koch y P. Ehrlich, con quienes intercambiaba ideas y resultados, formando así un importante grupo de inmunólogos.

Su prestigio se incrementa, por lo que es nombrado profesor en Magdeburgo; más tarde en una estancia en el Instituto Pasteur de París descubre que el caldo de un cultivo de bacilos de la difteria al ser filtrado, y por tanto exento de bacilos, cuando es inyectado a los animales de experimentación les produce los síntomas de la difteria; consigue aislar del filtrado la sustancia que producía tal efecto, a la que llamó «toxina». Dos de sus colaboradores aislaron el producto que denominaron «toxalbumina» el cual administrado a cobayos, a determinadas dosis, los inmuniza de la difteria.

Más aún, Behring encontró que cultivos de bacilos de la difteria o del tétanos, una vez esterilizados, al ser inyectados a animales inducen en ellos la producción de sustancias transportadas por la sangre, que son capaces de neutralizar las correspondientes toxinas; tales sustancias que bautizaron como «antitoxinas», al ser inyectadas a otros animales, también los inmunizan. El gran éxito que representa este proceso, ha sido la base de la fabricación de innumerables vacunas. También puede obtenerse el mismo efecto al administrar a los animales una toxina mezclada con su correspondiente antitoxina.

El descubrimiento de los nuevos métodos de fabricar vacunas despertó el interés de algunos empresarios. De hecho, el propio Behring montó en Magdeburgo una empresa de producción industrial de vacunas: el Instituto Behring, que perdura hasta nuestros días.



Por un lado, tan interesantes resultados dieron como fruto el paso —muy conveniente— de la investigación a la industrialización y, por otro, el que se le concediera a E. von Behring el Premio Nobel en 1901.

Behring tuvo como colaborador un médico japonés (lo que ya constituía una novedad) de nombre Shibasaburo Kitasato (1852-1931), bacteriólogo al que se deben en gran parte los trascendentales descubrimientos del Instituto de vacunas von Behring.

Cuando se declaró una epidemia de peste en Hong Kong, Kitasato se trasladó al lugar y obteniendo muestras de los pacientes contaminados logró aislar y describir el bacilo de la peste bubónica al que llamó *Pasteurella pestis*. Otro de sus éxitos fundamentales ha sido el haber cultivado por primera vez los bacilos tetánicos en estado de pureza, los cuales inyectados a animales les produjeron la enfermedad; este hecho permitió conseguir toxina tetánica, la cual administrada a ratones y conejos dio lugar a un suero capaz de neutralizar los efectos de la toxina, la llamada «antitoxina», procedimiento fundamental en la elaboración de vacunas, que fue adoptado por el Instituto von Behring, donde había sido investigado tal proceso.



*Shibasaburo Kitasato.*

Cuando regresó al Japón fundó un Instituto de Enfermedades Infecciosas, que lleva su nombre; también su nombre se ha aplicado al matraz para realizar filtraciones con ayuda del vacío.

## **El nacimiento de la industria farmacéutica**

El siglo XIX es también etapa de gran expansión de la química y comienza con un hito importante: la síntesis de la urea, por tanto, de un producto orgánico, componente fisiológico de los humanos. Todo químico recuerda que quien consiguió tal innovación fue el químico alemán Friederich Woehler (1800-1882), el cual desde los tiempos de estudiante en la Universidad de Marburgo se dedicó a investigar la composición

de la orina (tanto de la propia como la de su perro de compañía) donde encontró, por supuesto, la urea. Pues bien, en un momento dado se dio cuenta de que el producto de reacción del cianato potásico con el sulfato amónico, que él practicaba con frecuencia, era una sustancia idéntica a la urea.

Más aún, los químicos aprendieron que era posible la creación de moléculas nuevas, esto es, que no han existido nunca en el universo anteriormente; tal milagro se produce por la síntesis química de sustancias originales.

Las ideas de Rudolf Buchheim y de su discípulo Oswald Schmiedeberg, antes comentadas, de encontrar una relación entre la estructura química de los medicamentos y su acción farmacológica, estimuló a los químicos de síntesis a crear moléculas con la intención de que fueran sustancias bioactivas, o bien, a modificar productos naturales de conocido uso en terapéutica para mejorar sus propiedades, tanto para incrementar su actividad o para facilitar su forma de administración, como para disminuir sus efectos colaterales indeseables, esto es, su toxicidad.

En el primer tercio del siglo, el químico Justus Liebig (1803-1873) había sintetizado el cloral, de acción anestésica (y en menor dosis hipnótica), que fue más adelante de uso en terapéutica por dichas propiedades; siguiendo ese primer ejemplo se continuó creando sustancias que mejoraban el poder anestésico, hasta llegar a los barbitúricos.

De gran importancia fue la síntesis de ácido salicílico, o sea el recrear en el laboratorio un producto natural contenido en la corteza del *Salix*, cuya infusión se empleaba para disminuir el dolor. Con la idea de mejorar sus propiedades el químico Félix Hoffmann (1868-1946) obtuvo el derivado acetilado, que ha constituido uno de los mayores éxitos de la terapéutica, pues la aspirina (nombre comercial con que fue registrado) aparte de su extensísimo uso como analgésico durante más de un siglo—caso único en terapéutica— y en todo el mundo, con el tiempo se le han ido encontrando más propiedades farmacológicas, como el actual amplísimo uso debido a su efecto antiagregante plaquetario. La consecuencia inmediata de tan sonado éxito fue la fundación de un laboratorio farmacéutico de producción, no sólo de este producto, sino de todos los que se siguieron obteniendo; tal laboratorio ha subsistido hasta las recientes fusiones de empresas farmacéuticas que han desdibujado el perfil inicial de las mismas.



Aquí se ha remarcado la importancia de la química en el nacimiento de la Industria Farmacéutica, lo cual es indudable, pero conviene tener presente, que de cada nuevo producto obtenido debe comprobarse su actividad biológica en animales. Inicialmente, de éste se encargaba a los centros e instituciones dedicadas a la experimentación farmacológica, por ejemplo, el gran fisiólogo Claude Bernard estudió varios de los nuevos fármacos que producía la naciente Industria Farmacéutica.

Obviamente, con el tiempo esa función de comprobar la acción biológica, se incorporó a la misma empresa sintetizadora dando lugar a los extensos Departamentos Biológicos de investigación preclínica, en los que nace la necesidad de que los científicos creen «modelos experimentales», es decir, la manipulación de los animales sanos hasta lograr imitar en ellos las patologías humanas sobre las que se precisa estudiar. El consumo de animales de experimentación de toda clase de especies, por la industria farmacéutica, ha sido y sigue siendo, de un enorme volumen. Pero es indiscutible que, por ahora, sigue siendo imprescindible el realizar innumerables experiencias en animales (en la industria o fuera de ella), que demuestren las propiedades farmacológicas de las series de productos recién sintetizados, así como controlar los efectos tóxicos que puedan presentarse.

Por otra parte, el descubrimiento, extracción y purificación de la hormona contenida en la médula de las glándulas suprarrenales, fue también otro ejemplo de comercialización por parte de una importante industria farmacéutica, aunque tuvo una complicada génesis. George Oliver (1814-1915) y Edgard Schäfer (1850-1935) prepararon un producto a base del extracto de tales glándulas, que mostró un importante efecto presor sobre la presión arterial de animales anestesiados, inicialmente en perros. Un cierto tiempo después, el farmacólogo norteamericano J. J. Abel (del que ya se ha hablado) logró aislar el sulfato del principio activo, al que denominó «adrenalina», por su origen; pero simultáneamente, otros varios investigadores consiguieron el mismo producto por otros métodos y lo llamaron cada uno a su manera, entre ellos el alemán Siegmund Fränkel (1868-) quien le puso por nombre «epinefrina»; su compatriota Otto von Fürth (1867-1938), en cambio, la designó como «suprarrenina» y el japonés Jokichi Takamine (1854-1922) le dio su propio nombre «takamina» y hasta otro autor quiso introducir la palabra «supracapsulina» para designar la misma sustancia, con lo que se formó una gran confusión. Entre

varios de estos químicos se desató una lucha por la prioridad del descubrimiento, por lo que durante largo tiempo tuvo varias denominaciones; fundamentalmente en USA persistió el término epinefrina, mientras que Europa conservó el de adrenalina, que finalmente fue el nombre con que se patentó y comercializó por un laboratorio farmacéutico.

## Neurociencias

Las técnicas histológicas han recibido un enorme impulso gracias a los trabajos de dos Premios Nobel: Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y Camillo Golgi (1884-1926), que lo reciben conjuntamente en 1906, por la descripción e interpretación de las estructuras y funciones cerebro-espinales. Los principales trabajos de Cajal se recogen en su libro *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*.



*Santiago Ramón y Cajal.*

Una de las principales circunstancias que permitieron el gran éxito descriptivo y deductivo de Cajal fue el trabajo de Camillo Golgi como histólogo, ya que perfeccionó las técnicas de tinción de los tejidos para su observación al microscopio, principalmente las más idóneas aplicables al tejido nervioso; una de las cuales consiste en una débil concentración de nitrato

de plata, que permite visualizar las más delicadas ramificaciones de las neuronas.

Para la mayoría de los científicos españoles, y aún para el gran público, la vida del gran investigador Santiago Ramón y Cajal es de sobra conocida. Fue un niño inquieto y travieso, cuya niñez discurrió por varios pueblos del alto Pirineo oscense, donde su padre era médico; estudió en el colegio de jesuitas de Jaca y en el instituto de Huesca, cursando luego la carrera de medicina en Zaragoza. En su época estudiantil no fue un alumno destacado. Al terminar su carrera consiguió un puesto en la Sanidad Militar y fue destinado a participar como médico en la guerra de Cuba, donde se contagió de paludismo y de disentería por lo que volvió evacuado a España.

**Especies animales en las que investigó el Dr. Ramón y Cajal**

<b>Invertebrados</b>	<b>Vertebrados</b>	<b>Vertebrados (cont.)</b>
<i>Anélidos</i>	<i>Peces</i>	<i>Aves (cont.)</i>
Sanguijuelas 7	Truchas 3	Paloma 9
Lombrices 4	Torpedo 3	Pato 14
<i>Moluscos</i>	Bogavante 3	Perdiz 1
Caracol 4	<i>Anfibios</i>	Pichón 9
Sepia 11	Tritón 5	Polla de agua 1
Calamar 1	Rana 21	Pollo 109
<i>Artrópodos</i>	Renacuajo 2	Ruiseñor 8
<i>Insectos</i>	Gallipato 7	Urraca 1
Coleópteros 1		Verder 1
Abejas 6	<i>Reptiles</i>	<i>Mamíferos</i>
Avispa 1	Culebra 2	Buey 18
Grillo 3	Culebra de agua 1	Caballo 5
Libélula	Camaleón 1	Carnero 3
Mosca 6	Lagartija 12	Cerdo 13
Saltamontes 2	Lagarto 12	Cobayo 3
<i>Crustáceos</i>	Tortuga 1	Conejo 425
Cangrejo 7	<i>Aves</i>	Gato 544
Pulga de mar 1	Águila 1	Mono 35
Quisquilla 1	Gallina 6	Ratón 173
	Golondrina 26	Rata 25
<i>Cefalocordados</i>	Gorrión 8	Perro 293
Amplaoxus 2	Lechuza 1	Ternera 1
	Pájaros 6	Toro 2
		Vaca 15

**Total especies = 50****Total individuos = 1.905**

(García Marín, V., 2006)

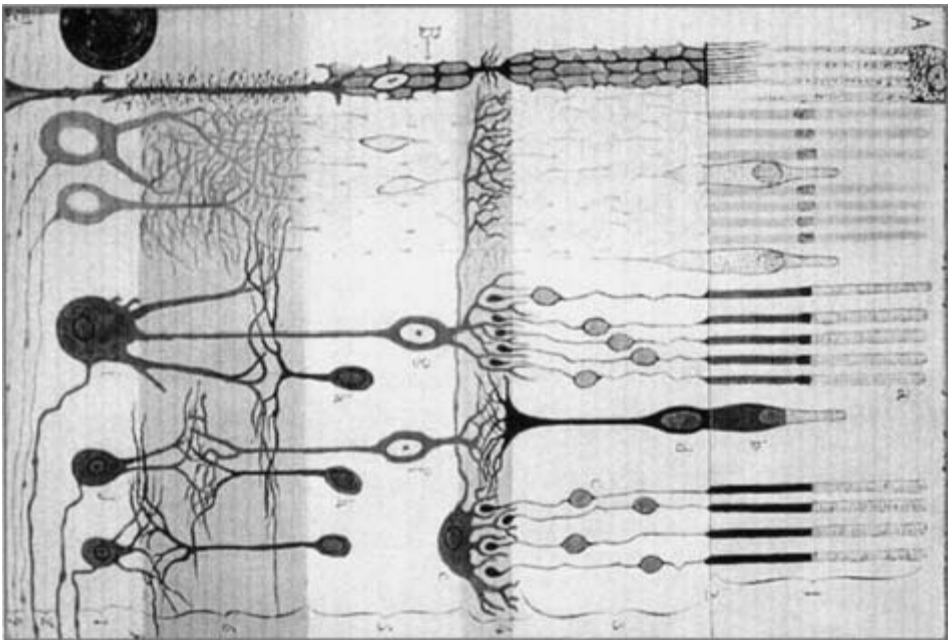
Hasta el año 1875 no se le despierta la vocación científica, pero ésta nace y se desarrolla con gran fuerza hasta el punto de que él mismo compuso y costeó su primer microscopio; al año siguiente consiguió una plaza de practicante en el hospital Ntra. Sra. de Gracia de Zaragoza, dedicándose intensamente a la investigación histológica, consiguiendo

en un año el título de doctor. Más adelante es nombrado Director de Museos Anatómicos de Zaragoza y sucesivamente ganó las cátedras, en las facultades de Medicina de Valencia, Barcelona y Madrid.

En estos años sus estudios del tejido nervioso, que quedaron plasmados en impecables dibujos, le llevan a descubrir la morfología del sistema nervioso central y los procesos conectivos de las células nerviosas. Sus teorías, que presentó en un congreso celebrado en Berlín, fueron inmediatamente aceptadas y pasaron a conocerse como «doctrina de la neurona» ya que describió al cerebro como un aglomerado de unidades independientes conectadas entre sí y recorridas por impulsos unidireccionales, sin capacidad de retroceso.

La importancia de sus descubrimientos dio lugar a la creación del Instituto Cajal, en Madrid, que él dirigió hasta 1922. Entre sus publicaciones se encuentran multitud de trabajos en revistas especialidades y las reflexiones de carácter general en libros como: *Los tónicos de la voluntad*, *Infancia y juventud*, *El mundo visto a los ochenta años* y otros varios. Murió en Madrid en 1934.

Sirva como ejemplo una de sus láminas dibujadas a mano:



*Esquema de la retina de los mamíferos.*

Camillo Golgi, (1843-1926) nacido cerca de Brescia (Italia), estudió medicina en la Universidad de Pavía y ejerció inicialmente en un hospital, donde se interesó en investigar un tema muy de actualidad en aquel momento y de gran interés: el sistema nervioso central, investigaciones que comenzó en una antigua cocina, que reconvirtió en laboratorio. Posteriormente fue nombrado profesor en la universidad donde había cursado sus estudios, precisamente como profesor extraordinario de Histología, que fue su especialidad, en la que se distinguió como experto indiscutible; mejoró grandemente las técnicas de tinción celular, mediante las cuales pudo describir la estructura endocelular sintetizadora de un cierto tipo de membranas para envolver los productos de secreción, la cual ha conservado su nombre: el aparato de Golgi.



*Camilo Golgi.*

Sus clases y su dedicación a los alumnos le convirtieron en un gran maestro, al que acudían jóvenes investigadores de toda Europa para aprender los revolucionarios métodos de tinción, especialmente los dedicados al estudio de los nervios y de las estructuras endocelulares, como su famoso método —ya comentado anteriorente— basado en una baja concentración de nitrato de plata, que le valieron la concesión del Premio Nobel que, como también queda dicho, compartió con Santiago Ramón y Cajal, aunque no sin algunos conatos de disputa por ciertas divergencias en la interpretación de resultados.

Por otra parte, tras muchas pruebas, encontró la manera de obtener precisas fotografías a través del microscopio, con lo que pudo, por ejemplo, diferenciar las tres clases de parásitos causantes de la malaria, que producen tres diferentes tipos de fiebres.

Para todos sus estudios utilizó diversas especies animales, y por supuesto, también material humano. Murió en Pavía, de cuya Universidad fue rector durante mucho tiempo.

## Aparece Norteamérica

Hasta la mitad del siglo XIX los científicos que habían ido practicando la experimentación animal y consiguiendo descubrir la estructura de los seres vivos (anatomía), su funcionamiento (fisiología), y el efecto de productos exógenos sobre ellos (farmacología y toxicología), eran todos europeos, pero el rápido desarrollo de los Estados Unidos de América, aunque frenado un tiempo por la guerra de Secesión, favoreció que se instalaran allí instituciones científicas y se formaran investigadores que pronto brillarían en el terreno experimental, si bien, no hay que olvidar que muchos de ellos acudieron a Europa para adquirir la formación adecuada.

Quien fundó el primer laboratorio de fisiología y patología experimental que hubo en Estados Unidos fue William Henry Welch (1850-1934), que nació en una familia de tradición médica del estado de Connecticut y estudió en la Universidad de Yale. Después de doctorarse fue alumno interno en un hospital en el que dos de sus profesores, Edward Constant Seguin (1843-1898) y Abraham Jacobi (1830-1919), que eran europeos, influyeron mucho en su formación y le indujeron a trasladarse a Europa para completar sus estudios y seguir su vocación científica. Efectivamente, se fue a Alemania donde realizó estancias en diversas universidades, formándose en química, patología, fisiología y bacteriología; en la práctica se centró en la inervación de la aurícula del corazón de la rana y publicó sus trabajos en la revista de aquel país *Virchow Archiv*. En Estrasburgo se formó en química e histología y en Leipzig en trabajos experimentales de fisiología, como la ya citada distribución nerviosa en la aurícula del corazón de rana.

Regresó a su país con la idea de dar un nuevo enfoque a la medicina norteamericana, por lo que elaboró planes de estudios según las ideas y los modelos que había conocido en Alemania; este es el momento que funda el primer laboratorio de carácter experimental, antes citado, en las instalaciones que le ofreció la Escuela de Medicina del Hospital Bellevue, de la que Welch fue el primer decano, para la que reclutó prestigiosos profesores, siendo el de farmacología John J. Abel, un valioso especialista en tal disciplina.

Volvió a Europa y fue discípulo, entre otros, de R. Koch, al que debió sus altos conocimientos de bacteriología que trasladó luego a su país.

Efectivamente, de vuelta a los Estados Unidos fue profesor en el hospital universitario donde implantó la práctica experimental con objetivos científicos, donde se desarrollaron programas de investigación sobre multitud de campos, como el sistema cardiovascular, principalmente estudiando los procesos de embolia y de trombosis; los efectos toxicológicos de la inyección de toxina diftérica; microbiológicos describiendo los bacilos productores de gases (*Bacillus aerogenes capsulatus*); potencial letal del cólera y otros muchos realizados por sus colaboradores en la escuela por él fundada, entre ellos el doctor Osler. Por otra parte creó en el hospital una residencia de los médicos recientes, según el modelo alemán.

Uno de sus principales colaboradores fue el ya citado doctor William Osler (1849-1919), canadiense que estudió medicina en las universidades de Toronto y Montreal; obtenida su titulación se traslada a Europa donde completa su formación. De vuelta a Norteamérica se instala en los Estados Unidos donde después de pasar por varias universidades desarrolla gran parte de sus trabajos en el célebre Jhon Hopkins Hospital de Baltimore, donde inicia su colaboración con Welch que perdurará en el futuro, no sólo en el terreno experimental sino también en la reforma de los planes de estudio de las escuelas de medicina incluyendo el establecimiento de los médicos residentes.

Su gran cultura y admiración por la época de la Ilustración, ocuparon gran parte de sus actividades, pues además de las publicaciones médicas (*The Principles and Practice of Medicine*), reunió una extensa biblioteca sobre el tema de la historia de la medicina y hasta escribió —bajo pseudónimo— algunas piezas teatrales de tipo humorístico.

Antes ha sido citado otro de los colaboradores de Welch, como experto farmacólogo; se trata del Prof. John J. Abel (1857-1938) quien había nacido cerca de Cleveland (Ohio, USA) y estudiado en la *Johns Hopkins University* donde practicó experiencias fisiológicas que le aproximaron a la interpretación bioquímica de las mismas. Para ampliar sus conocimientos se trasladó a Europa donde permaneció siete años formándose y colaborando en varias escuelas farmacológicas.



*John J. Abel.*



Al regresar a los Estados Unidos volvió a la universidad donde había estudiado, pero como profesor en el Departamento de Farmacología hasta su incorporación a la Escuela de Medicina recién fundada por Welch. Durante estos periodos se dedicó a estudios de toxicología y, especialmente, de endocrinología, logrando, por ejemplo, cristalizar la insulina que había sido aislada y empleada con éxito en Europa. En la misma línea, aisló la epinefrina de las cápsulas suprarrenales de animales y logró cristalizarla.

El Prof. Abel fue impulsor de la experimentación animal en Norteamérica, no sólo con sus trabajos, sino que además fundó varias revistas científicas para recoger los resultados de sus colegas de todo el país.

A partir de estos comienzos se desarrolla la experimentación animal tan deprisa y con tantas contribuciones científicas nacidas en Norteamérica, que resulta casi imposible el hacer una revisión de las principales aportaciones y del crecido número de autores. Casi habrá que reducirse a comentar algunos de los que han recibido el Premio Nobel como consecuencia de sus descubrimientos basados en la experimentación con animales de laboratorio. A guisa de ejemplo se puede tener presente a uno de los tres científicos que lo obtuvieron en 1934.

Se trata de George Richards Minot (1885-1970) nacido en Boston, estudiante y luego profesor en la ya entonces famosa Harvard Medical School, que desde sus comienzos como experimentador se ocupó del estudio de la sangre y sus alteraciones: sus componentes y déficits, los mecanismos de la coagulación, el papel de las plaquetas, las transfusiones, el significado de los reticulocitos, la leucemia, pero principalmente de la anemia y el tratamiento de la de tipo perniciosa.

Para esto último llevó a cabo sus estudios en multitud de perros a los que inducía anemia experimental para luego administrarles los tratamientos adecuados para prevenir o curar las patologías sanguíneas, con lo que descubrió la importancia del aporte de hierro para mejorar los casos de anemia, así como que existían fracciones hepáticas que protegen de la anemia perniciosa, lo que le valió la concesión del citado Premio.

Por supuesto, investigó en otros muchos temas: cáncer, deficiencias en nutrición, artritis, funcionamiento del aparato digestivo y demás.



## Hemodiálisis

Más sobre el antes citado profesor J. J. Abel: ha pasado a la historia de la medicina por haber sido el constructor de la primera máquina de diálisis sanguínea o «riñón artificial» como se le denominó en su tiempo. El procedimiento fue publicado en 1913 y consistió en derivar la sangre extracorporeamente de animales anestesiados (para lo que montó un original aparato que llamó vividifusor) y hacerla circular a través de membranas dializantes de colodión, para volver a introducirla en el animal, por vía venosa; a fin de evitar la coagulación de la sangre le añadía hirudina, principio anticoagulante obtenida de la saliva de las sanguijuelas.

La sorprendente noticia de tal procedimiento, que funcionaba bien en animales de experimentación, animó al médico George Haas (1886-1971), alemán residente en una ciudad cercana a Frankfurt am Main, a practicarlo en experiencias con perros a los que se mejoraba mucho la uremia inducida experimentalmente; al conseguir resultados satisfactorios se atrevió a aplicarlo a cinco pacientes humanos —sin conocimiento de Abel— los cuales por desgracia fallecieron por fallo renal. Es posible que la causa de este fracaso se debiera a que las experiencias en animales no fueran suficientes, las cuales habían sido suspendidas al haber estallado la I Guerra Mundial.

Después de la guerra, Haas retomó el tema y como él otros investigadores; mientras tanto hubo dos novedades importantes: por un lado acababa de descubrirse un anticoagulante, la heparina, aislada del hígado de perros; y por otro, existían ya membranas filtrantes de celofán (acetato de celulosa), con lo que se sustituyó el colodión que era frágil y poco homogéneo.

Parece que el primero, que con estas innovaciones, aplicó la diálisis con éxito fue Heinrich Necheles (1886-1979) nacido en Nüremberg, y formado en Kiel, Freiburg y Estrasburgo, quien añadió otra innovación consistente en dializar a través de placas situadas en paralelo. Necheles había sido enviado por la Fundación Rockefeller a un hospital de Pekín donde comenzó a aplicar el método mejorado de hemodiálisis, con normalidad, pero con un aparato de construcción propia.

Como es obvio con el tiempo el sistema se ha ido mejorando mucho. Un gran impulsor de estas mejoras fue Willem Kolff (n. en 1911) médico holandés que desde hacía tiempo estaba en este empeño. Durante la II Guerra, la ocupación nazi de Holanda le obligó a trasladarse de ciudad, pero logró construir un aparato que daba resultados excelentes, con el que trató

a dos personas, lo que dio a conocer ya en el año 1943. Vista la utilidad y el buen resultado de la máquina, se decidió a construir una serie de ellas y a donarlas a distintos hospitales de Europa y Norteamérica. En algunos de los países hubo resistencia a la utilización de los mismos, pero en definitiva se fueron imponiendo hasta la práctica rutinaria en el presente.

No hay que olvidar que la idea que diseñó Abel es la misma de los procedimientos actualmente utilizados en clínica, que tantas vidas están salvando a seres humanos de muertes prematuras y mejorando la calidad de vida a otros muchos.

## Latinoamérica

Al final del siglo XIX y ocupando gran parte del siguiente siglo, descuellan en Argentina la figura de un gran maestro y de su destacado discípulo, quienes reciben el Premio Nobel de Medicina (1947) y de Química (1970): Bernardo A. Houssay y Luis F. Leloir respectivamente.



*Bernardo Alberto Houssay*

Fue Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) alumno destacado; se graduó como farmacéutico a los 17 años, en medicina a los 23 y dos años más tarde era ya un profesor acreditado de la Universidad de Buenos Aires, en la que fundó el Instituto de Fisiología, que llegó a ser de fama mundial.

Además de dirigir un plantel de jóvenes investigadores, tuvo dos importantes aportaciones: una docente al escribir —con sus colaboradores— el libro *La Fisiología Humana*, que ha sido un verdadero «clásico» en el mundo hispanoparlante y en los países donde fue traducido (al inglés, francés...); la segunda aportación de tipo científico fue la creación de la

revista *Physiological latinoamericana*.

El Premio Nobel le fue concedido por los trabajos realizados en el Instituto de Fisiología, que él dirigía, centrados en el estudio de la hipófisis

y los efectos de la secreción endocrina del lóbulo anterior de la misma, sobre el metabolismo y distribución de la glucosa en el organismo; para estas investigaciones introdujo un sinnúmero de nuevas técnicas de localización y extirpación de la hipófisis en distintas especies animales y de inducción de diabetes experimental en ellos.

Su espíritu liberal le enfrentó con las autoridades gubernamentales de su país, por lo que fue expulsado de la universidad (pese a haber sido galardonado ya con el Premio Nobel), pero su infatigable vocación investigadora y de magisterio le impulsó a crear una institución privada: el Instituto de Biología y Medicina Experimental, del que salieron más de mil trabajos de investigación sobre los más diversos campos: endocrinología (suprarrenales, páncreas...), nutrición, patología experimental (diabetes, hipertensión...), farmacología y fisiología. Entre los numerosos discípulos y colaboradores, fue destacado Luis Federico Leloir.

Este autor pertenece plenamente al siglo XX, pues nació en París en el año 1909 y falleció en Buenos Aires en 1987. Su nacimiento en Francia se debió a la enfermedad de su padre, pues su familia tuvo que trasladarse desde la Argentina a dicha ciudad para que él sufriera una delicada operación, la cual no impidió su temprano fallecimiento.

Regresada la familia a su país de origen, se recluyó en la hacienda familiar, donde el pequeño Luis no pudo asistir a la escuela, pero aprendió por su cuenta a leer y escribir, a la vez que observaba la naturaleza que le rodeaba, con sus fenómenos naturales y la abundante vida de vegetales y animales. Más adelante se incorporó a distintos colegios de las cercanías; finalmente, completó su formación en Inglaterra.

Reincorporado a Buenos Aires, estudió —no sin dificultades para aprobar— la carrera de medicina en la universidad de dicha ciudad; recibido el grado, entra como alumno interno en el Hospital Clínico; pronto tuvo como maestro a Houssay, quien le dirigió la tesis doctoral sobre las glándulas suprarrenales y sus efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Pese a que su tesis recibió el premio a la mejor de las que se presentaron en la Facultad, el joven Leloir aspiraba a una mayor formación en las disciplinas afines a la fisiología; para conseguir tal formación, por indicación de su maestro, viajó a Inglaterra y en la Universidad de Cambridge se especializó en enzimología, principalmente en la relacionada con el metabolismo de los glúcidos.

La nueva etapa fue trascendental en su carrera investigadora, pues supuso su traslado a los Estados Unidos y a que allí trabajó nada menos que con el matrimonio Cori, los grandes maestros, en esa época, en el tema del metabolismo de los hidratos de carbono.

Nuevamente en Argentina se incorporó al Instituto —antes mencionado— dirigido por Houssay, donde continuó sus trabajos en la especialidad emprendida, que daba a la fisiología el nuevo rumbo de acercarse a la bioquímica, estudiando el mecanismo de acción desde el origen químico hasta el desarrollo de los fenómenos. Descubrió gran cantidad de enzimas, de rutas metabólicas y de azúcares, usando ya los nuevos métodos cromatográficos y cuantas novedades aparecían.

El prestigio de Leloir como investigador dio lugar a que un mecenas le financiara la creación del nuevo Instituto de la Fundación Campomar, del que fue su director, en el que, entre otras investigaciones, descubrió la relación entre las patologías renales y la hipertensión arterial. Posteriormente, participó también en la formación del Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Naturales.

Recibió el Premio Nobel de Química en 1970, por todo el conjunto de trabajos sobre el metabolismo de hidratos de carbono: la función hepática de almacenamiento de glucógeno a partir de la glucosa circulante, la causa de la galactosemia (enfermedad hereditaria), la descripción de las glicoproteínas y sus funciones y otras varias contribuciones.

Entre los investigadores brasileños, ya plenamente del siglo XX, son dignos de ser citados a José Reis (1907-2002), que estudió en la universidad de Río de Janeiro y luego ingresó en el Instituto Oswaldo Cruz, del que con el tiempo llegó a ser su Director. Su destacado trabajo fue el estudio de una enfermedad desconocida de las gallinas, lo que le obligó a tratar gran cantidad de pollos; de sus investigaciones, en las que no se encontró la presencia de bacterias, él sacó la conclusión de que el agente causante de tal enfermedad aviar debía ser un organismo de menor tamaño que las bacterias, esto es, intuyó la existencia de los virus como agentes patógenos.

El otro científico brasileño aquí mencionable por ser un excelente profesor era Paulo Sawaya (1903-1995), zoólogo, fue docente en Alemania y en Estados Unidos; al volver a su país fundó un Laboratorio de Biología Marina, donde enseñaba Zoología y Fisiología Animal; sus alumnos contaban que realizaron en el laboratorio tantas prácticas de disección de sapos que al profesor lo pusieron el apodo de «sapo».

## SIGLO XX

En el siglo XX ha tenido lugar una enorme expansión de todas las ciencias biomédicas experimentales; entre los avances de todo orden habidos, uno de ellos que ha facilitado en gran manera el uso de animales vivos pero sin el grave inconveniente de causarles sufrimientos, indudablemente ha sido el contar con anestésicos que permiten las experiencias indoloras *in vivo*.

De entre la multitud de valiosos científicos del siglo son dignos de destacar algunas figuras de investigadores que por la importancia de sus aportaciones han sido merecedoras del Premio Nobel, considerado el más valioso en el área biológica.

Si en el anterior siglo fueron tan ampliamente difundidos los estudios en fisiología, bacteriología, inmunología, farmacología, ... que ha resultado imposible dar una relación más completa de los investigadores citándose sólo a unas cuantas figuras descolantes, al llegar al siglo XX la dificultad es todavía mayor por la enorme expansión de todas esas ramas relacionadas con la experimentación animal, que en ese siglo se incrementa de tal forma que el consumo anual de animales ha crecido desmesuradamente llegando al punto de que, como se comentará más adelante en varios apartados del presente libro, es un sentir general el que dicho consumo debe ser reducido al mínimo estrictamente necesario.

Tal expansión de autores y trabajos tiene como resultado la dificultad de dar una idea general del desarrollo de las ciencias bioexperimentales y de los descubrimientos a ellas debidos, durante el siglo XX. Si acaso, aquí se harán unos comentarios de las principales individualidades (muchas de ellas merecedoras del Premio Nobel) y de las escuelas que han practicado la experimentación animal, especialmente en la primera mitad del siglo,

en cuyo periodo las metodologías y técnicas usadas son todavía herederas de las practicadas en el siglo anterior, aunque van siendo perfeccionadas hasta la actual explosión tecnológica que está permitiendo tal cantidad de nuevas investigaciones biológicas que hacen literalmente imposible dar una visión sucinta del panorama actual.

### **Una singular metodología: Técnicas *in vitro***

Al filo del cambio de siglo R. Magnus comunica una nueva técnica experimental de gran trascendencia en los estudios farmacológicos, consistente en mantener vivo un órgano aislado en el denominado «baño de órganos», introduciendo el órgano en cuestión en un líquido que mantiene las constantes fisiológicas de temperatura, oxigenación y concentración de oportunos iones a los que se une una sustancia que aporte la necesaria energía, habitualmente la glucosa.

Con este método, que nace con el siglo, se consigue la posibilidad de realizar multitud de estudios no en el animal entero sino en alguno de sus órganos por separado mantenido artificialmente en sobrevivencia. Por otra parte, el refinamiento de tal técnica tiene como consecuencia la disminución del consumo de animales.

En efecto, causó gran impacto a los asistentes al 6º Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas que tuvo lugar en Bruselas en el año 1904, la presentación que hizo R. Magnus de la nueva técnica que ha venido a llamarse de «órgano asilado», pues describió sus experiencias en asas aisladas de intestino de cobayo mantenidas en vida en el seno de un suero oxigenado y temporizado; en las actas de dicho congreso figura el comentario, en relación a ella, que fue: «una contribución importante y revolucionaria».

En el área de los cultivos de tejidos y del mantenimiento de órganos en sobrevivencia, así como en el de la cirugía, es obligado citar al francés Marie Joseph Auguste Carrel (1873-1944) nacido cerca de Lyon (Francia), que al quedar huérfano a los cuatro años cambió su nombre por el de Alexis en recuerdo de su padre fallecido. Se educó en un colegio de jesuitas y trabajó en el hospital de la ciudad, mientras estudiaba anatomía y cirugía, siendo alumno del famoso anatómico profesor Testut; pronto se decantó hacia la cirugía y comenzó a desarrollar trabajos experimentales con cadáveres y en perros.

Consiguió inventar una técnica para suturar vasos sanguíneos, consistente en coser los extremos revertidos de los bordes de los vasos seccionados. Método quirúrgico que se sigue practicando hoy en día y facilita enormemente, tanto la cirugía cardiovascular como la realización de los trasplantes de órganos.

Sin embargo, tan importante metodología, fue prácticamente ignorada en su país, lo que le obligó a emigrar a Montreal (Canadá), donde comunicó sus resultados en un congreso médico, en el cual fueron acogidos con gran éxito; hasta el punto de que el célebre cirujano Carl Beck (1856-1911) basándose en la



*Alexis Carrel.*

técnica de Carrel publicó el trasplante de un riñón en un perro. Esta confirmación de su práctica quirúrgica, facilitó el que Carrel pasara a los Estados Unidos para trabajar en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Chicago, donde tuvo oportunidad de realizar anastomosis experimentales utilizando la carótida de perros; avanzando en su técnica demostró que podía repararse una sección de la pared aórtica con tejidos de otras arterias o venas, del mismo individuo.

Tras estas demostraciones consiguió una beca para trabajar en el Rockefeller Institute for Medical Research, de Nueva York, lugar donde perfeccionó más su método, lo que le valió la obtención del Premio Nobel en 1912.

Aprovechando unas vacaciones Carrel regresa a Francia, pero al poco tiempo estalló la guerra de 1914, lo que le obligó a servir en el Cuerpo Médico del Ejército francés en el Hospital de Lyon, donde se dedicó a curar las numerosas heridas de combatientes. En su trabajo advirtió que los métodos disponibles para evitar las infecciones no eran adecuados, por lo que se dedicó a buscar un antiséptico eficaz. Al no conseguir que le hicieran caso sus superiores acudió a los amigos estadounidenses donde encontró apoyo económico y de químicos capacitados que por fin lograron la solución del problema de las infecciones al sintetizar productos de potente acción desinfectante.



Después de la guerra volvió a Nueva York donde reanudó otro de los aspectos más importantes de sus trabajos: el cultivo de tejidos, recordando que en 1908 había oído una conferencia de Ross Harrison (1870-1959) sobre el tema de cultivos *in vitro*, lo que le impresionó tanto que mandó un ayudante al laboratorio de Harrison para que aprendiera la metódica; esto le permitió transplantar células de tejido conectivo de un embrión de pollo a un cultivo, que se mantuvo vivo durante varios años. Este hecho atrajo poderosamente la atención de mucha gente que no creía que parte de un organismo pudiera seguir viviendo *in vitro*.

En el campo de los autoinjertos en animales tuvo numerosos éxitos, lo que aumentó con la creación de un artefacto (con la colaboración de Charles Lindbergh, el célebre aviador), que proporcionaba un sistema de respiración de aire estéril a los órganos que se habían extraído del cuerpo, aparato que fue conocido como *Lindbergh-RIMR perfusion pump*, con el cual se practicaron experiencias de perfusión de órganos, en animales. Carrel trabajó, de este modo, largo tiempo en corazones enteros de gatos. Una de las intenciones de Carrel era conseguir sustituir tejidos u órganos de enfermos por otros sanos: los actuales transplantes de órganos.

Una nueva aplicación de las técnicas en órgano aislado fue la perfusión del corazón para el estudio de las propiedades y del metabolismo cardíaco por medio del método conocido universalmente como Langendorff, esto es, con el nombre del primer autor que la describió.

Oscar Langendorff (1853-1908) nació en Breslau en cuya ciudad estudió, trasladándose luego a la de Berlín y otras ciudades alemanas hasta afincarse en la Universidad de Königsberg, donde concluyó su doctorado, llegando luego a ocupar la cátedra de fisiología y la dirección del Instituto de dicha disciplina en Rostock, de cuya universidad alcanzó el rectorado. Su dedicación investigadora abarcó gran número de campos como: el sistema respiratorio, la función de los ganglios en la trasmisión nerviosa y otros varios, pero lo que le dio fama mundial ha sido la mencionada técnica que lleva su nombre, de la que se han hecho, por otros autores, infinidad de mejoras y de adaptaciones para obtener mayor información sobre el funcionamiento y específicamente el metabolismo del corazón, para lo que se han empleado gran variedad de animales, según las circunstancias y objetivos. De hecho, hay empresas diseñadoras de aparatos de laboratorio, que se han especializado en la construcción de sistemas de perfusión y de obtención de parámetros cardiacos basados en la técnica de Langendorff.



## Técnicas experimentales que llevan el nombre de su autor

Ante la inmensa abundancia de investigadores que se acumularon desde finales del siglo XIX hasta mediados del siguiente siglo resulta imposible ni siquiera enumerar los más destacados, sin embargo, parece oportuno mencionar aquellos que han dejado su huella dando nombre a las metódicas que han creado, las cuales en muchos casos, se han ido modificando para enriquecerlas, por los científicos que fueron utilizándolas a lo largo del tiempo; en otros casos se ha conservando el nombre de quienes han ideado: un instrumento, una estrategia de laboratorio, un reactivo, una técnica analítica o incluso han observado un síntoma no descrito anteriormente.

Precisamente, este es el caso, por ejemplo, de W. Straub, que en 1911 describió en el ratón como respuesta a la administración de morfina, la posición erecta de la cola que con frecuencia toma la forma de la S mayúscula, síntoma conocido como «cola Straub».

Esta costumbre de apodarar una técnica con el nombre de su primer autor fue más usual en el comienzo del desarrollo masivo de la experimentación y duró hasta pasada la primera mitad del siglo XX, habiendo perdido su sentido hoy día por la proliferación de miles de técnicas experimentales, no sólo *in vivo* sino *in vitro* y aún puramente de índole bioquímica.

Es preciso comentar que en este apartado las fechas que aparecen no corresponden a la vida o a la actividad de los autores, sino al año de la publicación de sus respectivas aportaciones. A continuación se ponen algunos ejemplos agrupados según los sistemas fisiológicos a los que hacen referencia

*Multidimensional:* Cuando un investigador quiere tener una idea general de la actividad biológica *in vivo* de un nuevo producto suele iniciar el estudio acudiendo al denominado *test* de Irwin (1962) prueba sencilla pero que genera una gran información; ésta consiste en administrar ciertas dosis del producto a ratones, y sencillamente, observar los efectos macroscópicos: actividad, sueño, temblores, excretas, posturas, sensibilidad y una larga lista de parámetros, muchos de ellos relativos al Sistema Nervioso Central.

*SNC:* Precisamente en este sistema tan complejo se puede operar con métodos sumamente sencillos de lo que valga como ejemplo el modelo de

valoración de ansiolíticos ideado por Boissier y Simon (1965) consistente en una caja, sin tapa, de unas ciertas dimensiones con un fondo de color negro en el cual se han practicado una serie de agujeros; al introducir un ratón en dicho ambiente la curiosidad propia de los roedores le impulsa a introducir el hocico en los agujeros debido a que al ser un animal objeto de los predadores al encontrarse en un entorno nuevo quiere cerciorarse de que no hay peligro ninguno, lo cual le produce un cierto grado de ansiedad; en estas condiciones bajo el efecto de un ansiolítico no se preocupa de indagar en los agujeros.

Relativo también al SNC es el caso de Burrhus Frederic Skinner (1904-1990) cuyo nombre ha quedado unido a un aparato para condicionar reflejos con el que se pueden operar innumerables metodologías, la denominación corriente del mismo es precisamente: la «Caja de Skinner».



*Burrhus Frederic Skinner.*

*condicionados*, los cuales le impulsaron a dedicarse a la psicología, en cuya especialidad se doctoró en la Universidad de Harvard, en la que más tarde llegó a ser profesor.

Este investigador nacido en un pequeño pueblo del estado norteamericano de Pensilvania, tuvo como inclinación inicial el dedicarse a la literatura, incluyendo la poesía, para lo que se trasladó a Nueva York a vivir en el bohemio barrio de Greenwich Village; sin embargo, allá leyó dos libros que cambiaron radicalmente su vida: *An outline of Philosophy*, de Bertrand Russell y el de Ivan Pavlov *Reflejos*

Ha sido uno de los más eminentes psicólogos dentro de la escuela conductista, marcándose como objetivo un trabajo unitario, tanto para animales de experimentación como para humanos; a tal fin ideó la caja que lleva su nombre, consistente en un cubículo para situar un animal al que por medio de estímulos acústicos, luminosos o eléctricos, se logra condicionar sus respuestas gratificándole, cuando respondía correctamente con alimentos (que el mismo animal consigue accionando palancas) u otras situaciones placenteras. Los animales que más empleó fueron ratas y sobre todo palomas hacia las que sentía un peculiar afecto. De esta forma, impulsó firmemente la psicología experimental.

Su inicial vocación literaria dio un importante fruto al publicar en 1948, su libro «Walden Dos», que resultó de enorme difusión y popularidad; en él se diseña la utopía de una sociedad solidaria (no competitiva) que favorecería la calidad de vida humana, disminuyendo el tiempo de trabajo y facilitando así la sociedad del ocio. Esta obra es texto fundamental en muchas facultades de psicología.

*Cardiovascular:* En el área del sistema cardiovascular ya fue comentado el método de corazón de mamífero aislado, descrito por Langendorff (1895) y que sigue siendo usado profusamente hasta el punto de que una empresa de instrumentación ha diseñado un modelo con la más moderna tecnología que permite hacer un estudio completo del metabolismo cardíaco; hay que reconocer que esta técnica sin duda fue inspirada por la que había usado Clark para los estudios que realizó en corazón aislado de rana.

Para producir modelos experimentales de hipertensión fue muy habitual el conseguirlo mediante manipulación del riñón, en la rata, lo que se puede efectuar de varias formas: la estenosis de la arteria renal, según Grollman (1942) o bien la compresión del parénquima renal conseguida ciñendo el riñón con una cinta ajustada, según el modelo adoptado por Goldblatt (1934).

*Respiratorio:* Referente al aparato respiratorio se puede citar el método de Konzett y Rösler (1940) para valorar el tono bronquial a fin de estudiar sustancias de efectos broncoconstrictores o, por el contrario, dilatadores, que consiste en imponer al cobayo anestesiado un ritmo respiratorio mediante una bomba de respiración asistida, formando así un circuito cerrado cuya presión interna se determina con el oportuno transductor; las variaciones de tal presión muestran la acción constrictora o dilatadora.

Para la recolección del mucus respiratorio, en conejo anestesiado, se usó durante casi medio siglo la metódica que fue utilizada por la escuela de Perry y Boyd (1941), pero la variabilidad de los resultados conseguidos nos impulsó (A. Giráldez, 1977) a modificarla drásticamente sustituyendo la cánula traqueal interna por una externa —de diseño propio— en conejo no anestesiado, por tanto, consciente y haciendo vida normal a lo largo de meses y del que se obtienen muestras abundantes de mucus, lo que permite un análisis completo del mismo.

Para los estudios de fármacos antitusivos Charlier (1981) ha inducido la tos en cobayos haciéndoles respirar una atmósfera en la que se nebu-

liza una solución de ácido cítrico, práctica que se puede realizar también con otros irritantes de las vías respiratorias tales como el amoníaco o la acroleína.

*Gastroentérico:* En el terreno gastroentérico son muchos los modelos de inducir úlcera gástrica, entre ellos el conocido como úlceras de Shay (1945), que consiste en la ligadura del píloro durante un tiempo determinado. Por otra parte la valoración de la secreción gástrica se consigue con la técnica de Ghosh y Sild (1958) midiendo los cambios en el pH del líquido de perfusión que atraviesa el estómago. Ambos modelos en la rata.

En el cobayo anestesiado, siguiendo la técnica descrita por Haller (1960) se obtiene información del efecto hepatoprotector de un producto; para ello se procede a inyectar por vía sistémica un indicador fenolftalínico, valorando el tiempo en que aparece en la excreción biliar (canulado el conducto colédoco), cuya presencia se detecta por el intenso color violeta al que vira en medio alcalino.

El importante dato de la velocidad de absorción intestinal de un producto en estudio, fue obtenido inicialmente por A. Sols y F. Ponz (1947) de forma sencilla consistente en aislar un asa intestinal (en rata u otra especie animal, anestesiada) donde se introduce la solución del producto problema e ir tomando muestras del líquido contenido en dicha asa, a lo largo del tiempo, para analizar la concentración de la sustancia y por diferencia con la concentración inicial se conoce la cantidad absorbida; ingenioso método que ha sido perfeccionado a medida que era utilizado por los seguidores de la escuela de los citados autores.

*Antirreumáticos:* En los prolijos estudios de antirreumáticos existen multitud de modelos experimentales. En primer lugar la actividad anti-inflamatoria se suele valorar por la protección a la inflamación inducida por inyección subplantar, en la pata posterior de la rata, de alguna sustancia irritante como la carragenina (Winter, 1962), la nistatina, cuerpos extraños como una fina suspensión de carbón y otros muchos. Randall y Selito (1957) que habían descrito la valoración del dolor por compresión del miembro posterior de la rata, luego adaptaron su técnica al método antes descrito, en el que comprimían tanto la pata intacta como la inflamada, extrayendo interesantes conclusiones de la diferencia entre la respuesta dolorosa de la una y la otra.

Para cuantificar el dolor (modelo para poder estudiar analgésicos, tan necesarios en terapéutica) Koster (1933) había presentado un método

muy original consistente en administrar intraperitonealmente una solución diluida de ácido acético, en el ratón, y el subsiguiente recuento de los tenesmos (contracciones de los músculos rectos abdominales como síntomas dolorosos) a lo largo del tiempo; esta metódica fue mejorada por S. Siegmund (1957) sustituyendo el ácido excesivamente irritante por la fenilbenzoquinona, mejor tolerada e inductora de respuestas más claras y prolongadas.

*Órganos aislados:* Referente a las investigaciones que pueden realizarse en el conocido «baño de órganos» precisamente en órganos aislados, según fue descrito a principios de siglo XX por R. Magnus —como se comentó anteriormente— son muchas las estrategias que se siguen para el estudio de: a) agonismos y antagonismos de ligandos a los distintos receptores (pre y post sinápticos); b) para evidenciar acción espasmolítica sobre músculo liso; c) permite medir secreciones de glándulas; d) efectos musculorelajantes; y otras muchísimas valoraciones, para lo que hay innumerables variantes creadas por los experimentadores. Aquí también algunas de las estrategias llevan el nombre de los autores, como es la denominada técnica de Castillo y Beer (1943), para estudios de broncodilatadores, consistente en formar una cadena de anillos traqueales, diseñada para evidenciar la contracción de la zona muscular de dicho órgano ya que en simple posición vertical no llegan a apreciarse.

Por supuesto, los sueros destinados a mantener en sobrevivencia los órganos aislados, llevan el nombre de los autores que han conseguido distintas composiciones y concentraciones para adaptarlos específicamente a los diversos órganos, como son los sueros de: Ringer (1885), Langendorff (1895), Locke (1900), Tyrode (1910), Henseleit (1932), Krebs (1932), De Jalón (1945)...

*Alergia:* Para conocer el potencial alergizante de los productos en estudio se puede acudir a la prueba de Halpern, aunque resulta de larga ejecución pues son precisas varias administraciones secuenciadas, al cobayo, para inducir su sensibilización y posteriores espacios de tiempo para dar lugar a la formación de los anticuerpos; pasadas esas etapas se administra la sustancia en estudio y si realmente había sensibilizado al animal, se produce un *shock*, que demuestra su potencial efecto alergizante.

Otra estrategia muy distinta, es aislar un órgano del animal sensibilizado, como p.e. un asa intestinal de cobayo, que se sitúa en el baño de órganos y al añadir al baño el producto problema se produce la contrac-

ción del músculo liso intestinal por la descarga de histamina, denotando el poder antigénico del producto (Schulz-Dale).

*Análisis clínicos:* También los análisis clínicos en que intervienen animales han conservado el nombre de quienes los establecieron ¿Quién no oyó nombrar la antigua prueba de detección del embarazo mediante el Galli-Mainini?: cuando la orina de la mujer contiene una elevada concentración de gonadotrofinas, produce en la rana macho, al ser inyectada, una eyaculación fácilmente detectable, evidenciando un resultado positivo.

*Bibliografía:* En este repaso recordatorio de la multitud de experiencias empleadas en la experimentación animal, es obligatorio tener presentes los antiguos libros —hoy caídos en desuso por el desarrollo de las técnicas alternativas *in vitro* y por las de tipo bioquímico— que recogían las metódicas y prácticas a realizar, de los que se pueden citar sus autores y editores: Francisco Guerra, Ed. Hispano Americana (México, 1946); Fred D'Armour y Frank Blood, Chicago Press (Illinois, 1957); D. R. Laurence y A. L. Bacharach, Academic Press (Londres, 1964); Robert Turner, Academic Press (Nueva York, 1965); José Luis Delso, Diana (Madrid, 1966); G. Valette, Toray-Masson (Barcelona, 1966); Staff Dept. Pharmacol. Univ. Edinburgh, Churchill Livingstone (Londres, 1970); Arnold Schwartz, Meredith Co. (Nueva York, 1971), F. R. Domer, C. C. Thomas Publisher (Springfields, 1971).

Estos libros y otros del mismo género, son recordados por los antiguos experimentadores con agradecimiento y hasta con nostalgia, por la gran ayuda que supusieron en su día. Como muestra, se puede comentar que en el libro de F. Guerra, editado nada menos que en 1946, se recogen los trabajos y las metódicas de más de 2.000 autores.

## **Desarrollo de la genética**

Desde que Mendel definió las primeras leyes de la genética, diversos investigadores siguieron interesándose en el tema, principalmente naturalistas dedicados a la botánica. De tal forma que llegó a adquirirse un léxico definido y común entre todos los científicos dedicados a esta especialidad.

Ya fue en el siglo XX, en 1909, cuando el biólogo danés Wilhem Ludvig Johannsen definió como genes lo que Mendel había denominado

inicialmente como «elementos» y «caracteres» la expresión de los mismos; así mismo dio el nombre de «alelos» a las versiones diferentes de genes responsables de un fenotipo particular.

Un gran aporte a esta especialidad fue el estudio de la herencia no en plantas sino en animales; ello fue obra de la escuela fundada por Thomas Hunt Morgan (1866-1945) la cual fue llamada escuela morganiana o Grupo de las moscas, debido a que su gran aportación fue el tomar la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) como modelo experimental. Este modelo permitió estudiar generaciones sucesivas cada 100 días (media de esperanza de vida de estos insectos), en lugar de esperar de una primavera a la siguiente, como ocurre en las plantas; además, las colonias de estos animales podían mantenerse con facilidad en frascos de vidrio que contienen los alimentos de las moscas; tuvo también la ventaja de que la mosca de la fruta posee un genoma que está constituido por pocos y grandes cromosomas, fácilmente observables.

Esta escuela no era ya europea si no que estaba ubicada en el Departamento de Zoología de la Universidad de Columbia, en New York, y estaba integrada por los jóvenes, que luego fueron grandes investigadores: Alfred Henry Seturtevant (m.1970), Calvin Blackman Bridges (1889-1938) y Herman Joseph Muller (1890-1967) que en 1915 publicaron un libro, hoy ya clásico, titulado *El mecanismo de la herencia mendeliana*, donde se recogen sus experiencias en la mosca de la fruta, que confirman y amplían las leyes mendelianas y definiendo que los genes forman parte de los cromosomas localizados en el núcleo celular; de tal forma se estableció la teoría cromosómica de la herencia.

Estos descubrimientos fueron galardonados con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el 1933, concedido a Morgan y dos de sus colaboradores mientras el tercero —Muller— recibía en 1947 el Nobel por sus descubrimientos sobre el efecto de las radiaciones en el genoma de la *Drosophila*.

## **Electromagnetismo**

Otra técnica novedosa por la que fue galardonado en 1924 con el aludido Premio el holandés Willem Einthoven (1860-1927), nacido en Java, antigua colonia holandesa; al regresar a su país estudia medicina en la





*Willem Einthoven.*

Universidad de Utrecht y por su ingente labor investigadora pasa a la Universidad de Leyden como profesor de Histología y Fisiología, siendo ya a los 26 años un científico de gran prestigio.

En 1901 publicó su primer artículo científico en que describía las experiencias con un galvanómetro para el registro de potenciales cardíacos. La técnica consistió en la detección desde la superficie corporal de los biopotenciales correspondientes a órganos internos; al inicio, fueron registrados los del corazón, dando lugar a un transcendental método de diagnóstico: el electrocardiograma. Este

método aplicado a humanos que padecían patologías cardíacas ha sido una importante ayuda para el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las mismas. Por supuesto, también es una técnica de gran utilidad en experimentación animal.

El artículo lo tituló *Un nuevo galvanómetro*; cinco años más tarde en una nueva publicación describía con detalle las aplicaciones clínicas del electrocardiograma: *El telecardiograma*. La nueva metodología fue admitida y difundida rápidamente y continúa siendo imprescindible en el análisis cardiológico. Más adelante se adaptaron métodos similares para recoger los electropotenciales de otros órganos como el cerebro o los músculos.

Otro orden muy distinto de la aplicación de la electricidad a los estudios fisiológicos han sido las implantaciones de electrodos en el cerebro de animales, realizada por la escuela de neurobiología dirigida por el médico español José Manuel Rodríguez Delgado.



*José Manuel Rodríguez Delgado.*

Este investigador nació en Ronda (Málaga) en 1915 y terminada su formación



básica se trasladó a Madrid para estudiar Medicina en la Universidad Central de dicha ciudad; una vez licenciado es contratado como investigador por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, donde comienza a trabajar en el campo de la Neurobiología cobrando inmediatamente un gran prestigio, que motivó el que el gran fisiólogo norteamericano John F. Fulton le invitara a colaborar con él en la Universidad de Yale, donde permaneció más de veinte años alcanzando la Cátedra de Fisiología y la dirección del laboratorio de Neurobiología.

En 1972 regresa a Madrid para hacerse cargo de la Cátedra de Fisiología en la Universidad Autónoma de Madrid, lo que simultanea con la Dirección del Centro de Investigación del Hospital Ramón y Cajal, donde reagrupa los colaboradores de la escuela de neurobiología entregada al estudio de la estimulación eléctrica cerebral y su efecto sobre la conducta animal, continuando así la línea seguida por dicha escuela en Norteamérica.

El primer investigador que introdujo electrodos en el cerebro, concretamente, en el diencéfalo de un gato anestesiado fue el alemán W. R. Hess en 1932 quien dio la idea de continuar con esa metódica al doctor Rodríguez Delgado y su escuela, perfeccionándola notablemente; de tal forma que disponían de electrodos de un espesor entre 0.1-0.2 mm, convenientemente aislados, que permitían la instalación permanente endocerebral demostrando que no resultaban peligrosa ni producían daño en el cerebro. Este tipo de experiencias se realizaron en centenares de animales de muy diversas especies: ratas, gallos, gatos, incluso delfines y, por supuesto, en monos, como: gibones, rhesus y chimpancés, algunos de ellos vivieron con 100 electrodos implantados durante más de cuatro años; pero las experiencias más espectaculares fueron con toros bravos en los que mediante estímulos eléctricos inhibía la agresividad propia de esta raza,

La gran pericia adquirida y la seguridad de la técnica empleada permitieron, actuando con el mayor rigor ético, el uso de la metódica en terapéutica humana, para tratamientos en epilepsia, esquizofrenia, parkinson y dolor crónico, insomnio pertinaz, depresión,...

Los años invertidos en estas investigaciones dieron como resultado insospechados perfeccionamientos de la metodología en experimentación animal como el uso de la telemetría, la utilización de instrumentos que permitían enviar y recibir señales eléctricas, lo que por lo tanto comu-

nicaban directamente el cerebro de los animales con los aparatos del laboratorio; de esta forma estuvieron durante años varios chimpancés, en libertad, con comunicación cerebro-computador.

En los experimentos en otros animales (gatos, rhesus, macacos...) se consiguió la anulación de la agresividad, incluso se dieron unas sorprendentes experiencias de inhibición del sentido maternal en la hembra del macaco; por otra parte se localizó en la zona septal un área placentera.

Como toda terapia se detectaron en clínica humana algunos efectos no deseados: ilusiones ópticas y acústicas, falsos recuerdos, emociones negativas (soledad, miedo, tristeza) y alucinaciones.

Tan excepcionales resultados dieron lugar a que el profesor Rodríguez Delgado fuera propuesto por varias veces para el Premio Nobel. Son innumerables sus publicaciones científicas, pero además el hecho de poder mejorar no solo los movimientos si no también los sentimientos y emociones, inclinaron al autor a publicar libros de aplicación social, desde el primero «Control físico de la mente. Hacia una sociedad psicocivilizada», hasta otros muchos: «Cómo descubrir y utilizar los secretos de la mente», «La mente del niño: Cómo se forma y cómo hay que educarla», «Entender la felicidad»,....

Entre las otras mil maneras de estudiar el efecto de la estimulación eléctrica sobre los mamíferos está la de aislar tramos de fibra nerviosas, mantenerlas en sobrevivencia y en tal modelo ejecutar las experiencias de aplicar impulsos eléctricos. Como ejemplo es forzoso referirse al norteamericano Herbert Spencer Passer (1888-1963) nacido en Wisconsin y en cuya universidad comenzó a estudiar zoología, pero al seguir los cursos de fisiología con el profesor Joseph Erlanger le atrajo el tema poderosamente y decidió cursar la carrera de medicina en la *John Hopkins University* donde obtuvo el doctorado. Viajó a Europa en la que tuvo ocasión de trabajar con insignes fisiólogos como W. Straub y H.H. Dale.

Posteriormente marchó a la *Washington University* de San Luis donde se encontró con su antiguo maestro J. Erlanger con quien empezó a colaborar en el tema de estimulación de fibras nerviosas aisladas, trabajo conjunto que duró toda su vida investigadora. El objetivo era el conocer las diferentes funciones de las fibras nerviosas, para lo cual Passer diseñó un oscilógrafo de rayos catódicos y el correspondiente amplificador de válvula electrónica, con el que pudo determinar, por ejemplo, que la

capacidad de conducción de los nervios está en razón directa a su grosor. Sus resultados se publicaron en la revista *American Journal of Physiology* y en el libro *Electrical signs of nervous activity*. Los trabajos hicieron merecedores al profesor y a su antiguo alumno de recibir conjuntamente el Premio Nobel en 1944.

### **La «Edad de Oro» de la fisiología británica**

Desde finales del siglo anterior se dio el paso de la fisiología a la farmacología; en estas disciplinas destacó en Inglaterra la labor formativa del Trinity College, de Cambridge, uno de cuyos profesores más distinguidos fue Michael Foster (1836-1907), que tal vez no se distinguió personalmente como experimentador, pero lo cierto es que sí tiene un lugar destacado en la Historia de la Experimentación Animal porque de sus excelentes lecciones salió una pléyade de alumnos que lanzaron la investigación fisiológica experimental británica al más alto nivel, tales como Langley o como Sherrington.

El primero de ellos John Newport Langley (1852-1925), pretendía prepararse para funcionario del Imperio inglés en la India, pero al asistir a un curso dictado por el profesor de ciencias naturales, Michael Foster, quedó tan fuertemente impresionado que decidió dedicarse a la biología a la cual se entregó por completo practicando la embriología, la fisiología y la farmacología; fue el mismo profesor Michael Foster quien le dirigió a la investigación, iniciando sus trabajos en el tema de los latidos cardíacos; al probar el extracto de una planta que contenía pilocarpina observó que en la rata se producía bradicardia, por lo que investigó también su efecto en la rana, el conejo y el perro; se dio cuenta, además, de que dicha sustancia producía un notable aumento de la salivación en los gatos y los perros; concentró su interés en las actividades de la pilocarpina en varios territorios, encontrando su acción pilomotora en el gato, perro y erectora del plumón en los pájaros.

Por otra parte, se interesó en la estructura y funciones del sistema nervioso, llegando a definir en él el sistema autónomo que gobierna los movimientos involuntarios de las vísceras, las secreciones y la transmisión ganglionar, por un lado, y por otro el sistema motor responsable de los movimientos voluntarios.

Continuando los estudios de las uniones de las fibras nerviosas con los diferentes tejidos dedujo que el impulso nervioso que las atraviesa no depende de la naturaleza de las fibras, ni de la característica del propio impulso, sino de la naturaleza de los órganos donde terminan. Como herramientas analíticas usó principalmente la nicotina, el curare y la adrenalina encontrando entre ellas acciones antagónicas, lo que podía explicarse como una competición de las sustancias por la unión a algún lugar específico presente en el tejido innervado. Esta idea fue el inicio de la teoría de la sinapsis y de los receptores, que fueron recogidas en los trabajos *On local paralysis of peripheral ganglio* y *Conexión of different classes of nerve fibres with them* (1889).

Sus trabajos se interrumpieron durante la Primera Guerra Mundial para dedicarse hacia estudios clínicos de recuperación de los tejidos denervados y atrofiados por las heridas que sufrían los soldados; pero las experiencias en animales no le aportaron la solución de estos problemas.

Langley reunió muchos de sus trabajos en el célebre libro *The Autonomic Nervous System*, que fue publicado en 1921, cuatro años antes de su muerte. Además, él fue por largo tiempo quien llevó el control editorial y financiero de la prestigiosa revista *Journal of Physiology*. Durante su vida formó a gran cantidad de alumnos y colaboradores, entre ellos a William Lee Dickinson (1863-1914) y H. H. Dale, del que se hablará más adelante.



*Charles Scout Sherrington.*

El otro alumno destacado de Michael Foster, antes citado, era Charles Scout Sherrington (1857-1952) quien al acabar sus estudios en Cambridge se trasladó al continente para aumentar sus conocimientos visitando centros de investigación y realizando estancias en varios de ellos, por lo que trabajó con los más grandes investigadores de aquel momento en Alemania: con R. Koch y R. Virchow, en Berlín, y con L. Goltz (1834-1902) en Estrasburgo.

Pero su clara vocación hacia la neurología tuvo origen, sin duda, al conocer los trabajos de David Ferrier (1843-1924)

en cerebro abierto de monos en los que mediante estimulación eléctrica de distintas zonas cerebrales obtenía las correspondientes contracciones musculares; y los de Leopold Goltz que por medio de excitaciones de distintos campos del córtex, en perros y monos, conseguía otros tipos de resultados. Ello le llevó, bajo la dirección de Foster y con la colaboración de su compañero Langley, a diseccionar el cerebro de perros para estudiarlos tanto macro como micrológicamente.

Con posterioridad, pasó a la investigación de los nervios espinales distinguiendo los de acción estimulante, de los inhibitorios; así como la diferenciación de las estructuras sensoriales superficiales de la piel, de las profundas a las que llamó propioceptores. En animales descerebrados, estudió las respuestas reflejas y describió la rigidez producida por tal circunstancia.

Con los datos que iba obteniendo en diversos campos del sistema nervioso concibió a éste como un todo global, lo que expuso en la publicación *The interactive action of the nervous system*. Mientras la descripción de sus experiencias en animales las recogió en el libro *Mammalian Physiology: a course of Practical Exercises*.

Como neurólogo es obvio que conocía y estaba vivamente interesado en los trabajos de S. Ramón y Cajal; pues bien, al ser nombrado Sherrington para formar parte de una comisión que debía informar sobre la epidemia de cólera que se había extendido por el sur de Europa, al llegar a España tuvo ocasión de conocer y departir largamente con su admirado colega Ramón y Cajal.

Por todos los avances en el conocimiento del sistema nervioso, Sherrington obtuvo el Premio Nobel en 1932.

El fisiólogo Walter Holbrook Gaskell (1847-1914) una vez graduado en la universidad de Londres se instaló en Cambridge donde llevó a cabo sus investigaciones sobre las contracciones del corazón, de las que pudo demostrar que aunque influidas por el sistema nervioso tenían su origen en el propio músculo cardíaco, lo cual estudió en reptiles como las tortugas e, incluso, en cocodrilos.

En el sistema nervioso investigó sobre el origen de los nervios del sistema autónomo, estableciendo que emergen de tres lugares del SNC: de los pares craneales, del tramo espinal torácico y del sacro; y dividió los nervios en: sin recubrimiento o recubiertos por la sustancia que denominó

mielina. Sin embargo, algunos de los conceptos expuestos, fueron modificados por Langley. Publicó su trabajo bajo el título de *Sistema nervioso involuntario*. En otra publicación de título *Origen de los vertebrados* en la que discurrió sobre la línea evolutiva que lleva a la aparición de los animales vertebrados, sostuvo que debieron emerger de los artrópodos, en vez de la teoría que sostiene que provienen de los equinodermos.

Sin duda, otro de los más conspicuos representantes de la fisiología en Gran Bretaña, fue el médico inglés Ernest Starling (1866-1927) nacido en Londres e inicialmente formado en la *King's College School* y luego en medicina en el *Guy's Hospital*. Una vez graduado marchó a Heidelberg (Alemania) y más adelante a Breslau, donde estudió la circulación linfática, así como la constitución y funcionamiento de la linfa, teniendo como profesor a Rudolf Heidenhain; terminó por trabajar en el Instituto Pasteur de París, en este caso con Metchnikoff.

Al regresar a su país fue designado profesor en el *University College*, donde desarrolló una ingente labor investigadora, conjuntamente con su cuñado y antiguo compañero Bayliss, quienes estudiaron: la permeabilidad capilar, presentando la fórmula que relaciona la presión hidrostática y la presión osmótica, en la zona capilar, formulando cuantitativamente tal relación en lo que se ha denominado como el «equilibrio de Starling».

Por otra parte, conjuntamente demostraron que las ondas peristálticas que hacen progresar los alimentos en el intestino son estimuladas por terminaciones nerviosas; descubrieron, además, que el duodeno libera una sustancia, que estimula la secreción del jugo pancreático, por vía humoral, a la que pusieron el nombre de «Secretina», por lo que describieron la primera «*hormona*», palabra ésta acuñada por ellos mismos.

Pero Starling es más conocido por la elaboración de las leyes del corazón, en las que destaca la «ley del trabajo cardíaco», universalmente conocida como «ley de Starling», fruto de un largo estudio en corazones de rana, para lo que tuvo que montar un ingenioso preparado cardiopulmonar, con el que demostró que cuanto más sangre fluye al corazón y por lo tanto se dilatan en mayor grado los ventrículos, el aumento de longitud de las fibras musculares hace que se contraigan con más fuerza. En realidad estos trabajos son fruto de todo un grupo de fisiólogos de gran talla, entre los que figuran: Evans, Peterson, Piper y otros.

Todavía Starling fue invitado a ocupar el cargo de investigador en la *Royal Society*, período que dedicó a estudiar las funciones del riñón,

en el que determinó en los animales de experimentación las leyes de la filtración glomerular y las reabsorciones del filtrado que se producen en las distintas porciones de los túbulos renales.

Su gran actividad le impulsó a viajar por todo el mundo, en uno de cuyos desplazamientos le falló su débil salud y murió en un barco, atravesando el mar Caribe. Fue enterrado en la isla de Jamaica.

Ya ha sido citado William Maddock Bayliss (1860-1924) compañero, colaborador y cuñado de Starling con quien comparte los descubrimientos de la secretina, el peristaltismo intestinal y la formulación de la «ley de Starling». Bayliss estudió en Oxford y en Londres, siguiendo luego las vicisitudes de su cuñado, con quien formó un dúo de gran rendimiento pues se complementaban a la perfección uno y otro: Starling era rápido, inquieto e intuitivo, mientras Bayliss un trabajador lento, sistemático, paciente e incansable. Sus trabajos sobre el sistema cardiovascular fueron editados en diversos libros, principalmente en el titulado *Vasomotor System*.

Gran parte de los comentarios sobre grandes fisiólogos se centran en los especializados en sistema cardiovascular o en los neurólogos, pero es indiscutible que han sido investigados otros varios sistemas fisiológicos. Por ello, vale la pena el recordar a John Scott Haldane (1860-1934) quien dedicó la mayoría de sus estudios al sistema respiratorio.

Este escocés nacido en Edimburgo, sobrino de un fisiólogo, estudió medicina en la universidad de su ciudad, pero se desplazó al continente para terminar sus estudios en la Universidad de Jena (Alemania). Inició su trabajo cumpliendo la misión que se le había encomendado consistente en informar sobre la composición del aire respirado en las escuelas y en los domicilios particulares. Sin duda este comienzo le orientó hacia las características y funciones del sistema respiratorio.

En aquella época preocupaba, en fisiología, el cómo era el funcionamiento del mecanismo que obligaba al aire a penetrar en el organismo y cómo era transportado el oxígeno hasta la intimidad de los tejidos y de



*John Scott Haldane.*



qué forma era intercambiado para el aprovechamiento de las células, por lo que Haldane se dispuso a afrontar tales retos.

Otros autores habían determinado, tanto en humanos como en animales, que el efecto del oxígeno dependía de su presión parcial en la sangre y que por tanto estaba subordinado a las presiones atmosféricas, lo que tenía importancia en, por ejemplo, las situaciones de elevación en globos aerostáticos o en inmersiones bajo el agua.

Precisamente, en aquel momento había una disputa en la Armada relativa a la velocidad con que debía ascender el personal al terminar operaciones de buceo. Haldane aportó su criterio de subida fragmentada (fruto de sus investigaciones), mientras otros apoyaban la de ascensión continua; se hizo una experiencia con dos cabras en el interior de una campana, que le dio la razón a Haldane, pues al elevar el artefacto de forma continua murieron los dos animales.

Por otra parte, Haldane dedicó parte de sus estudios a calcular las consecuencias que tienen las presiones parciales, en la sangre, del oxígeno y del anhídrido carbónico, en distintas circunstancias; para conocer las concentraciones de oxígeno ideó un método analítico basado en el uso del ferrocianuro como reactivo; estudió el cómo el oxígeno del aire se pone en contacto con la sangre en los alvéolos pulmonares; determinó, en animales, las concentraciones de oxígeno y de anhídrido carbónico que se alcanzan en el centro respiratorio bulbar, demostrando que la concentración de este último gas es la que estimula al centro, en caso de déficit de oxígeno; estudió la acción tóxica del respirar monóxido de carbono, pruebas que realizó con pájaros situados en recipientes de cristal donde podía introducir concentraciones conocidas de dicho gas, con lo que determinó la concentración que produce la apnea vagal y otros muchos resultados novedosos sobre la mecánica respiratoria.

Fueron muchas las publicaciones de Haldane referentes al aparato respiratorio y su funcionamiento: *Organism and Environment*, *Respiration*, *The Science and Philosophy*, *The Philosophy of a Biologist* y otros varios.

El caso de Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) es distinto de los anteriores pues en lugar de médico se trata ya de un bioquímico, que estudió en Londres y más adelante fue profesor en Cambridge, precisamente ocupando una cátedra de bioquímica, con una especialización claramente analítica, de lo que son ejemplos las nuevas metodologías que ideó: procedimiento cuantitativo de valorar aminoácidos, como el



triptofano; igualmente, de cuantificar la concentración de ácido úrico en la orina; procedimiento de aislamiento y valoración del glutatión y otros muchos.

Por otro lado, realizó experiencias en ratas sobre el valor nutritivo de los alimentos, en los que, entre otras, sacó la conclusión de que para mantener la vida además de los nutrientes conocidos son necesarios lo que llamó «factores accesorios», que efectivamente han venido a ser las vitaminas y los oligoelementos. Por ello, recibió el Premio Nobel en 1929.

## **En Alemania**

Ha sido ya comentado que Starling en uno de sus viajes al continente había trabajado en el laboratorio de Rudolf Peter Heinrich Heidenhain (1834-1897), cuando hizo una estancia en Breslau. Heidenhain había estudiado medicina en las universidades de Halle y Berlín; después de completar su formación volvió a la universidad de Halle y al cabo de un tiempo se trasladó a Breslau donde llegó a ocupar la cátedra de fisiología, en la que permaneció hasta su jubilación. En el laboratorio de esta cátedra tuvo alumnos ilustres tales como el ya dicho Starling y el ruso Ivan Pavlov.

Sus principales estudios versaron, por un lado, sobre la función de los músculos, su inervación y el proceso del gasto y economía de la energía generada por los músculos, en diversas situaciones; estas investigaciones las realizó tanto en seres humanos como en animales de experimentación. Mientras por otro lado, dirigió sus experiencias hacia el mejor conocimiento de las glándulas secretoras, como la estructura de las glándulas salivares, donde describe las células semi-lunares; en el estómago estudió los procesos de las glándulas gástricas productoras del ácido clorhídrico y las secretoras de pepsina.

Wilhelm Kühne (1837-1900) fue un fisiólogo nacido en Hamburgo que a la vez que estudiaba la carrera de medicina se interesó vivamente por la química, lo que estuvo siempre presente en sus futuros trabajos. Una vez graduado en Göttingen, recorrió los principales centros de investigación fisiológica de Europa como: París, donde tuvo como profesor a Claude Bernard; en Viena, donde trabajó con Karl Ludwig, y en Berlín estuvo en el laboratorio de Rudolf Virchow.

Con ese impresionante bagaje realizó descubrimientos en distintos campos: la química de la digestión, que le llevó a poner en conocimiento las sustancias que son capaces de degradar a otras, a las que le dio el nombre de «enzimas»; los cambios químicos que se producen en la retina ocular cuando recibe la luz, con lo que dio lugar a la teoría fotoquímica de la visión; la fisiología de los músculos y su inervación, con los cambios químicos que se producen; y otros varios.

De sus estudios se han deducido importantísimas consecuencias: el analizar la composición química de los seres vivos ha dado lugar a la nueva ciencia de la bioquímica que hoy día ha llegado hasta conocer la intimidad de las células y sus componentes, como las moléculas contenidas en el núcleo, de lo que se deriva la genética; al estudiar la pepsina y descubrir la tripsina abrió la puerta de la enzimología, de la que se están derivando tantos medicamentos.

Al hablar de Claude Bernard se citó al fisiólogo alemán Felix Hoppe-Seyler como el descubridor de las propiedades de la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos sanguíneos; en realidad su nombre completo era Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler (1825-1895), nacido en Freiburg, que recibió su doctorado en medicina en la universidad de Berlín, pero era al mismo tiempo un químico que aplicaba estos conocimientos a la fisiología; prueba de ello fue su dedicación al estudio de la composición química de los líquidos biológicos: sangre, bilis, orina, leche y pus.

Por una parte, reconoció la unión del oxígeno a la hemoglobina como su principal función fisiológica, describiendo el espectro de absorción compuesto de dos típicas bandas; la combinación de ambas sustancias: oxígeno y hemoglobina la denominó oxihemoglobina y pudo demostrar el contenido de hierro en dicha molécula; además, consiguió cristalizar la hemoglobina. Por supuesto, comprobó que todo el proceso descrito es común en la sangre de mamíferos.

Entre los neurólogos alemanes de fin de siglo XIX y comienzos del siguiente es necesario comentar los trabajos de Hans Berger (1873-1941) que estudió en la universidad de Jena y terminada su carrera comenzó a trabajar en el servicio de psiquiatría de tal institución, donde existía una línea de investigación dirigida a localización de las funciones del cerebro. Por ello, se dedicó a registrar la actividad cerebral de perros y gatos, siguiendo los métodos que había experimentado con éxito un científico británico (Richard Caton, 1842-1926) quien trabajó con conejos y mo-

nos. También acudió Berger a tomar el registro eléctrico en varias zonas del córtex de cerebros humanos en pacientes con traumatismos craneales, publicando sus resultados en la revista *Archiv für Psychiatrie* y en una monografía que editó la *Nova Acta Leopoldina*, estos trabajos —en los que se describían las ondas  $\alpha$  y  $\beta$ , a las que más tarde de les agregó las  $\gamma$ — no fueron tenidos en cuenta por sus colegas y, peor aún, constituyeron objeto de bromas despectivas; afortunadamente, por fin fueron admitidos y comentados favorablemente.

### Neurotrasmisores

Henry Hallett Dale (1875-1968), nacido en Londres y educado en el Trinity College, se graduó en Ciencias en las especialidades de fisiología y zoología; tuvo la oportunidad de trabajar en el equipo del gran fisiólogo J.N. Langley, siendo más tarde discípulo del acreditado profesor Starling. Más adelante entró a colaborar con el Departamento de Investigación del laboratorio farmacéutico Wellcome.

En el terreno de la farmacología produjo un inmenso avance en el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos, lo cual comenzó cuando observó, en un animal al que medía la presión arterial, que el efecto vasopresor de la adrenalina, no sólo se anulaba por la administración previa de un extracto de cornezuelo de centeno, sino que aumentando la dosis de la adrenalina se producía la inversión del efecto de la ésta, que se convertía en vasodilatadora. Las deducciones que se derivan de este fenómeno son varias: por un lado, que hay sustancias que «antagonizan» la acción de otras, como el extracto de cornezuelo; por otro lado, que la adrenalina actúa en varios sitios diferentes produciendo distintos efectos: vasoconstrictor cuando se une a determinados lugares y vasodilatador cuando lo hace en otros. Precisamente este fenómeno fue el que llevó al conocimiento de los «receptores», concepto fundamental



*Henry Hallet Dale.*

en farmacología. Los receptores a través de los cuales la adrenalina tiene un efecto presor se denominaron  $\alpha$ , mientras que se llamaron  $\beta$  aquellos que al activarse producen una respuesta vasodilatadora.

A decir verdad, dicha idea fue intuita a finales del siglo anterior, por John N. Langley, quien postuló la hipótesis de que los medicamentos debían actuar a través de una «sustancia receptora», como queda dicho anteriormente.

A Henry H. Dale la Corona Inglesa le confirió el título de *Sir* y más tarde, en 1936, recibió el Premio Nobel por su contribución al conocimiento de la transmisión química de los impulsos nerviosos, premio que compartió con su amigo el investigador alemán Loewi.

Otto Loewi (1873-1961), nacido en Frankfurt-am-Main, comenzó a seguir cursos de anatomía y de filosofía, a la que era más aficionado, hasta el punto de que el primer examen médico lo pasó con la nota mínima; pero la indiferencia hacia la medicina le desapareció prontamente convirtiéndose en un interés entusiástico. Se doctoró en la Universidad de Estrasburgo,



*Otto Loewi.*

llegando a ser profesor en la Universidad de Marburgo, en Viena y Granz (Austria) pero más tarde se trasladó a Nueva York. Merece la pena el comentar la divertida anécdota de cómo pudo demostrar la transmisión química del impulso nervioso entre una neurona y la siguiente.

Loewi estaba preocupado por el problema de la transmisión química hecho que pretendía demostrar; pues bien, se hallaba durmiendo cuando le vino la idea de cuál era la experiencia que debía planear, por lo que se despertó y entusiasmado se levantó para anotar en un papel la inspiración recibida; al día siguiente

buscó el papel pero para su desgracia no pudo encontrar en él más que unos garabatos incomprensibles; desolado se fue al laboratorio a intentar que el entorno familiar de este lugar le devolviera la inspiración, pero no fue así, lo que aumentó su desesperación. Curiosamente, se dio el

peregrino caso de que a la noche siguiente, mientras dormía le acudió de nuevo la idea; se levantó rápidamente y esta vez la anotó con toda claridad.

En efecto, a primera hora de la mañana pudo montar una sencillísima pero demostrativa experiencia: preparó dos corazones de rana convenientemente bañados en solución salina y estimuló el nervio vago de uno de ellos, por lo que pararon sus latidos; a continuación, tomó el líquido que lo bañaba y en él sumergió el otro corazón, en el cual inmediatamente se produjo el mismo efecto bradicardizante. Por tanto, el estímulo nervioso había producido la liberación de una sustancia química que pasaba al líquido y era la que luego actuaba en el segundo corazón: tal sustancia era quien verdaderamente causaba el efecto.

Esta simple experiencia produjo un gran impacto y fue la principal causa de alcanzar el Premio Nobel como queda dicho, pero su labor investigadora en otros muchos campos fue enorme: los estudios metabólicos de hidratos de carbono y la inhibición de su absorción intestinal por florricina; el peculiar metabolismo de la glucosa, que estudió en perros pancreatomizados; la depleción del glicógeno hepático en conejos inyectados con adrenalina; la síntesis de proteínas en los animales y su degradación en aminoácidos; estudios de los mecanismos de acción de los diuréticos y otros varios.

Así y todo su inicial interés por las humanidades no decayó a lo largo de toda su vida, en la que fue un gran aficionado a la música, la pintura, la arquitectura y no perdió las ocasiones de visitar museos y exposiciones. Murió en Nueva York el día de Navidad de 1961.

## Varios

Muchos otros descubrimientos se fueron acumulando en los más diversos terrenos de la fisiología y farmacología, por ejemplo, la demostración del mecanismo de acción de los cardiotónicos, estudiado en Alemania por Walter Straub (1874-1944) y su colaborador Paul Trendelenburg (1884-1931) que entre sus muchos estudios en intestino y corazón aislados, observaron la acción, en este último preparado, de los glucósidos digitálicos, efecto que pudieron demostrar en un gato al que introdujeron un fino manómetro en su ventrículo izquierdo, con lo que pudieron re-

gistrar un aumento de presión y mayor rapidez de contracción debidos al tratamiento con tales fármacos.

## Descubrimiento definitivo de la insulina

En un apartado previo, correspondiente al siglo anterior, fue comentada la observación de Langerhans de los corpúsculos hallados en el páncreas y las deducciones que se hicieron a partir de tal descubrimiento, pero debía llegar el año 1922 para que se alcanzara la demostración definitiva del principio activo que permite controlar la *diabetes mellitus*, enfermedad extendida en la especie humana y que lleva a un resultado fatal si no puede ser tratado el paciente adecuadamente.

Mediante las nuevas técnicas quirúrgicas y gracias al perfeccionamiento de los métodos de anestesia química, el investigador canadiense Frederick G. Bantín y su ayudante Charles H. Best lograron seguir una original estrategia que consistió en: ligar el conducto pancreático de un mono, lo que produjo la auto digestión del órgano; a continuación exprimieron lo que quedaba del páncreas y recogieron un líquido que inyectado a una perra diabética, pues le habían extirpado el páncreas, tuvo el efecto de disminuir la alta glucemia del animal; más aún, se produjo el esperado milagro de que un animal sin páncreas pudiera vivir normalmente durante los días en los que recibía la inyección del extracto; cuando éste se acabó tuvieron que sacrificar al animal, pero ya se había descubierto la insulina que iba a lograr mantener en vida



*Frederick G. Bantín  
y Charles H. Best.*

a una ingente multitud de pacientes que de otro modo estarían abocados a un fatal desenlace.

Por supuesto, unas experiencias con resultados tan singulares y prometedores fueron suficientes para que se les concediera el Premio Nobel de Medicina el año 1923, sin embargo Ch. H. Best no pudo recogerlo,

pues aún no había terminado sus estudios de medicina, ya que durante la etapa de investigación era un mero colaborador no titulado.

Es de destacar que ambos tuvieron el generoso gesto de regalar (cobraron un único dólar) los derechos que les correspondían por su importante invención, a la universidad de Toronto. A partir de entonces se comenzó a aplicar la insulina a los humanos, por vía parenteral.

En el año 1922, el doctor barcelonés Rossend Carrasco obtiene la insulina de los cerdos sacrificados en el matadero municipal, pero precisaba ser purificada para evitar peligrosas reacciones. A esta labor se dedicó la industria farmacéutica, que consiguió preparados de toda pureza y garantía, con el resultado de haber vencido a una temible enfermedad.

Por supuesto, ello dio origen a un perfeccionamiento de los métodos de conseguir la insulina y de sus formas de administración. Lo primero se alcanzó extrayendo la insulina del páncreas de los cerdos y más adelante, al llegar la ingeniería genética, mediante cultivos masivos de bacterias a cuyo genoma se ha añadido un gen que codifica la insulina humana. La forma de administración se mejoró consiguiendo especialidades de insulina *depot* de liberación retardada y sostenida a lo largo de 12 ó 24 horas.

Recogiendo varios indicios, que se remontaban a la mitad del siglo XIX, el endocrinólogo francés Augusto Loubatiérs (1912-1977) demostró experimentalmente la eficacia hipoglucemiante de sustancias del grupo de las sulfamidas, siempre que estuviera presente el páncreas, las cuales facilitaban el tratamiento de la diabetes al ser administrables por vía oral. Como consecuencia, la industria farmacéutica ha logrado sintetizar anti-diabéticos orales para determinados tipos de la enfermedad, que simplifican el control de la glucemia de los pacientes.

Hoy día la administración de la insulina se va mejorando más, por medio de bombas de inyección continua informatizadas de forma que administran la hormona según la necesidad momentánea del paciente, por lo que vienen a tratarse de bombas «inteligentes». Otra variante novedosa es la administración por vía respiratoria y, por tanto, de absorción transalveolar. Y se espera que en un futuro pueda solucionarse el problema de la diabetes por medio de injerto de células pluripotentes que regeneren la secreción interna de insulina.



## La «Molécula de la Vida»

Así llamó al ATP el médico mexicano Demetrio Sodi Pallarés (1913-2003) nacido y muerto en Ciudad de México; este eminente cardiólogo realizó una serie de estudios en animales en los que inducía infarto de miocardio experimental, por distintos métodos, con la intención de mejorar los tratamientos que se administraban a los pacientes con cardiopatías —entre ellos la propia madre del investigador—; los tratamientos tenían la finalidad de facilitar la síntesis del ATP, el transportador de energía en el organismo, sustancia a la que dio tanta importancia que la denominó «molécula de la vida».

Para potenciar la síntesis de dicha molécula aplicaba a los animales —y posteriormente a los humanos, bajo estricto control—, por vía venosa soluciones de insulina, glucosa y potasio, a la vez que imponía una dieta baja en sodio y rica en potasio, pues subrayó la importancia del equilibrio entre ambos iones.

A este tratamiento añadió más tarde el someter al paciente a campos magnéticos a fin de producir un aumento de permeabilidad en la membrana celular con lo que se consigue mejorar la absorción de oxígeno y de sustancias nutrientes y, sobre todo, el intercambio entre el sodio y el potasio. Tal fue la importancia que Sodi Pallarés daba a este equilibrio, que sus bien humorados alumnos le apodaban «El profesor Sodi-Potasi». Él llamó «Tratamiento Metabólico» a su original terapia.

La revolución que sus pautas produjeron en los tratamientos de cardiopatías, le dio un enorme prestigio y le mereció innumerables distinciones y nombramientos: Presidente de la Sociedad de Cardiología de México, Profesor de Electrocardiografía, *Master teacher* del *American College of Cardiology*, Presidente de la Academia Nacional de Medicina, Fundador del Instituto Nacional de Cardiología y otros muchos.

## Metabolismo celular

En el siglo XX los conocimientos adquiridos a través de la investigación acumulada a lo largo de los siglos pretéritos y el perfeccionamiento de la tecnología, han permitido llegar hasta la intimidad de las células, estudiando cuáles son las vías metabólicas que rigen la vida celular: el aprovechamiento de los nutrientes y del oxígeno, así como la producción



de la energía que se genera en el seno de las mismas y que permite la ejecución de las funciones en las que están especializadas cada una de las células.

Entre los investigadores que se adentraron en tan fascinantes rutas y que lograron dar la correcta explicación de los pasos bioquímicos que se siguen, merecen ser citados: H. Krebs y el matrimonio Carl y Gerty Cori.

Alemán nacido en Hildesheim, Hans Adolf Krebs (1900-1981) estudió en las Universidades de Göttingen, Friburg, Munich y Berlín, las materias de Medicina, Biología y Química. Acabados sus estudios empieza a trabajar con Otto Warburg (Premio Nobel de Medicina, en 1931) y consigue una cátedra de Medicina Interna en Friburg; pero al poco tiempo emigra a Inglaterra y se afianza como profesor de Bioquímica en Oxford.

Hans Krebs estaba trabajando con el aparato denominado Warburg (nombre de su antiguo maestro en Alemania, quien lo había inventado) para valorar el consumo de oxígeno de los tejidos y al cuantificar la cantidad de dicho gas gastado por el músculo pectoral de unas palomas —músculo de alto rendimiento energético en las aves— observó que al añadir citrato a la preparación se estimulaba la oxidación del piruvato y del consumo de  $O_2$ ; realizando otras pruebas llegó a la conclusión de que el citrato es uno de los precursores del succinato y fundándose en los datos obtenidos pudo establecer el ciclo metabólico que da lugar a la respiración celular, el cual es conocido con el nombre del descubridor: el ciclo de Krebs, que viene a ser una serie de rutas secuenciadas y cíclicas, que al mismo tiempo son anabólicas y catabólicas; con ello se dio explicación de la transformación de los nutrientes en el interior de las células y la respiración de las mismas.

Por sus trabajos obtuvo el Premio Nobel en 1953; aunque era alemán, al vivir en Inglaterra se nacionalizó en este país y entre los galardones que recibió está el preciado título de *Sir* que le concedió la Corona Británica.

Los componentes del matrimonio Cori, nacieron en Praga, en el mismo año de 1896 y coincidieron como estudiantes y como doctorandos en la Universidad de su ciudad natal. Al conseguir el título de doctores en medicina se casaron y emigraron a los Estados Unidos de Norteamérica, donde fueron a residir en la ciudad de San Luis en cuya Universidad



*Carl Cori.*

permanecieron como profesores de Bioquímica. En su nueva patria adquirieron la nacionalidad norteamericana.

Sus investigaciones se centraron, primero en el proceso de la glucólisis y en el aprovechamiento de los azúcares por las células, inducido por insulina y por adrenalina, pasando de los estudios en animales vivos a los realizados *in vitro* en tejidos aislados; continuaron obteniendo extractos de diversos tejidos de los que aislaban las enzimas que contenían, algunas de las cuales llegaron a cristalizar, como el caso de la glucosa-1-fosfato, a la que inicialmente se le llamó «ester de Cori», el cual activa la fosforilasa que

interviene en la síntesis de polisacáridos y en la formación de glucógeno. Este descubrimiento fue el principal motivo de que se les concediera el Premio Nobel en 1947.

En su laboratorio formaron a multitud de bioquímicos, que acudían a ellos para completar su especialización; entre ellos tuvieron como colaboradores a Severo Ochoa y más adelante a Alberto Sols, con quienes establecieron una entrañable amistad.

Gerty Theresa Radnitz, la esposa de Carl Cori, falleció en 1947, a los 61 años de edad. Él fue uno de los Premios Nobel que acudieron al Congreso de la FEBS organizado por A. Sols, en Madrid, el año 1969, como se comentará más adelante.

## **Niveles celular y molecular**

A medida que se ha dispuesto de técnicas perfeccionadas, la mayoría de ellas *in vitro*: métodos de estudio en órganos aislados, cultivos de tejidos, de células y aún de estructuras subcelulares; métodos de unión de ligandos, citología de flujo, estudio de canales iónicos, microscopía electrónica y confocal; espectroscopía de masas, resonancia y de difracción de rayos X y otras muchas más, de carácter puramente bioquímico

y físico, los estudios de fisiología y de farmacología han alcanzado la profundidad de los niveles celular y molecular. Desde ese momento la proliferación de estudios ha sido masiva por lo que sería imposible, en una obra como la presente, la enumeración de los miles de autores y sus conquistas. Sólo cabe citar algunos más destacados por sus descubrimientos, como han sido quienes han participado en el hallazgo posiblemente más importante del siglo XX: la estructura del ADN y el ARN, así como sus consecuencias.

Estos notables descubrimientos tuvieron, sin duda, sus antecedentes. Así es que M. J. Schleideny y T. Schwann, en la lejana fecha de 1838, intuyeron la teoría que afirmaba y proponía que las células nucleadas son la unidad estructural y funcional de las plantas y los animales. Poco más adelante, en 1855, el gran biólogo R. Virchow proclama que «Todas las células vivas proceden de otras células preexistentes», de tal forma se acuña el concepto de división celular, y por otra parte, de que todos los seres vivos parten de un origen único.

Friedrich Miescher (1844-1895), en 1871, da un paso de gigante al aislar en células de pus y de esperma procedentes de salmones, una sustancia ácida rica en fósforo que denomina «nucleína», a la que más tarde llega a identificar como ácido desoxiribonucleico (DNA), caracterizando así la química del núcleo celular. Fueron varios los investigadores que continuaron estos estudios, entre ellos R. Altman, que en 1889 llegó a purificar un DNA libre de proteínas al que llamó ácido nucleico, mientras A. Kossel define que el DNA está constituido por cuatro bases nitrogenadas, un azúcar y ácido fosfórico; en la primera década del siglo XX se describen ya dos tipos de ácidos nucleico: DNA y RNA. En la segunda década se demuestra la localización en el interior del núcleo del DNA, gracias al colorante selectivo desarrollado por R. Feulgen.

Y en ese tiempo aparece una figura singular: el norteamericano Linus Carl Pauling (1901-1994), un químico cuántico que sin ser específicamente biólogo ha influido notablemente en la comprensión



*Linus Carl Pauling.*

de la intimidad de la estructura de los seres vivos; de hecho, se le considera el fundador de la biología molecular.

Pauling fue un científico de una enorme capacidad para tocar en profundidad los temas más dispares, por lo que sus trabajos aportaron resultados fundamentales; a los 30 años publicó su libro *The Nature of the Chemical Bond*, que como su nombre indica estableció conceptos sobre la estructura del átomo y sus capacidades de unión entre ellos.

Investigó sobre la estructura de los cristales (él se denominaba a sí mismo como «cristalero») y la aplicación de los espectros de difracción de los rayos X. Estableció las reglas básicas para determinar la estructura molecular de las sustancias cristalizadas. Asimismo, creó un aparato para lograr la difracción electrónica, que sirve para averiguar la estructura molecular de las sustancias. Generó el concepto de electronegatividad con la que se puede medir la fuerza con la que los átomos de una molécula se atraen entre sí. Estudió los productos isotópicos y sus aplicaciones. Explicó la naturaleza de los enlaces iónicos y la estructura de los compuestos orgánicos. Lo que dio paso a que se interesara por las sustancias biológicas, como la hemoglobina; así es que con su colega austríaco Max Ferdinand Perutz (1914-2002), más tarde Premio Nobel en 1962, obtuvieron los cristales de hemoglobina de caballo y la humana e interpretaron su estructura por los espectros de difracción de rayos X.; continuando en este tema Pauling descubrió que depende de la estructura de la hemoglobina la capacidad de captar el oxígeno en los pulmones y luego la de poderlo ceder a los tejidos.

Al internarse en la investigación de las moléculas biológicas demostró, por ejemplo, que las enzimas son elementos estabilizadores en las reacciones bioquímicas. Presentó la primera prueba de que la simple modificación en una proteína puede ser el origen de una enfermedad, lo cual era transmisible por herencia, con lo que se acercó a la genética molecular. Estableció que los anticuerpos se enlazan a los antígenos por ser sus estructuras combinables. Pero lo que resultó de mayor trascendencia en biología fue que al estudiar la estructura de las proteínas, se dio cuenta de que los aminoácidos están situados en forma de hélice, que denominó  $\alpha$  y llegó a sugerir que los ácidos nucleicos están contruidos formando una estructura helicoidal. Este hecho dio paso al hallazgo más trascendental del siglo XX, en biología, del que hablaremos a continuación.

Pero hablando todavía de Pauling es obligado comentar que he sido una de las escasas personas que ha recibido dos veces el Premio Nobel. La primera vez, en el año 1954 obtuvo el de Química, por los extraordinarios adelantos que quedan sucintamente expuestos. Y la segunda tiene una cierta historia: el físico Robert Oppenheimer (1904-1967) la invitó a participar en el Proyecto Manhattan cuyos objetivos eran bélicos, Pauling no aceptó pues era un pacifista convencido; más aún, organizó una campaña crítica y de rechazo a cualquier tipo de arma y más aun si era de destrucción masiva; esta actitud fue premiada esta vez con el Premio Nobel de la Paz en 1962.

Volviendo al tema de los ácidos nucleicos, el descubrimiento de la estructura en forma de doble hélice del DNA fue publicado en un célebre artículo que apareció en la revista Nature en 1953 y que ha constituido un verdadero hito en la biología, el cual iba firmado por dos extraordinarios científicos, llamados James Watson y Francis Harry Crick, que fueron galardonados con el premio Nobel nueve años más tarde, del que participó también Maurice Wilkins; si bien el mundo científico ha echado en falta un cuarto nombre, el de Rosalind Franklin, que en realidad había fallecido cuatro años antes de la concesión de tal galardón. La base de este extraordinario descubrimiento bioquímico es en gran parte la investigación de unos físicos, que sientan los fundamentos de lo más íntimo de la biología.

Rosalind Franklin (1920-1958), británica nacida en Londres se doctoró en la especialidad de Química Física por la Universidad de Cambridge, trasladándose por tres años a París para estudiar en profundidad los espectros de difracción de rayos X. A su regreso a su país se instaló en el King's College de Londres, donde adquirió una extraordinaria habilidad en la obtención de los espectros de difracción de rayos X, mejorando las imágenes e interpretándolas muy certeramente y consiguiendo describir muy variadas estructuras como la del grafito y la del virus del mosaico del tabaco.



*Rosalind Franklin.*

Durante esta época tuvo una relación áspera y compleja con Wilkins, quién realizó una verdadera indiscreción al mostrar sin permiso de la autora los espectros de difracción a Watson y Crick lo que fue verdaderamente la base que inspiró a éstos para presentar el trabajo fundamental publicado en 1953. Por lo tanto la comunidad científica considera una grave injusticia el que Rosalind no compartiera el Premio Nobel, lo que fue agravado (hay indicios), precisamente por el hecho de ser mujer y por algo más deplorable: ciertas palabras despectivas pronunciadas en relación a ella por Watson, hombre rudo en el trato y agresivo hacia sus colegas. Ni siquiera se tuvo en cuenta las difíciles condiciones de trabajo que siempre sufrió la autora, precisamente por su condición femenina.

Rosalind murió muy joven y se deduce que por haber sido excesivamente irradiada en su trabajo; por eso tiene dos características que la engrandecen, además de sus trabajos científicos: por un lado, fue una mártir de la ciencia al ser víctima de las radiaciones y, por otro, ha sido emblemática como ejemplo de la presencia de la mujer en la ciencia.

James D. Watson (n. en 1928) es el único biólogo y estadounidense de los cuatro autores; nació en Chicago y estudió en la Universidad de Indiana donde se doctoró en Zoología; muy joven se trasladó al Laboratorio Cavendish en Cambridge para trabajar con Crick desde 1951 al 1953, siendo por lo tanto, coautor del célebre artículo aparecido en *Nature*, cuando sólo contaba con 24 años de edad. Regresó a su país para incorporarse a la Universidad de Harvard. Personaje polémico e indelicado, de juicios despectivos hacia otros autores, como queda dicho; sin embargo es un científico brillante y entusiasta, genial divulgador de la ciencia y notable escritor, a él se deben libros apasionantes: el autobiográfico *La doble hélice* (1968), *El secreto de la vida*, *Pasión por el ADN*. *Genes*, *Genoma y sociedad*, entre otros. Posteriormente, ha sido el primer director del Proyecto Genoma.

Francis Harry Crick (1916-2004) nació en Northampton (Reino Unido), se licenció en Física en el University College de Londres; durante la guerra su laboratorio quedó destruido y al acabar la misma comenzó a interesarse en la biología iniciando sus trabajos en el Laboratorio Cavendish de Cambridge donde se dedicó a estudiar mediante cristalografía de rayos X la estructura de las proteínas. Su gran éxito fue elaborar un patrón teórico de difracción de rayos X que podía representar una estructura helicoidal. Entonces ya era conocido que los ácidos nucleicos estaban

formados por cuatro nucleótidos, por estudios del DNA de diversas especies animales; Watson describió la interacción de las bases nitrogenadas entre sí, lo que completaba la interpretación de la estructura helicoidal del DNA propuesta por Crick; ambas aportaciones fueron la base de la célebre publicación de 1953, ya comentada, que describía la molécula del DNA enrolladas helicoidalmente en direcciones opuestas, una frente a la otra y con las bases nitrogenadas unidas por puentes de hidrógeno en el interior de la hélice.

Esta aportación, aparte de su importancia en sí, sugirió además a los autores la posibilidad de un mecanismo para la replicación del material genético de las células e incluso intuyeron la posibilidad de codificar la información genética, mediante la secuencia de las bases que a su vez codificaría la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

Después de esta etapa Crick se interesó en la embriología y la neurología para lo que estudió en profundidad la estructura del cerebro buscando la conexión de la conciencia con la inteligencia; usó con frecuencia como modelo experimental el sistema visual de los primates. Llegó a ser uno de los más importantes pensadores científicos en el campo de la biología.

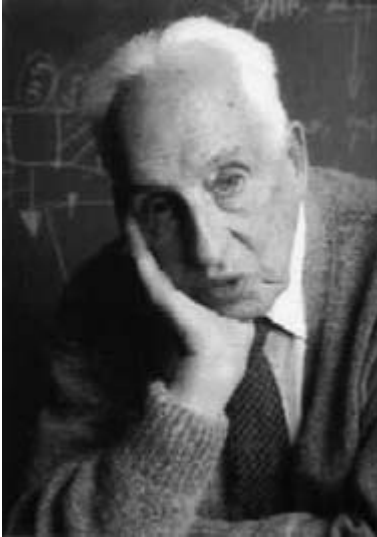
Maurice Wilkins (1916-2004), inglés, estudió física en el John's College de Cambridge y realizó su tesis sobre la fosforescencia y la estabilidad de los electrones atrapados por el fósforo. Tras la guerra se instala en el King's College de Londres, donde se dedica al diseño de cámaras para el estudio de la difracción de los rayos X.

Como queda dicho, fue quien cometió la indiscreción de mostrar, sin autorización, los resultados de R. Franklin a Watson y Crick, dándoles las bases para la interpretación de sus propios resultados. Wilkins con su equipo de colaboradores se dedicó durante siete años a verificar experimentalmente el modelo de DNA descrito por los citados autores.

Después de la estructura del DNA, otro paso de singular importancia fue el conocer el mecanismo de la síntesis del RNA, que se debió al descubrimiento de la enzima polinucleótido-fosforilasa, que le valió al español Severo Ochoa recibir el Premio Nobel de Medicina de 1959, compartido con su discípulo Arthur Kornberg.

Severo Ochoa (1905-1993) nació en Luarca (Asturias) pero estudió el bachillerato en Málaga y la carrera de medicina en la Universidad Central de Madrid; todavía como estudiante comenzó su labor inves-





*Severo Ochoa.*

tigadora en el laboratorio de Fisiología de la Residencia de Estudiantes bajo la dirección del profesor Juan Negrín; sus estudios estuvieron centrados en el metabolismo energético con especial atención a la moléculas fosforiladas. Después de recibir el título de médico salió al extranjero y trabajó en Berlín, Londres y Oxford retornando a España donde trabajó en el Instituto creado por el Prof. Carlos Jiménez Díaz, en Madrid, en el cual empieza a especializarse en enzimología. Dado el clima sociopolítico inestable, en España, de aquella época vuelve a Europa (Alemania, Reino Unido) y en 1940 pasó definitivamente a los Estados Unidos afincándose en la Universidad de

Nueva York y nacionalizándose estadounidense. Continúa sus trabajos sobre enzimas y fosforilación oxidativa, lo que le llevó al descubrimiento que le hizo famoso, como queda comentado.

Los estudios del Prof. Ochoa prosiguieron desentrañando los mecanismos de replicación de los virus que tienen el RNA como material genético y, además, la investigación de los mecanismos de síntesis de proteínas y el desciframiento del código genético. Estudios bioquímicos que, por supuesto, no desarrollaba con animales vivos, pero sí con material biológico procedente de ellos, por ejemplo: para el descubrimiento de la dehidrogenasa málica partió de células de corazón de cerdo; en el aislamiento y propiedades de un enzima catalítico partió de hígado de paloma.

En el año 1971 se crea en Madrid el Centro de Biología Moléculas que dirigió el Prof. Ochoa y que en su honor lleva su nombre, actividad que simultanea con sus investigaciones en Norteamérica. Vuelve ya jubilado definitivamente a España, afincándose en su pueblo natal, donde murió en 1993.



## Astronáutica

También los animales de experimentación han sido utilizados en astronáutica para conocer el comportamiento de los seres vivos en el espacio exterior. Así es que en 1948 un macaco rhesus —al que pusieron el nombre de Albert— fue lanzado por la NASA en una cápsula que estaba programada para no alcanzar la órbita terrestre, regresó a tierra con toda normalidad.

Más adelante en 1957 se sorprendió el mundo con la noticia de que el segundo satélite artificial soviético, el Sputnik 2, lanzado el 3 de noviembre iba habitado por una perra de nombre Laika, de aproximadamente 3 años de edad y 6 kg. de peso. El programa, se decía, que consistiría en que el satélite debía permanecer en órbita varios días y ser recuperado mediante el desprendimiento de un módulo de la cápsula, en el que debería ir la perra, y posterior descenso en paracaídas.

La información que se dio fue que al inicio, al alcanzar la máxima aceleración, la frecuencia cardiaca del animal ascendió de 103 a 140 latidos/min y que más adelante el animal se tranquilizó. Sin embargo años más tarde fue revelado que eran falsos los datos que se habían hecho públicos, pues en realidad la perra no había resistido viva más que 5-7 h debido seguramente a un fallo en el control de la temperatura, que alcanzó los 40° C y al estrés que estaba sufriendo. Aunque no cumplió el programa previsto hay que reconocer que Laika abrió el camino a los vuelos espaciales con tripulación humana.

Al fraude en la información hay que sumar otro fraude pero éste de índole jocoso: en la ciudad de Santiago de Chile se produjo una broma consistente en que durante uno de los días en que se desarrollaba el proyecto, descendió sobre la ciudad un perro en un paracaídas: ante la expectación despertada en la ciudadanía se comprobó que era una burla, pues se trataba de un perro macho, por lo que no podía ser la perrita Laika.

A partir de entonces varias son las especies animales que se han incluido en diversos vuelos espaciales y que van desde la *Drosophila* hasta ratones pasando por serpientes, peces, escarabajos y, sobretodo ratas algunas de las cuales han sido madres en el espacio para observar el comportamiento de las crías, que fue normal, aunque con ciertas desorientaciones tanto de las madres como de los neonatos.

Efectivamente, la Agencia Espacial Norteamericana (NASA) instauró un amplio programa para el estudio de los efectos sobre seres vivos de las radiaciones cósmicas y de la ingravidez, tanto en animales sanos como en condiciones patológicas; tal programa fue liderado por el Director de la *Experimental Pathology Branch*, de la NASA, el español Dr. Jaime Miquel quien publicó los resultados obtenidos en varios trabajos: *An overview of Gravitational Physiology, Similarities between normal aging and the «microgravity hypokinesia síndrome»* y otros varios, que fueron presentados en los simposios internacionales *Areospace Research in Biology and Medicine* y *Space Gerontology* en los que se dio cuenta de las observaciones relativas a: reproducción, desarrollo, alteraciones conductuales y envejecimiento.

Las conclusiones obtenidas se pueden resumir en: las radiaciones ionizantes tuvieron poca incidencia en los animales, sin duda por la corta exposición a ellas; muchos datos de comportamiento y constantes vitales se mantuvieron normales, pero se manifestaron algunos síntomas patológicos como la desorientación y la locomoción irregular; en condiciones de ingravidez se dieron algunas alteraciones conductuales, bajo rendimiento reproductor, atrofia muscular, osteoporosis, fallos en el control del vuelo (en las moscas) y, lo más relevante, un envejecimiento prematuro en insectos —expuestos durante 20 días— debido probablemente al estrés oxidativo sufrido. En cambio, no se vieron alterados: la mitosis, el crecimiento celular, la diferenciación, ni la supervivencia de cultivos celulares *in vitro*, ni el desarrollo embrionario.

En la Tabla aparecen las primeras exposiciones de animales adultos en biosatélites artificiales de la NASA:

<i>Año</i>	<i>Duración de vuelo (en días)</i>	<i>Especie animal</i>
1969	8	Macacos
1970	6	Ranas
1973	59	Arañas
1975	7	Peces
1982	5	Abejas
1982	5	Moscas
1983	6	Hormigas
1985	7	Planarias

Posteriormente, el envío de animales al espacio fue compartido por la NASA en colaboración con los científicos soviéticos.

## Endorfinas y encefalinas

Todo descubrimiento científico es, en sí, emocionante, pero si va precedido por una cierta historia inusual, se convierte en una leyenda. Así ha sido el descubrimiento de los opioides endógenos.

La idea de que pudieran existir sustancias de ese tipo comienza en una deducción obvia: si la morfina produce plurales efectos con síntomas que provienen del sistema nervioso central, ello lleva a deducir que en el cerebro debían existir estructuras que reconocían a las moléculas de morfina, activándose para producir los efectos de ésta.

Efectivamente, en 1972 Cadence Pert (n. 1946) y Salomón Zinder encontraron en tejidos de distintas zonas cerebrales receptores que se unían a la morfina. Ello movió a que una serie de investigadores buscaran con profusión en la masa cerebral la presencia de alguna molécula de estructura similar a la de la morfina. Todo ese trabajo fue baldío: no se encontró molécula alguna de esas características.

Sin embargo, algunos años más tarde, un investigador ya jubilado, pero que seguía trabajando en el laboratorio, por afición, encontró en un material proveniente del cerebro de cerdos, unas sustancias de estructura muy distinta a la morfina, pues se trataba de péptidos, que se unían a los receptores opiáceos a las que les puso el nombre de encefalinas y endorfinas, presentes en muy baja concentración, por lo tanto difíciles de valorar.

El Profesor en cuestión era Hans Walter Kosterlitz (1903-1996), biólogo británico, graduado en medicina en Berlín y afincado como profesor en la Universidad de Aberdeen (Escocia). La dificultad en la valoración de dichas sustancias la resolvió mediante un sencillísimo método



*Hans Walter Kosterlitz.*

que, curiosamente, ideó durante el sueño (¡otro ejemplo!): sabido es que la morfina produce el síndrome denominado «íleo-paralítico», debido a que actúa sobre receptores intestinales, que inhiben la estimulación colinérgica productora de los movimientos peristálticos; de ahí dedujo, el investigador, que situando en un «baño de órganos» un asa de intestino de cobayo (íleo) estimulado eléctricamente (para producir contracciones de igual amplitud), al añadir al baño homogenados de cerebro de ratón se puede recoger en el registro el efecto inhibitorio sobre dichas contracciones debido a la presencia de las endorfinas contenidas en los homogenados de las distintas zonas cerebrales.

Así es, que Hans Kosterlitz pasó a la historia de la fisiología como descubridor de los *opioides* endógenos que poseen importantes y muy variadas funciones como: acción anti-estrés, inducción de sensaciones placenteras y de bienestar,... sin duda por facilitar la liberación de dopamina en las vías cerebrales.

### **Antihistamínicos y curarizantes**

En la primera mitad del siglo XX se desarrolló la síntesis química de sustancias dirigida a obtener medicamentos, como se había iniciado a finales de la anterior centuria, siguiendo la idea de encontrar moléculas poseedoras de ciertos grupos químicos responsables de determinadas acciones farmacológicas (farmacóforos). Un ejemplo de alcanzar nuevos fármacos siguiendo tal estrategia motivó la concesión del Premio Nobel de Medicina del año 1957.

Se trata de Daniel Bovet (1907-1992), un suizo nacido en Nêuchatel y doctorado en Ciencias Naturales en la Universidad de Ginebra, que fue a París a trabajar con Ernesto Foreman en el Instituto Pasteur, en el Laboratorio de Química Terapéutica, donde mostró sus grandes dotes investigadores, llegando a ser el Director de dicho Departamento.

Allí conoció a la investigadora Filomena Matti con la que contrajo matrimonio y fue su más íntima colaboradora a lo largo de toda su vida. A ellos se sumó su cuñado Francesco Matti. El grupo se trasladó al *Istituto Superiore di Sanità* de Roma, donde desarrollaron su prolongada actividad científica. Bobet se nacionalizó italiano.

Era la época en que se trabajaba fundamentalmente *in vivo* con los más variados animales de experimentación; por ejemplo, Bobet que durante un tiempo dedicó sus investigaciones al estudio del sistema colinérgico y, por tanto, de la enzima colinesterasa, utilizó como modelo experimental la anguila eléctrica, ya que sus células son muy ricas en tal enzima.

Los trabajos de Bovet se extendieron por muchos campos químico-farmacéuticos: ésteres cíclicos y aromáticos de acción hipotensora; encontrar que la sulfanilamida era dos veces más activa que el prontosil descubierto por Dogmak; derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno, de actividades vasoconstrictoras, simpaticolíticas y oxitócicas; incluso, fue pionero en la psico-farmacología experimental, situando animales en condiciones de resolver laberintos.

Sus más grandes éxitos fueron: por una parte, el descubrimiento de sustancias que rebajan los espasmos —tanto *in vitro* como *in vivo*— inducidos por histamina, llegando a encontrar, juntamente con Halpern, los primeros antihistamínicos, de acción múltiple, que se administran en terapia antialérgica.

Por otra parte, al operar animales de experimentación, comprobó que derivados del curare (veneno paralizante usado por los indios sudamericanos), empleado a dosis convenientes, producen una relajación muscular que facilita enormemente la práctica de la cirugía: los curarizantes, que se emplean con profusión en las intervenciones quirúrgicas. Todo esto le valió el alcanzar el Premio Nobel del año 1957.

## Segundos mensajeros

Así como en el siglo XIX el impulso de la experimentación animal lo llevaron a cabo, principalmente, los científicos europeos, en el siguiente siglo marca la pauta de la investigación la ingente pléyade de autores norteamericanos, por el enorme despliegue de universidades y la calidad de las mismas (por tanto la preparación de los científicos), así como la sobre abundancia de riqueza y medios materiales que se da en dicho país. No es de extrañar, por consiguiente, que un porcentaje muy notorio de los galardonados con los Premios Nobel sean norteamericanos.

Entre ellos figura Earl Sutherland (1915-1974), nacido en el estado de Kansas, licenciado primero en Ciencias y luego en Medicina por la *Washinton University* de San Luis (Misouri); después de otras vicisitudes, ocupó la Cátedra de Fisiología en la *Vanderbilt University* (Tennessee).

Sutherland, se dedicó por entero, durante más de veinte años al estudio de las hormonas y más específicamente a resolver el problema de cómo podían actuar en territorios muy alejados de sus lugares de formación, como son las glándulas de secreción interna. Precisamente se había dado el nombre de «hormonas» a esas sustancias, denominación que proviene de la raíz griega *ορμωο*, verbo que significa «actuar a distancia», esto es, se les consideraba con la función de «mensajeros».

Pues bien, fruto de los extensos estudios del autor y su equipo, con originales metodologías como medir la mayor dispersión de los melanocitos en la piel de la rana al ser tratada con la hormona expansomelanófora, descubrieron que muchas de las hormonas ensayadas —tanto con métodos *in vivo* como *in vitro*— actuaban, en realidad, estimulando la enzima que denominaron adenilciclasa, mediante la cual el adeniltrifosfato (ATP) se convierte en un compuesto cíclico: el AMP cíclico, que pone en marcha la cadena bioquímica que da lugar al efecto propio de la célula. Por tal motivo, llamaron al AMPc el «segundo mensajero», explicando en gran parte el enigma de cómo los primeros mensajeros (las hormonas) pueden actuar a distancia en un sinfín de diferentes tejidos.

Ese importantísimo descubrimiento, que ha permitido diseñar nuevos medicamentos que actúan en diversos puntos de las cadenas de reacciones celulares, para modificar sus acciones, le valió a Sutherland la concesión del Premio Nobel en 1971.

Su alumno, el Dr. Alfred Goodman Gilman (n.1941) nació en Connecticut (USA); hijo del célebre profesor Alfred Gilman coautor del libro en cuyas páginas se han formado la inmensa mayoría de los farmacólogos del mundo, ya que con el profesor Goodman escribió la obra *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (de ahí que pusiera a su hijo: Goodman de segundo nombre) que sea ha convertido en texto fundamental en la cultura médica; pues bien, el estudiante A. G. Gilman se graduó en medicina en la Universidad de Yale y doctoró en la de Cleveland, luego de lo cual pasó a ser profesor en la Universidad de Texas.

Sus estudios *in vitro* sobre células del sistema nervioso de ratones y en eritrocitos de pavo le llevaron a demostrar que el segundo mensajero GMP interactuaba con un tipo de sustancias que recibieron el nombre de Proteínas G las cuales resultan ser intermediarias entre la activación de los receptores transmembranales y las acciones propias de las células; estos trabajos completados con las consiguientes observaciones *in vivo* han constituido el cuerpo de doctrina que le llevó a conseguir el premio Nobel en el año 1994 juntamente con Martin Rodbell (1925-1998) iniciador de los estudios sobre el mecanismo de actuación del GTP.

## Las prostaglandinas

En 1982 se concedió el Premio Nobel a tres investigadores, dos suecos: Sune K. D. Bergstroen (n. 1816) y Bergt I. Samuelsson (n. 1934), juntamente con el inglés John R. Vane (n. 1927), quien se había graduado como Químico en la Universidad de Birmingham, posteriormente formado en farmacología en Oxford y doctorado en Ciencias. Después fue profesor de varias universidades como la de Yale (USA) y luego la de Londres.

Entró a trabajar en la Fundación de los Laboratorios farmacéuticos Wellcome, donde realizó sus más importantes descubrimientos juntamente con su principal colaborador el Dr. Salvador Moncada, un joven hondureño formado en medicina en El Salvador.

Retomaron los oscuros trabajos de Goldblatt y von Euler, los cuales habían observado que el líquido seminal humano presentaba un comportamiento distinto en diversos tramos del útero de las mujeres, según habían sido éstas fértiles o estériles y le habían dado el vago nombre de «prostaglandinas» al factor que se comportaba de tal manera. El nombre es incorrecto, pues esas sustancias se producen en casi todo el organismo, incluso en la vesícula seminal, pero no específicamente en la próstata.

Existen varios tipos de prostaglandinas ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ...), derivados del ácido araquidónico, que los autores que recibieron el preciado galardón ya comentado, fueron descubriendo en distintos tejidos, los caracterizaron químicamente y descubrieron sus funciones y propiedades, las cuales son muy diversas al tratarse de sustancias ubicuas en todos los órganos y por constituir un grupo químico muy complejo; además, del ácido araquidó-



nico derivan otras dos distintas líneas de compuestos emparentados: los tromboxanos y los leucotrienos.

El grupo de Vane descubrió la relación de las prostaglandinas con la inflamación, por lo que las sustancias que inhiben la formación de las PGs poseen propiedades anti-inflamatorias y otras cualidades como la de ser analgésicos, antipiréticos y más tarde se comprobó que son además anti-agregantes plaquetarios. Una de las aportaciones principales de ese grupo fueron los trabajos de Moncada, quien descubrió en el epitelio vascular la prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) potente antiagregante que compite con el tromboxano  $\text{A}_2$  (sintetizado en las plaquetas), mantienen entre ambos componentes un equilibrio que evita la formación de trombos en el sistema circulatorio, en condiciones normales.

Precisamente Moncada tuvo que ingeniar técnicas originales y novedosas como la formación de agregados de plaquetas, de la sangre de conejos, sobre una superficie extracorpórea, con lo que podía determinar la velocidad de agregación, así como otras diversas técnicas donde estudiaba el equilibrio  $\text{PGI}_2/\text{TA}_2$ .

Por cierto, este eficaz y creativo colaborador de Vane, más adelante descubrió la formación y propiedades del gas NO, de efecto vasodilatador y otras muchas actividades; sin embargo, cuando años más tarde se concedió el Premio Nobel a otros descubridores del óxido nítrico, no figuró Salvador Moncada, ausencia que fue muy comentada en los medios farmacológicos pues, en justicia, debería haber sido incluido entre los premiados con el preciado galardón.

## La bradiquinina

En la ciudad de São Paulo (Brasil) existe una institución dedicada al estudio y obtención de los venenos de las serpientes tan abundantes en ese inmenso país y causantes de numerosas víctimas; su nombre es el Instituto Butantán, que posee una colección —única en el mundo— de diversas clases de ofidios, de los que hay que extraer diariamente el veneno.

En tal centro de investigación trabajaban, en equipo, los profesores W. Teixeira, G. Rosenfeld y M. Rocha e Silva; entre los tres descubrieron que en los animales de experimentación a los que se inyectaba el veneno

de la serpiente *Botherops jararaca*, aparecía en su plasma sanguíneo un factor de efecto fuertemente hipotensor, al que llamaron Bradiquinina.

Mauricio Rocha e Silva (1910-1988) estudió en la Universidad de Río de Janeiro, su ciudad natal; al obtener la graduación se trasladó a São Paulo y comenzó a hacer sus primeras investigaciones en el Instituto de Biología; pronto consiguió una beca para ampliar su formación en el University College of London, donde permaneció dos años. A su vuelta al Instituto Biológico retorna a la línea de investigación del papel de la histamina en los efectos de los venenos de serpientes. Quince años más tarde fue invitado a ocupar la dirección del Departamento de Farmacología de la Universidad de Riverão Preto, donde continuó hasta su jubilación.

Una vez identificada la bradiquinina descubrió que ésta se forma por el efecto proteolítico del veneno de dichos animales, de lo que resulta una sustancia hipotensora, como ya se ha dicho; pues bien, de tal descubrimiento se ha deducido que existe un factor capaz de potenciar el efecto vasodilatador de la bradiquinina tanto *in vivo* como *in vitro*, que fue descrita por Sergio H. Ferreira (n. 1934), colaborador de Rocha e Silva. De tal idea partió el desarrollo de otras sustancias que inhiben la formación del enzima convertidor de la angiotensina (ACE), medicamentos de gran éxito como anti-hipertensivos.

La trayectoria del citado Sergio Ferreira, inicialmente colaborador de Rocha e Silva, es digna de ser comentada, pues cuando deja a su Brasil natal llega a Londres para incorporarse al equipo que dirige el profesor J. Vane en el centro de investigación de una prestigiosa industria farmacéutica, donde participa en la investigación de: la síntesis de prostaglandinas; de los inhibidores de las mismas como anti-inflamatorios no esteroideos; de las sustancias emparentadas con las prostaglandinas; de las citoquinas y otras sustancias presentes en el proceso de la inflamación y los fármacos aplicables como terapéutica de la misma; por ejemplo, para reconocer a las sustancias inductoras y a las inhibidoras del proceso de la inflamación, aplicó con gran rendimiento el modelo experimental de presionar el miembro posterior de la rata, tanto normal como inflamada experimentalmente, lo que permite valorar el efecto analgésico, que suele acompañar también al anti-inflamatorio.

Asimismo ha participado, en el mismo equipo, en el descubrimiento y desarrollo del óxido nítrico, como un novedoso —e inesperado— agente vasodilatador.

Otros colaboradores de Rocha e Silva en el descubrimiento de la bradikina, ya antes citados, fueron Wilson Teixeira Heraldo (1917-1998) y Gastão Rosenfeld (1912-1990). El primero, de origen del Estado brasileño de Minas Gerais, demostró que la kalikreína que se encuentra en la orina de los mamíferos no se forma en el páncreas (como se creía entonces) sino que es liberada en el propio riñón. El segundo de los citados autores, brasileño aunque nacido en Budapest, además de los trabajos ya aludidos descubrió un anticoagulante extraído de una especie brasileña de sanguijuelas, al que denominó hementarina.

### **Penicilina: antibióticos**

Sin duda uno de los verdaderos hitos terapéuticos del siglo XX ha sido el descubrimiento de un gran bacteriólogo, que ya había descrito por primera vez una enzima presente en fluidos biológicos (saliva, lágrimas... y en la clara de los huevos de aves) capaz de impedir el crecimiento de las bacterias, al que puso el nombre de lisozima; como es bien conocido, a los pocos años descubrió también la penicilina, que inicia, nada menos, que la era de los antibióticos que han revolucionado el tratamiento de las infecciones.

Sin embargo Fleming, no es un buen modelo de experimentador con animales de laboratorio; sí, los empleó, obviamente, en los estudios iniciales de la penicilina y el resultado fue pasmoso: por un lado el producto poseía una muy potente actividad sobre las bacterias gram positivas y, por otro, inyectado a altas dosis a ratones, no mostraban éstos, síntomas de toxicidad.



*Alexander Fleming.*

Fleming se dio cuenta de que había encontrado lo que venía buscando durante toda su vida: un medicamento de gran eficacia y exento de toxicidad, pero no supo hacer dos cosas imprescindibles en esa situación: patentar el producto describiendo sus cualidades e iniciar un desarrollo pre-clínico completo, para lo que hubiera sido necesario una batería de

pruebas biológicas *in vivo*. Ni siquiera acudió a un grupo químico para obtener la sustancia pura.

Alexander Fleming (1881-1955) era un escocés que vivía en Londres desde su niñez; en edad tardía —a los veinte años— comenzó a estudiar medicina, sin embargo, entró a trabajar con un notable bacteriólogo Sir Almroth Wright quien empezó siendo su maestro para luego pasar a ser el compañero de trabajo durante 40 años.

Todo el mundo conoce la anécdota de que había quedado una placa sembrada con una bacteria (*Staphylococcus aureus*) al aire libre, al día siguiente, Fleming observó que la placa se había infectado con un moho y que alrededor de sus minúsculas colonias no había crecido el cultivo de bacterias; enseguida se percató de que estaba en presencia de un organismo (el *Penicillium notatum*) que poseía una sustancia tóxica para las bacterias a la que le dio el nombre de «penicilina» (1928). Por tanto, el descubrimiento de la penicilina es un clásico caso de la hoy denominada *serendipity* (casualidad) que tanto ha abundado en la ciencia, por lo cual los investigadores deben estar siempre muy atentos a darse cuenta de cuándo algún suceso les está revelando una novedad inesperada.

Fleming notificó el sorprendente hecho a la correspondiente Sociedad de Microbiología y al poco tiempo lo publicó en la revista *British Journal of Experimental Pathology*, donde aparece por primera vez el extracto del moho ya con el nombre de penicilina.

Pero la noticia del importante descubrimiento no tuvo ninguna resonancia: nadie le prestó atención; ni el mismo Fleming, que al fracasar en los intentos de purificación del extracto realizado únicamente ¡en un departamento médico, en vez de químico! se olvidó del asunto, cuyo abandono duró más de una década.

Sólo salió de su arrinconamiento al producirse la terrible mortandad de personas que conllevó la Segunda Guerra Mundial (1939-1945), no solo en los frentes de combate si no en el propio Londres martirizado por los bombardeos —de la aviación y de los artefactos voladores conocidos como V-2—, pues bien, en semejante ambiente, un químico de la Universidad de Oxford leyó el antiguo artículo publicado años atrás por Fleming y se puso a intentar —hasta lograrlo— aislar y purificar el extracto del hongo; el nombre del químico era E. B. Chain.

Chain buscó la colaboración de un buen bacteriólogo y farmacólogo de la misma universidad, de nombre H. W. Florey, quien cultivó diversos hongos y valoró su actividad antibacteriana hasta seleccionar el mismo *penicilio* que había descrito Fleming. Por fin, en 1940 Chain consiguió el producto puro, del que efectivamente se comprobó en animales su aparente nula toxicidad (en realidad, en el 3% de los pacientes produce una sensibilización que da lugar a una alergia letal; y en otros casos presenta, en clínica, algunos otros efectos secundarios) y después de breves pruebas de la eficacia en heridas infectadas, con resultados muy exitosos, pasó a ser publicada para conocimiento general de la población la noticia del prodigioso medicamento.

A la curiosa historia de la penicilina y de su modesto descubridor, le faltaba todavía un acto más; cuando Fleming leyó la noticia de que se estaba aplicando su producto con sorprendente éxito, quedó anonadado. De inmediato se cubrió con su sombrero hongo (¡hongo!), cogió su paraguas (ambos típicos de aquella época, en Inglaterra) y tomó el tren a Oxford. Preguntó por el departamento donde trabajaban Florey y Chain y al penetrar en el laboratorio, topó con este último —personaje de complexión pícnica, muy activo y algo brusco en el trato—, quien le preguntó:

—¿Quién es usted?

—Alexander Fleming.

—¡Cómo! ¿Fleming? Yo creía que usted había muerto hace tiempo.

Ernest Boris Chain (1906-1979) había nacido en Berlín, donde se graduó en química, inició su carrera como bioquímico (rama naciente de la Ciencia) en el Instituto de Berlín; atraído por la fama de la Universidad de Oxford se trasladó a la misma y se incorporó a un equipo en el que conoció a Florey.

Howard Walter Florey (1898-1968) había nacido en Adelaida (Australia) en cuya universidad estudió medicina; partió para Inglaterra y se incorporó al laboratorio de bacteriología de Oxford, donde colaboró con Chain en el desarrollo de la penicilina.

Los tres autores recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 1945, recién acabada la II Guerra Mundial, en la que habían

salvado tántas vidas, como se siguieron evitando millones de muertos de ahí en adelante.

Recibieron honores por todas partes y así el tímido Fleming se vio convertido en el hombre más célebre del momento. Hasta se creó el *Wright-Fleming Institute of Microbiology*, en su honra, del que él fue su director hasta la jubilación.

La primera administración de la penicilina a una enferma tuvo lugar en el año 1942, en plena II Guerra Mundial y con las prisas de confirmar si realmente tenía el efecto que se había observado sobre bacterias *in vitro* y en animales de experimentación en los que además de protegerlos (se habían contaminado experimentalmente con varios tipos de microorganismos), se mostró en todo momento de muy escasa —casi nula— toxicidad. Así y todo no se realizó un estudio completo como se exige actualmete a los nuevos medicamentos, por las buenas propiedades que mostraba y por la urgencia del momento para evitar las infecciones de las heridas de tantos combatientes y civiles víctimas de los bombardeos. Pues bien, en esa primera administración tuvo un papel importante uno de los mejores fisiólogos norteamericanos, que casualmente estaba ingresado como paciente en el mismo hospital que la paciente que sirvió de primer testigo de la eficacia de la penicilina.

Efectivamente, el eminente neurólogo John Farquhar Fulton (1899-1960) fue el encargado de conseguir y de inyectar unas dosis del nuevo medicamento a la enferma Odgen Miller ingresada con una septicemia por estreptococos, que se hallaba en estado grave y altas temperaturas desde hacía varios días; la primera tanda de inyecciones (cada 4 horas) fue muy bien tolerada y normalizó totalmete su temperatura, como tiene detalladamente escrito en su diario clínico el doctor Fulton.

Este ha sido un ejemplo de que, por las circunstancias que se daban, se puede decir que se realizó una experimentación en un ser humano, pues no hay que olvidar que nuestra especie no es más que la de un animal más.

Aparte de esta importante anécdota, John Fulton fue un experimentador, desde su primer trabajo *Ascidias* (urocordados marinos) hasta centenares de estudios sobre trasmisión neuromuscular y otros en el terreno de la neurología, que fueron recogidos en su libro que ha quedado como un clásico de la especialidad.



*Salman Abraham Waksman.*

El segundo antibiótico de utilización clínica fue la estreptomina, que fue descubierta por Salman Abraham Waksman (1888-1973), ucraniano de nacimiento, quien después de realizar sus primeros estudios en Odesa emigró a los Estados Unidos para trabajar en las Universidades de New Jersey y California, en la que se doctoró. Estudiando los hongos en búsqueda de antibióticos, finalmente descubrió la estreptomina de gran actividad sobre las bacterias gram negativas, aislada del *Streptomyces griseus*, por lo que recibió el Premio Nobel en 1954.

Es de todos conocido el inmenso beneficio para la Humanidad que ha supuesto el grupo farmacológico de los antibióticos, pero también es de dominio público que poseen el gran defecto de inducir la resistencia de las bacteria, perdiendo por lo tanto su eficacia con el tiempo y, sobre todo, con la utilización incorrecta de los mismos.

El reto para los científicos era entonces el descubrir cuál era el mecanismo que produce las resistencias y el modo de evitarlas o comba-tirlas. En el año 1969 se premió con el Nobel a quienes aportaron unas experiencias demostrativas de que las resistencias bacterianas tienen lugar cuando se producen en ellas mutaciones genéticas.

Uno de tales investigadores fue Alfred Day Hershey (n. 1908) químico norteamericano doctorado en bacteriología en la Universidad de Michigan, quien realizó sus trabajos en el Instituto Carnegie de Wasihngton. Su colega que compartió el preciado premio ha sido el médico italiano Salvatore Edward Luria (1912-1991) que emigró a Estados Unidos para trabajar con Max Delbrück (también galardonado conjuntamente) en la Universidad de Tenesee.

## **Receptores / agonistas y antagonistas / medicamentos**

Desde que Langley había acuñado el concepto de «sustancia receptora» y los trabajos de muchos farmacólogos como el ya comentado H. Dale lo habían confirmado, la Industria Farmacéutica venía apostando por



descubrir nuevos receptores, conocer las sustancias endógenas que los activan, así como las exógenas que pueden impedir o bloquear sus acciones, esto es, los antagonistas o bloqueantes; todo ello con el fin de sintetizar las sustancias oportunas a fin de poder aplicarlas como medicamentos.

Un ejemplo muy claro es el del Premio Nobel J. W. Black y los trabajos de los miembros de los sucesivos equipos que dirigió, así como los éxitos que alcanzó, que fueron la base de la alta distinción de que fue objeto.

James Whyte Black (n. 1924), escocés que estudió medicina en la *University of St. Andrews*, en la que fue alumno interno del Departamento de Farmacología; cuando se graduó emigró a lejanas tierras y fue profesor en la Universidad de Malaya.

Al reintegrarse a Escocia simultaneó al trabajo universitario (Departamento de Fisiología Veterinaria en la Universidad de Glasgow) con la dirección de investigación en diversas industrias: primero en la ICI Pharmaceutical; luego en Smith, Kline and French. (SKF); finalmente en la Wellcome Foundation, ya en Londres, donde realizó sus notables aportaciones transcendentales en el campo del mecanismo de acción de los medicamentos. Son algunos ejemplos: el estudio de los receptores adrenérgicos, especialmente los de tipo  $\beta_2$ , llegando a sintetizar el propranolol, que tanto ha mejorado la terapéutica cardiovascular y ha constituido una cabeza de serie, de la que se consiguieron otros muchos  $\beta$ -bloqueantes; por otra parte, esclareció el enigma de por qué los anti-histamínicos ejercían su acción en todo el organismo excepto en el estómago, donde no bloquean el efecto secretogogo del jugo gástrico inducido por la histamina. La solución fue descubrir los receptores  $H_2$  existentes en el estómago, de estructura diferente a los anteriormente conocidos; como anti- $H_2$  sintetizó la cimetidina, que fue durante largo tiempo el antisecretor de elección, hasta ser sustituido por moléculas afines; una larga serie de otros receptores y de sustancias bloqueantes de los mismos, fueron descritos y sintetizados por los equipos que él dirigió.

Entre sus colaboradores destaca el químico londinense C. Robin Ganellin, especializado en síntesis durante su estancia en el MIT de Massachusetts (USA), quien fue el alma y ejecutor de los hallazgos citados y otros muchos, como por ejemplo: el descubrimiento de los receptores  $H_3$  abundantes en cerebro; la cadena de las proteínas-G acopladas a varios tipos de receptores; los inactivadores de la colecistoquinina; los canales de  $K^+$

y la función del fosfatidil inositol. Fueron sintetizados un sin número de productos de actividad agonista de los receptores descubiertos, o por el contrario, antagonistas de ellos, dando lugar a numerosas sustancias bioactivas; la habitual secuencia, en el estudio, era el comprobar la actividad *in vitro* y los productos seleccionados pasaban entonces a ser desarrollados mediante pruebas en animales de experimentación.

Black recibió el título inglés de *Sir* y otros muchos, pero el más prestigioso fue el Nobel, que compartió con otras dos personas: Gertude Elion (n. 1918) bioquímica neoyorquina, que también trabajó en el Departamento de Wellcome Research y su compañero de trabajo con el que formó un verdadero tandem: George Hitchings el cual fue investigador en la empresa Borroughs Wellcome. El Premio Nobel concedido a los tres correspondió al año 1988.

En el terreno de estudios sobre receptores es preciso destacar las experiencias de Solomon H. Snyder que cursó medicina en la Georgetown University y luego pasó a formar parte del Departamento de Farmacología de la Johns Hopkins University School of Medicine, donde ha realizado gran parte de sus investigaciones sobre la unión de sustancias (ligandos) a sus correspondientes receptores, para lo que inventó una técnica hoy mundialmente utilizada denominada en inglés como *binding* con la que se puede evaluar: el tipo de unión ligando-receptor; los ligandos específicos y no específicos; la constante de asociación; los agonistas y los antagonistas y otras muchas condiciones. Mediante tan revolucionaria metódica Snyder ha descrito multitud de receptores de: neurotransmisores, de opiáceos, de agentes psicógenos, etc.

La importancia de la nueva técnica es tal que, entre otras consecuencias ha permitido montar, en la industria farmacéutica, cadenas robotizadas de selección (*screening* de alto rendimiento) de nuevos principios activos y moléculas cabezas de serie con opción de que permitan rápidamente desarrollar potenciales nuevos fármacos.

Por otra parte Snyder ha estudiado la función como neurotransmisores de dos gases; en primer lugar del óxido nítrico (NO) y su formación debida a la NO-sintasa y el monóxido de carbono.

Todos estos trabajos realizados *in vitro* deben luego pasar a ser experimentados en animales de laboratorio. Snyder escogió normalmente los ratones, tanto convencionales como trasgénicos en unos casos o *knock*

*out* (carentes de algún gen) en otros, lo que le permitió llegar a multitud de resultados; de hecho, es en la actualidad quien lleva publicados más de 1.000 artículos científicos.

## Clonación

La clonación es la obtención de nuevos seres que posean la misma información genética de otro ser previamente existente. Este proceso se venía practicando desde mediados del siglo XX, de formas sencillas, como pudo ser el dividir mecánicamente un cigoto con el fin de conseguir que cada fracción desarrollara todo el proceso de embriogénesis.

Más adelante se consiguieron seres clónicos por el método basado en la «trasferencia nuclear celular» en el que se toma el material genético de una célula y se introduce en un ovocito de la misma especie animal al cual previamente se le ha extraído su propio núcleo; por tanto al ovocito se le ha cambiado su núcleo por el del ser que se pretende clonar. A continuación se estimula al ovocito con el núcleo transfectado para que inicie el proceso de embriogénesis.

Por este método o alguno semejante —pues hay variantes— se venían obteniendo clones de especies animales como: ranas, peces, ratones... El gran paso que se consiguió en la clonación que dio como resultado la célebre oveja Dolly, fue que el material transfectado no procedía de una célula germinal, sino de una célula somática, es decir, ya adulta, concretamente procedente del tejido de la glándula mamaria. Por tal razón —empezar la formación de un nuevo ser a partir del material genético de una oveja de 6 años— se constató que el animal clonado sufrió un envejecimiento prematuro y murió al cabo de siete años.

Esta extraordinaria experiencia constituye un auténtico hito en la historia de la genética; sin embargo, no deja de ser un método casi azaroso, pues Dolly fue el único embrión que se desarrolló de las 277 pruebas que se habían realizado con la misma técnica. Por supuesto las metodologías se van perfeccionando, de tal forma que ya se han clonado individuos de otras especies: ratas, conejos, gatos, cerdos, cobayos, vacas, ciervos... desde *Drosophilas* hasta macacos.

Es de conocimiento bastante extendido que tal novedad se dio en Escocia, en concreto, en el Instituto Rulin de Edimburgo. En el proyecto

intervino un numeroso equipo de científicos y colaboradores dirigidos por Keith Campbell y Ian Wilmut.

A quien se le ha considerado el principal responsable del éxito ha sido a Ian Wilmut, el cual, por cierto, no es escocés sino nacido en Hapton Lucy (Inglaterra) el año 1944, que se doctoró en ingeniería genética por la Universidad de Cambridge; se especializó en embriología consiguiendo el primer caso de nacimiento de un ternero procedente de un embrión congelado.

Ya en el Instituto Robin había logrado producir dos ovejas clónicas, producto de dos células embrionarias, a lo que sumó el gran éxito de Dolly, proveniente de una célula adulta. Sin embargo su fama fue en parte discutida, precisamente por los miembros del equipo que realizó el proyecto; se llegó a promover un juicio del que se esclareció que la «paternidad» de la clonación de Dolly es responsabilidad de todo el equipo, destacando a K. Cambell, además del propio I. Willnut.

## **En España**

El desarrollo de la fisiología animal y de la experimentación biológica no ha sido importante en España durante muchos siglos, más bien se traducían libros extranjeros y se daban clases teóricas. En realidad siempre había algunos autores que practicaban disecciones y elaboraron puntos de vista personales sobre fenómenos observados, pero lo cierto es que no contribuyeron de forma notable al avance de las ciencias experimentales y los que lo hicieron fue desde más allá de las fronteras del país, como los ya citados Miguel Servet o Mateu Orfila; excepto por supuesto, de la ingente obra de Ramón y Cajal.

Ese retraso secular ha sido, hoy día superado (por fortuna), alcanzándose en el país no sólo un considerable progreso sino un verdadero esplendor, en muchos aspectos. Este avance llega en el siglo XX; en sus comienzos con algunas personas singulares, que además contribuyeron formando escuelas, que han sido, sin duda, el germen del despegue en dos fundamentales campos: la fisiología y la farmacología. La tercera área en la que precisamente, la ciencia española está brillando es la bioquímica, que por ser una rama novedosa, en el momento de su aparición, no arrastraba la rémora del atraso —siempre difícil de superar—, sino que

fue, como se dice popularmente, un tren al que los científicos españoles alcanzaron a subir a tiempo.

Esta afortunada circunstancia se dio, en gran medida, por la formación adquirida por muchos de ellos, en el extranjero y de modo especial en Norteamérica; recuérdese el ya comentado brillo de Severo Ochoa —quien a su vez dejó una amplia estela de alumnos suyos—, al que se pueden añadir varias figuras como: Francisco Grande Cobián, Santiago Grisolia, Alberto Sols...y de otras generaciones Federico Mayor, Eladio Viñuelas y su esposa Margarita Salas, Mariano Barbacid o en la actualidad Joan Masagué.

*Fisiología:* En España, en la primera mitad del siglo el despertar de la fisiología se puede centrar en dos figuras destacadas: Pi i Sunyer en Barcelona y Negrín en Madrid.

El barcelonés Augusto Pi i Sunyer (1879-1965) nació en una familia de tradición médica, cuya profesión eligió él sin dudarle; estudió y se doctoró en la Facultad de Medicina de su ciudad y al poco tiempo de graduarse destacó por sus dotes de investigador, logrando una Cátedra de Fisiología Humana en Sevilla y rápidamente obtuvo el traslado a Barcelona, donde se convirtió en un experimentador de gran prestigio, no sólo en España sino en el ámbito internacional y formando además una gran escuela.

Su interés no se circunscribía a la ciencia, pues destacó también como literato y tubo una notable actividad política. Una vez sobrevenida la terrible Guerra Civil española, el derrumbe de la República le cogió en Francia por causa de una misión científica. Al hallarse en tal situación, recibió enseguida una invitación del Gobierno de Venezuela para incorporarse a su universidad, país al que acudió y fue recibido con entusiasmo.

En verdad, se puede decir que revolucionó la mentalidad médica de su nueva patria: reformó los planes de estudios, creó modernas cátedras de Fisiología, Fisiopatología, Farmacología y Bioquímica. A lo que hay que añadir la creación del Instituto de Medicina Experimental, que adquirió un notable prestigio internacional. Murió en Méjico en uno de sus viajes.

Juan Negrín López (1892-1956) nació en Las Palmas de Gran Canaria, ciudad en donde cursó el bachillerato que finalizó a los 14 años habiendo obtenido las máximas calificaciones. Al año siguiente se traslada a Alemania para comenzar sus estudios de medicina, que cursó en varias uni-



*Juan Negrín.*

versidades: Kiel y luego Leipzig, donde se especializó en fisiología en la escuela del acreditado profesor Ewald Hering; en dicha facultad se encargó de varios puestos de docencia, al ser movilizados un gran número de profesores debido al estallido de la I Guerra Mundial.

Mientras tanto, la gran figura de Ramón y Cajal, que a la sazón dirigía la Junta de Ampliación de Estudios, estaba interesada en crear en Madrid un nuevo Laboratorio de Fisiología General, que fue ubicado en los sótanos de la conocida Residencia de Estudiantes; para la dirección del nuevo centro, D. Santiago,

reclama a Juan Negrín, que efectivamente se incorpora en el año 1916. En dicho centro es donde Negrín desarrollará su intensa labor investigadora y de formación, que alcanzará renombre mundial. Es de notar que entre sus discípulos se cuentan científicos tan significados como: Severo Ochoa, Grande Cobián, Rodríguez Delgado, Teófilo Hernando, García Valdecasas y otros varios.

Es conocida la importancia de la dedicación política de Juan Negrín, quien ingresa en el Partido Socialista Obrero Español, llegando a ser diputado por Las Palmas durante la Segunda República. Al sobrevenir la Guerra Civil, se entrega a su actividad política hasta el punto de ser nombrado Presidente del Gobierno, situación en la cual acaece el final de la contienda, que le obliga a exiliarse primero en Londres, después en México y luego en París, donde muere.

*Farmacología:* Ya se ha comentado que uno de los discípulos de Negrín fue Teófilo Hernando, cuya labor significa la introducción en España de la Farmacología Científica y Experimental.

Este gran maestro (1881-1976) nació en un pueblo segoviano, estudió medicina en la Universidad Central (Madrid), en la que tuvo como profesor a D. Santiago Ramón y Cajal, quien en seguida se dio cuenta de las cualidades y vocación de su alumno, por lo que se inició una relación, primero de tutoría y luego de amistad, que se prolongó a lo largo de

toda la vida; igualmente, el joven Teófilo inicia también una duradera y fraternal amistad con el que había de ser una de las máximas figuras en la medicina española de la época: el Dr. Gregorio Marañón.

Terminada la carrera y leída la tesis doctoral, cuyo tribunal fue presidido por Ramón y Cajal, obtiene una beca de la Junta de Ampliación de Estudios para ir a Estrasburgo a especializarse en farmacología experimental con el acreditado maestro de la especialidad, el Prof. Ostwald Schmieldeberg, ya comentado como impulsor de tal disciplina en Alemania; a su regreso a Madrid es designado Catedrático de Terapéutica, en cuyo puesto, además de las clases teóricas expuestas con amplios y profundos conocimientos, con un fino sentido crítico de los usos terapéuticos de la época y con una gran amenidad (basada en casos vividos en su experiencia), se esforzaba en presentar demostraciones prácticas que refrendaban la teoría expuesta.

Estas demostraciones prácticas fueron la base de la formación de una verdadera escuela de farmacología experimental, encarnada sobre todo por la figura de su discípulo y luego profesor de varias generaciones, el Dr. Benigno Lorenzo Velásquez; grupo del que salieron notables continuadores de su magisterio, como el Prof. Perfecto D. García de Jalón y sucesivas generaciones: Pedro Sánchez, Juan Tamargo, Pedro Lorenzo, Alfonso Moreno, Antonio G. García y otros muchos que hoy día constituyen una numerosa y prestigiada escuela.

D. Teófilo trabajó como investigador en temas como: digitálicos, acciones de la adrenalina, gastroenterología, aplicaciones de salvarsán (tema muy en boga en la época), porfirinas y varios temas más, que siguieron desarrollando y ampliando sus discípulos y colaboradores.

Con motivo de la desdichada contienda fratricida española, tanto él como su amigo Marañón se afincaron en París durante unos cinco años; a su regreso fueron, tanto el uno como el otro, reconocidos como verdaderos maestros ocupando los cargos que se merecían. Después de su jubilación siguió siempre en contacto con la escuela por él fundada y estuvo presente en cuantos actos y actividades médicas tuvieron lugar durante su longeva vida, que se acercó a los cien años.

Por otra parte, en Barcelona surgió otra escuela de farmacólogos, cuyo fundador provenía, como en la anterior, del laboratorio de Juan Negrín. En efecto, el andaluz Francisco García Valdecasas, que había trabajado



en la Residencia de Estudiantes, después de la guerra civil sacó la cátedra de farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela, pero al poco tiempo se trasladó a Barcelona, donde echó raíces y desarrolló su magisterio aglutinando a una pléyade de experimentadores que se ha des-parramado por el país, formando continuadores de la escuela barcelonesa, en las facultades de medicina de varias ciudades españolas, de lo que son exponentes los profesores José Antonio Salvá, Josep Laporte, Eduardo Cuenca, Sergio Erill, Xavier Forn y los discípulos por ellos formados. Así como los que se han dedicado a la farmacología desde la industria farmacéutica: Manuel Fraile de Blas, Alberto Giráldez y otros.

*Bioquímica* Ya queda dicho el arranque esplendoroso que tuvo la Bioquímica española, que se había iniciado en la Escuela del Prof. Negrín. En la imposibilidad de comentar la multitud de grupos que han ido desarrollando dicha disciplina, será bueno que comentemos la figura de uno de los más destacados: el Profesor Alberto Sols.

Alberto Sols García (1917-1989), natural de la región alicantina; estudió en Valencia, en el Instituto Luis Vives y sintió pronto la vocación biológica que le llevó a matricularse en la Facultad de Medicina, de la mis-



*Alberto Sols.*

ma ciudad; pero una vez licenciado llevó a cabo su doctorado en la Universidad de Barcelona, donde trabajó con el Prof. Francisco Ponz, en el tema de la absorción intestinal de azúcares. Particular éste en el que ambos se hicieron internacionalmente célebres al inventar una nueva y sencilla técnica para el estudio de tal tema, con la cual se formó una escuela de seguidores que publicaron un sinnúmero de trabajos utilizando el método que lleva el nombre de sus creadores.

Con posteridad decide completar su formación bioquímica en la Universidad de San Luis (USA), precisamente en el laboratorio de unos de los mejores bioquímicos de aquel país, el matrimonio Carl Cori y su esposa Gerty (Premios Nobel de 1947), con quienes convivió por tres años. Allí tomó el rumbo del estudio de los enzimas, centrándose al principio en la hexoquinasa.

Al regresar a España, Alberto Sols ingresa en el Instituto de Fisiología de la Universidad Complutense (Madrid) y en una sección del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) donde continúa sus estudios sobre la estructura misma de las enzimas, llegando a descubrir el sitio regulador específico de varias de ellas, lo que en aquel momento fue una importante novedad; así como el explicar la modificación estructural de las enzimas cuando se unen a su sustrato específico.

A parte de la investigación propiamente dicha, Alberto Sols tubo una destacadísima intervención en la fundación de la Sociedad Española de Bioquímica (SEB), de la que fue además de fundador —con otros varios colegas— su primer Presidente, posición desde donde fue alma y motor de la Sociedad, como se comentará más adelante.

## **Instituciones y sociedades**

Han sido un apoyo general para todos los científicos españoles las instituciones creadas para fomentar, mantener, realizar y patrocinar el desarrollo de las Ciencias en España. En el primer tercio del siglo XX, tales funciones le correspondieron a la Junta de Ampliación de Estudios. Después de la Guerra Civil, de triste recuerdo, la ciencia se reorganizó bajo los auspicios del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), cuyo primer Secretario General e impulsor del mismo, fue D. José M<sup>a</sup> Albareda, doctor en farmacia y especialista en edafología, quien ocupó el cargo durante largos años. El CSIC se organizó, en su rama biológica y experimental, en Institutos extendidos por todo el país y con diversas temáticas según la especialización científica de cada uno.

Aparte de tal institución dependiente de la administración del estado, han constituido un apoyo fundamental para aglutinar a los científicos de áreas comunes, la creación de las Sociedades de las distintas especialidades que a continuación se comentan.

En el año 1952 se funda la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF), impulsada principalmente por los catedráticos de Fisiología de las distintas Facultades. Su primer presidente fue el Prof. José M<sup>a</sup> del Corral y entre los fundadores se puede recordar a los profesores: Antonio Gallego, J. Tamarit, Antonio Fernández Molina, Félix Sanz... La Sociedad

se organizó en tres secciones: Fisiología, Farmacología y Bioquímica, cada una con su junta propia. Las funciones obvias de la Sociedad son desde su origen: promover reuniones científicas especializadas, el intercambio con sociedades afines de otros países o ámbitos, fomentar la formación de sus socios, convocatoria de cursos, concesión de premios y distinciones, promover actividades sociales y otras varias.

Precisamente la SECF dio origen a otras agrupaciones científicas como la Sociedad Española de Farmacología (SEF), que nació en el año 1972, con la finalidad de acoger tanto a los farmacólogos de las universidades, como a los del CSIC y a los del sector privado, que trabajan en la industria farmacéutica. Propiamente se inició, bajo las sugerencias del Profesor Francisco García Valdecasas y desde el grupo de los que habían cursado en la Escuela de Farmacólogos Profesionales fundada por él. De hecho la comisión gestora que tramitó su constitución estuvo formada por farmacólogos provenientes de la industria (D. Manuel Fraile de Blas, presidente; Alberto Giráldez, vicepresidente...), del CSIC (Pilar Rivera, Carlos Alonso Villaverde,...), universitarios (Profs. Jesús Flórez, Eduardo Cuenca,...). La SEF sigue manteniendo una intensa actividad.

También originada, en cierto modo, desde la SECF ha sido la fundación de la Sociedad Española de Bioquímica (SEB), de la que se ha comentado más arriba la grande y decisiva participación del Prof. A. Sols en su creación y posteriormente como presidente de la misma. El hecho tuvo lugar en 1963 y fue de notable importancia ya que los bioquímicos españoles, aunque procedían de grupos recientes lo hacían con gran pujanza, hasta alcanzar el gran nivel actual. Prueba de ello es que al poco tiempo de iniciada la andadura de la SEB, fue integrada en la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica (FEBS), federación que se reunió en el congreso de Madrid (1969), con una abundantísima asistencia, de más de dos mil científicos, entre los que estaban diez Premios Nobel, incluyendo, por supuesto al prof. Severo Ochoa, que desde el primer momento fue el mayor apoyo de la SEB, a la que pertenecían muchos de sus discípulos.

Desde el Instituto de Química Médica (CSIC) de Madrid, su entonces Director, el Dr. Ramón Madroñero, impulsó la creación de la Sociedad Española de Química Terapéutica (SEQT), lo que tuvo lugar en 1977, con sede en dicho instituto, pero de ámbito nacional. Tal como rezan sus estatutos: «la SEQT pretenden englobar a todos los Profesionales, Empresas

y Organismos, cuya actividad está relacionada con el I + D Farmacéutico Español». Efectivamente, desde su fundación viene promoviendo el desarrollo de la Química Terapéutica a nivel nacional e internacional, ya que está integrada en la *European Federation for Medical Chemistry*.

De forma independiente ha sido la creación de la Sociedad Española de Ciencias de Animales de Laboratorio (SECAL), que ha conseguido una verdadera actualización y modernización de los animalarios de los distintos centros, tanto públicos como de la industria farmacéutica o similares, que han pasado a ser, algunos de ellos, pioneros y ejemplares respecto a los existentes en otros países del entorno europeo; las intensas y fructíferas relaciones de la SECAL con las naciones latinoamericanas está siendo un efectivo apoyo para ellas, con las que el intercambio de personal y de información constituyó una firme vía de formación de gran eficacia.

La Sociedad Española de Ciencias de Animales de Laboratorio (SECAL) nació por impulso de farmacólogos, biólogos y veterinarios, que sintieron la necesidad de mejorar la calidad requerida de los animales de experimentación para garantizar la validez de los trabajos experimentales realizados en España. Los fundadores y primeros presidentes de la Sociedad, provenían de los tres sectores antes citados, entre los que estaban: Eduardo Goñalons (universidad), Alberto Giráldez (industria farmacéutica), Carmen Fernández Criado (veterinaria), Jordi Cantó (biólogo).

\* \* \*

Resultaría interminable continuar comentando la infinidad de avances de la primera mitad del siglo XX, pero es todavía mayor la imposibilidad, como se apuntó anteriormente, de describir lo ocurrido en la segunda mitad debido en gran parte al avance arrollador de la tecnología que está haciendo asequibles múltiples experimentaciones y determinaciones antes irrealizables, entre las que es imprescindible citar las técnicas *in vitro* que han dado paso no sólo a sutiles estudios bioquímicos sino al espléndido nacimiento de la biología molecular, de la biotecnología, la terapia génica, la vectorización de los medicamentos, los nanomedicamentos, etc... que es el prometedor futuro en el que ya vivimos.



## LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Hasta aquí se ha seguido el hilo conductor de la experimentación animal, pero haciendo principal hincapié en el tipo de experiencias, en los descubrimientos y en los investigadores que las llevaron a cabo, pero ¿cuál es la historia de los animales de laboratorio?

En verdad los animales que han servido para que la Humanidad consiguiera todos los avances citados y comentados, son tan protagonistas de la historia de la experimentación como los investigadores, los cuales sin los animales no hubieran conseguido nada. Además, hay una diferencia fundamental entre ambos colectivos: los científicos han alcanzado la honra por sus aportaciones, mientras que los sufridos animales, en su inmensa mayoría, han perdido la vida. En justicia es a éstos a los que debemos mayor gratitud: han sido los callados protagonistas de la Historia de la Experimentación Animal.

El uso que se ha hecho de ellos, mejor dicho, el servicio que nos han dado, ha sido de dos tipos, como se deduce de todo lo escrito anteriormente: por un lado, han servido de espejo de cómo está constituido nuestro cuerpo y de qué manera funciona. No hay duda de que los humanos aprendimos en ellos cómo somos. Este largo periodo ha abarcado desde el principio de los tiempos hasta, prácticamente, la primera parte del Renacimiento, en el que todavía se discutía el tema de la circulación sanguínea, por ejemplo.

Por otro lado, entrados de pleno en la modernidad se comenzó a tomar sistemáticamente a los animales de laboratorio con «modelos experimentales» es decir, no sólo observarlos sino situarlos en posiciones en las que podíamos realizar verdaderas experiencias propiamente dichas, consiguiendo que nos «dijeran» de qué manera respondían a las situaciones,

manipulaciones o tratamientos a los que fueran expuestos. En propiedad, aunque éste es el modo de acción de los científicos a partir de la segunda parte del Renacimiento y de forma más notoria durante la Ilustración, no se debe olvidar que aún en épocas muy remotas sí se había realizado verdaderas experiencias; así, lo que viene descrito al inicio mismo de esta historia fue el experimento de Alcmeón en el siglo VI a.C., cuando para comprobar de qué servía el nervio óptico de una oveja: lo seccionó y al darse cuenta de que el animal había perdido el don de la vista dedujo, con propiedad, que los humanos no vemos con los ojos, como parecía evidente, sino que éstos son una mera etapa de tránsito, siendo el cerebro donde construimos las imágenes que constituyen la visión. Esa sí fue una experiencia científica.

Los animales que únicamente se utilizaban para aprender su constitución y luego su funcionamiento, como por ejemplo las cuantiosas disecciones que realizó Galeno, normalmente eran de gran tamaño para facilitar las observaciones; recuérdese que se trataba de cerdos, monos y hasta fieras provenientes del África, mientras que aquéllos que nos han servido para las verdaderas experiencias, se han preferido de pequeño tamaño para ser susceptibles de colocarlos en situaciones experimentales en espacios reducidos, en los que se ha venido a llamar laboratorios. No siendo los monos más evolucionados por su cercanía biológica a los humanos.

Se puede hacer un repaso de tanto unos, como principalmente de los otros, que nos han dado tan inmenso cúmulo de informaciones.

Al efecto, sin embargo, hay que tener en cuenta una salvedad: las especies animales que los humanos han escogido para sus experiencias, normalmente, no han sido seleccionados por motivos científicos, es decir, buscando los que puedan ser los más adecuados para el tipo de experimento a realizar, sino que se han tomado por motivos de comodidad, de rutina y, sobre todo, de cercanía a nuestra vida ordinaria: los más próximos a nuestro entorno o con los que más habitualmente convivimos, los de compañía, los pequeños invasores (rata y ratón) y los domesticados.

Sea como sea, resulta conveniente verificar el aludido repaso, somero y no exhaustivo, de los principales géneros que han servido de modelos a los científicos, para hacer avanzar las Ciencias Biológicas y permitir adentrarnos en el asombroso misterio de la vida, que distingue a nuestro planeta en medio de la inmensidad del Cosmos.



## Vertebrados

### *Anfibios*

Las ranas (*Rana pipiens* y *sp*) por su pequeño tamaño y la abundancia en la naturaleza —sin embargo, hoy día en peligro de extinción—, por su fácil captura y manejo, así como su sencillo almacenamiento ya que al tratarse de animales poiquiloterms no precisan temporización del ambiente e, incluso, se conservan perfectamente a baja temperatura con lo que quedan ivernados y no necesitan recibir alimentación, se encuentran entre los primeros animales que han entrado en los laboratorios.

Pese a que en la escala evolutiva aparentemente, la rana, se halla bastante alejada de la especie humana, este pequeño animal ha aportado conocimientos fundamentales para entender la fisiología de los vertebrados superiores. Hay que recordar, por ejemplo, el trascendental descubrimiento de Galvani, en el siglo XVIII, de los potenciales bioeléctricos que transmiten los nervios desde el cerebro hasta los órganos efectores. Otro ejemplo también descrito en el texto anterior, fue el establecimiento de la Ley de Starling, que rige la fuerza de contracción de los ventrículos cardíacos, la cual está relacionada con el llenado de los mismos, ya que a mayor elongación de los cardiomiocitos se produce una más intensa contracción, para facilitar la expulsión del volumen sanguíneo recibido. Starling formuló su ley cuantificando el funcionamiento del corazón de rana, tanto *in situ* como aislado.

Durante mucho tiempo en los laboratorios de análisis clínico, la prueba de la rana (Galli-Mainini) fue la única que se disponía para diagnosticar el embarazo de la mujer, dada la sensibilidad que los machos del género rana tienen a la presencia de gonadotropina coriónica en la orina de la mujer, como también ha sido comentado, en su momento.

En la actualidad se ha extendido largamente la utilización de la rana *Xenopus laevis* de origen sud africano, para los estudios relacionados con la estructura y funciones de los distintos receptores, que se insertan en su oocito (de gran tamaño), estos receptores incluidos artificialmente en una célula permiten un estudio exhaustivo de su sensibilidad a los agonistas fisiológicos y a los correspondientes antagonistas específicos, que pueden llegar a constituir nuevos medicamentos. Una característica notable del *Xenopus* consiste en que las primeras etapas de su desarrollo son más lentas que en otras especies, lo cual facilita la observación de

tales procesos en estudios de genética. El *Xenopus* además se utiliza en pruebas de toxicidad.

Ranas y sapos son anuros, por ser anfibios sin cola, pues bien, de ellos se calcula que entre ambos géneros hoy día la proporción de su uso experimental viene a ser del 15% para la rana, que está sirviendo como bioindicador en estudios de toxicidad ambiental y en los de desarrollo (embriogénesis y organogénesis), aparte de su importante papel histórico.

Pero también algunos géneros de urodelos (anfibios con cola) han contribuido a la ciencia, como fue citado en el caso de Spallanzani al estudiar el efecto de la estimulación de los nervios en la cola del tritón (*Triturus marmoratus*) y el proceso de la regeneración de la misma. El género salamandra tampoco ha sido ajeno a ser útil en el laboratorio, tanto en experimentación como en toxicidad ambiental, en la que sirve como marcador de bioviabilidad.

Un caso especial es el del anfibio mexicano denominado *axolotl* (en idioma nauatl) o ajolote (forma castellanizada) (*Ambystoma mexicanum*) que posee la curiosa particularidad de reproducirse en estado larvario, en la fase acuática, no llegando jamás, por lo tanto, a la forma terrestre. Pues bien, los científicos demostraron que la hormona tiroidea es la sustancia que rige el proceso de la metamorfosis y, efectivamente, al inyectarla a unas larvas de ajolote éstas metamorfosearon al adulto terrestre ¡que no se había dado antes nunca en la naturaleza! Este animal es un caso claro de «neotenia», esto es, de conservación de caracteres juveniles (fase larvaria) con funciones de individuo adulto (capacidad reproductora).

## ***Peces***

La utilización de peces como animales de laboratorio no ha sido frecuente a lo largo de la historia de la experimentación, que se centró principalmente, además de en los anfibios ya citados, en los mamíferos terrestres y con menor incidencia en las aves. Sin embargo, los peces han tomado en la actualidad un protagonismo insospechado, hasta el punto que se calcula que entre los vertebrados de laboratorio representan cerca del 10%, lo que viene facilitado por la cuantiosa producción de huevos y, por tanto, de crías: el pez cebra (*Bracuydanio rerio*) que es usual en estudios de genética y sus desviaciones por productos químicos (mutagénesis y

carcinogénesis); el pez japonés medaka (*Oryzias latipes*) del que se han obtenido estirpes modificadas genéticamente con el fin de producir hormonas humanas; por otra parte, al medaka le ha cabido el honor no sólo de haber sido lanzado al espacio, sino de ser el primer vertebrado que se ha acoplado en órbita, siendo su descendencia completamente normal.

También de gran utilidad es el popular *guppy* (*Poecilia reticulata*), de origen centroamericano y brasileño, interesante por su reproducción ovovivípara. Otras muchas especies de peces entran comúnmente en muchos tipos de estudios, algunas, incluso, para determinar su valor nutritivo: truchas, carpas, salmón, rodaballo... y un gran número de ellas.

Una de las utilizaciones más frecuentes de diversas clases de peces es en los estudios mediambientales, como testigos del grado de toxicidad o estados de regeneración de las aguas circulantes. Además, al tratarse de una clase tan amplia y variada han constituido buenos modelos para el estudio de embriología, neurobiología, endocrinología y genética. En la actualidad se ha extendido el estudio en peces de temas relacionados con la biología molecular y el desarrollo, mediante el uso de mutantes y trasgénicos; otras veces con finalidades comerciales como la producción agrícola de maíz portador de un trasgene de pez ártico que le confiere a la planta resistencia a las bajas temperaturas.

## ***Reptiles***

No está muy extendido el usar reptiles como modelos experimentales, aunque se puede recordar que W. Harvey descubrió en la venas de serpientes las correspondientes válvulas, hecho que redondeó su teoría sobre la correcta explicación de la circulación sanguínea (como queda dicho en la biografía de dicho autor).

Uno de los inconveniente para trabajar con reptiles es que gran número de las especies están protegidas por el convenio CITES por hallarse en grave peligro de extinción; además hay pocos criaderos de reptiles con fines de investigación, pero sí hay laboratorios que los usan en algunos estudios relativos a la neurobiología y la endocrinología; más abundantes son los trabajos específicamente zoológicos y sobre todo tienen importancia los Institutos de elaboración de antisueros para luchar contra las muertes por picaduras de serpientes venenosas. Existen instituciones de tal

tipo en las zonas tropicales y subtropicales de Asia y América, de lo que es un pionero ejemplo el célebre Instituto Butantán —con un espléndido serpentario— ubicado en São Paulo (Brasil).

El Instituto Butantán fue fundado en 1901, por lo tanto es más que centenario; en él se fabrica >80% de los sueros y vacunas empleados en el Brasil, además de gran cantidad de hemoderivados. En su Departamento de Investigación —en el que trabajó el Prof. M. Rocha e Silva, como se ha comentado en la biografía de este autor— se descubrió un analgésico 600 veces más activo que la morfina, obtenido del suero de la cobra. En su faceta docente en el Instituto se realizan cursos para mejorar el uso de los animales de laboratorio y para desarrollar las ciencias de los mismos.

Además de ofidios han sido empleados en experimentación: lagartos, tortugas terrestres y acuáticas, pero en mucha menor medida géneros del orden *Crocodylia*, por razones obvias, de peligrosidad.

## Mamíferos

### *Los roedores*

En lo que se lleva expuesto se han citado muchas y diversas especies de animales, sin embargo es del saber general que el mayor contingente de animales que se utilizan en el laboratorio son los roedores, pero: ¿cuándo se convirtieron en sujetos de elección para multitud de experiencias?

A continuación se expone una pequeña historia y características de las especies más usuales, sin pretensión exhaustiva.

### *Ratón*

Posiblemente este pequeño animal (*Mus musculus*) haya sido el primer roedor tomado como sujeto de experimentos y que, por lo tanto, encabeza la larga lista de congéneres del mismo orden que ha sido la base de la gran mayoría de un sinnúmero de experiencias científicas.

Las características que han avalado su primacía son obvias: la cercanía de «habitat» con los humanos —que en realidad lo comparten—, su

facilidad de captura y manejo, la prolijidad en la reproducción, su sencilla nutrición, la nada difícil manera de encontrar un lugar para albergarlo —basta con cualquier pequeña jaula— y otras muchas propiedades, que le han hecho un candidato idóneo para la función de modelo experimental.

Sin embargo, no hay que olvidar lo que ha sido ya comentado con anterioridad: ninguno de los motivos aludidos es de tipo científico, sino simplemente de comodidad para los humanos; pues, en verdad, el ratón presenta una característica que debería haberle hecho desaconsejable para la experimentación: su ciclo de actividad/reposo está invertido respecto a los humanos. El error que se ha cometido al seleccionarlo para el laboratorio es que el investigador —en fase activa durante el periodo diario de luz— trabaja con un animal (el ratón) que está en su periodo de reposo. Bien es verdad que se han hecho miles (si no millones) de experiencias en ratones y han resultado perfectamente válidas, pero eso no quita el que sea anti-fisiológico y, por tanto, incorrecto el, por ejemplo, inducir a un animal en periodo de reposo a resolver un laberinto o someterlo a una prueba de fatiga. Esta es la razón por la que actualmente se está cambiando el ciclo iluminación/oscuridad en los animalarios, lo que obliga a que el laboratorio de experimentación esté a su vez tenuemente iluminado.

Hecha esta salvedad, recordemos que se citan ya en el siglo XVII algunas experiencias realizadas con ratones, como ha sido la observación —descrita en su momento— de que el ratón moría por asfixia en la campana de Boyle cuando se producía en ella el vacío. A partir de ese momento, pero sobre todo en la expansión de los estudios fisiológicos que se dio en el XIX, el ratón ha sido compañero inseparable del investigador biológico.

En realidad, el ratón fue animal de experimentación desde antiguo; ya en el siglo XVIII el descubridor del oxígeno Joseph Priestley (1733-1804) lo utilizó en sus experiencias que dieron lugar a la célebre teoría del flogisto y asimismo el químico Lavoissier, para sus estudios sobre la respiración. Igualmente que lo sucedido con la rata, durante el siglo XIX se generalizó su uso en la investigación seleccionándose también la variedad albina que había sido muy útil en la comprobación de las leyes de la herencia establecidas por Mendel en vegetales, cuando se pasó a estudiarlas en animales.

Otra particularidad de esta especie es la gran cantidad de variedades (cepas) que de ellas existen, alguna con características propias tan acu-

sadas que ofrecen la particularidad de constituir modelos especiales. Se conocen más de 100 variedades, de las cuales las más usuales son: la Swiss o NMRI, utilizada en cualquier estudio de farmacología o de toxicología; la Balb/c, cepa consanguínea útil en la obtención de anticuerpos; las C57BL6, C3H, SV129...cepas consanguíneas, base para obtener líneas genéticamente modificadas; Nu-nu que por tratarse de animales inmuno deficientes, son de gran aplicación en investigación de xenotransplantes.

Las cepas de ratones transgénicos y *knock out* son de tal utilidad que se supone que pronto superarán el millar, pues se han creado modelos experimentales muy valiosos que permiten a los investigadores el estudio de gran variedad de enfermedades, por ejemplo, las: *cystic fibrosisknockout mous*, para el estudio de la enfermedad fibrosis cística; *atherscleroticlesion mous*, mediante inclusión del Apo E3 como transgene, que induce en el ratón una elevada hiperlipemia con formación de placas ateromatosas; *amyotrophic latera sclerosis* que produce la mutación de la enzima SOD captadora de radicales libres; *murinemodels with germ-line p53 mutations* cuyo transgene es un mutante de p53, en la que se desarrolla cáncer de pulmón exponiendo al ratón a sustancias cancerígenas; y otras muchas más.

### *Rata*

El caso de haber elegido la rata (*Ratus norvergicus*) como modelo experimental es semejante a lo que pasó con el ratón: su gran proximidad al entorno de los humanos, facilidades de cría y manutención y demás, pero también comparte con el ratón el hecho de que sus periodos de actividad/reposo son inversos a los de los humanos y, por tanto, de los experimentadores; el error científico de haber escogido a la rata para multitud de experiencias hoy se intenta subsanar —como se comentó anteriormente— cambiando los ciclos de luz/oscuridad de los animalarios de suerte que la fase de oscuridad coincida con la de luz solar, pero eso requiere, a su vez, que los laboratorios estén oscurecidos, para mantener a las ratas en estado de actividad.

La historia de la selección de la rata albina como animal de experimentación es curiosa: a principio del siglo XIX se pusieron de actualidad —aunque más adelante fueron prohibidas— las peleas de perros *terrier*; pues bien, como cebo para estos animales se comenzaron a criar ratas

de distintas variantes, tanto negras como pardas y también apareció una cepa albina, fue ésta la que se seleccionó pues pareció más mansa y porque en esa época ya se usaba en algunos laboratorios la cepa albina de los ratones.

De esa utilización inicial se pasó a la del laboratorio, de forma que antes de 1850 ya se habían establecido algunos criaderos de ratas albinas con tal fin específico, como lo demuestran los estudios de Savoy realizados en 1863 en Inglaterra, que determinaba el valor nutritivo de las proteínas en ratas negras, pardas y blancas. En esa época Philipaux, en Francia (1856), ya usaba exclusivamente las albinas, en las que practicó la suprarrenalectomía.

En Alemania, el primer criadero de ratas albinas se sitúa alrededor del año 1877, mientras que en los EEUU no se crían hasta la década de los noventa, cuando el profesor suizo Adolf Meyer llevó consigo al Instituto de Neurología de Nueva York, al que se incorporó, unos cuantos ejemplares provenientes del Departamento de Zoología de la Universidad de Ginebra, y de esa colonia fue que el investigador Donaldson (1857-1938) adquirió cuatro parejas para el Instituto Wistar de Filadelfia. Efectivamente, en Filadelfia (USA) existía un Instituto dedicado a la investigación biológica, que llevaba el nombre de un célebre profesor de anatomía llamado Caspar Wistar, que al conocer la nueva práctica de usar la rata albina en investigación, decidió montar un importante criadero, que fue inaugurado en 1894, del que salió la cepa que universalmente se conocen desde entonces como ratas Wistar.

Stewart en la *Clark University* (Ma. USA) estudió en ratas coloreadas el efecto del alcohol y de la dieta, así como los cambios en la actividad de estos animales relacionados con las variaciones meteorológicas, pero en 1895 escogió definitivamente la cepa albina. En los años subsiguientes se extendió con rapidez la cría y utilización experimental de las ratas tal como hoy lo conocemos.

Posteriormente, entre 1915 y 1920, en la Universidad de Berkeley (California, USA) dos profesores —los doctores Joseph Long (1879-1953) y Herbert Evans (1882-1971)— estudiaban la reproducción de las ratas de laboratorio y este tema les llevó a montar un criadero de una nueva cepa no sólo albina sino manchada en sus cuartos delanteros de pelaje negro, que vino a denominarse, obviamente, Long-Evans.



Fue más adelante, en 1925, que el profesor Robert W. Dawley (1897-1949), un físico-químico de la Universidad de Wisconsin (USA), cría y tipifica la cepa que lleva su apellido al que antepuso el de su esposa Sprague. Seguramente, estos tres tipos de ratas comentados son los que se usan mayoritariamente en los laboratorios, como ratas convencionales.

Las categorías sanitarias de las ratas y otros roedores son: a) convencionales: las que se crían en condiciones de temperatura y humedad controlada, nutrición idónea y controles sanitarios, así como bajo todas las normas que hoy día dictan las ciencias de animales de laboratorio, pero sin manipulaciones humanas que modifiquen su vida normal; b) SPF, las que a lo anterior suman el hallarse en un ambiente Libre de Gérmenes Patógenos Específicos, por lo que nacen por cesárea y el ambiente tiene la calidad citada, para lo cual, entre otras circunstancias, la alimentación debe estar previamente esterilizada; c) Axénicos, animales privados completamente de flora bacteriana, criados y mantenidos en aisladores; d) Gnotobióticos, proceden de axénicos, pero se les ha implantado un microorganismo conocido (bacterias o virus).

Otra manera muy exitosa de conseguir ratas para estudios sobre determinadas patologías es la fijación de líneas consanguíneas, cruzando hermanos entre sí, que muestran una característica representativa de la patología en cuestión; de tal forma se pueden adquirir, por ejemplo, líneas de ratas consanguíneas como modelos de: hipertensión arterial, diabetes, obesidad....

Por otra parte, el modelo rata ha sido modificado genéticamente con la inclusión de infinitos transgenes o bien con la extracción de determinados genes, del genoma (*knock out*), para obtención de modelos de patologías humanas específicas. Se calcula que en la actualidad puede haber ya cerca de 1.000 variedades de ratas trasgénicas, que pueden llegar a ser modelos muy específicos del tema que esté desarrollando un determinado laboratorio o, incluso, un investigador concreto.

### *Cobayo*

Del otro roedor de gran difusión, el cobayo (*Cavia cobaya*), no se conoce bien cómo fue introducido en el laboratorio, pero ya a principios del siglo XX su genética fue estudiada por W.E. Castle (1905) y S. Wright (1915), hasta que se establece la línea Dunkin-Hatley en 1926.

El cobayo es un roedor de origen andino (Perú y Bolivia) al que los primeros colonizadores europeos de dicha región titularon como «coneji- llo de Indias», el cual por su mansedumbre y fácil manejo fue escogido para comprobar la eficacia de muchos medicamentos, por lo cual quedó estereotipado el término «cobayismo» que significa: los humanos objeto de pruebas biológicas indiscriminadamente.

Sin embargo, en la actualidad ha disminuido mucho su utilización en el laboratorio, calculándose que viene a ser menor del 1% del consumo total anual. Ha sido empleado para la producción y control de sueros, vacunas y otros productos biológicos; en estudios de enfermedades infecciosas, por su alta susceptibilidad; por la peculiar conformación de su oído medio es un animal idóneo para estudios de otología; igualmente, es modelo de elección en investigaciones relacionadas con la histamina por la abundancia de población de receptores  $H_1$ , especialmente en su árbol respiratorio; frente a otros roedores presenta la cualidad de no sintetizar la vitamina C, por lo cual debe suministrársele en la dieta.

Se encuentran diversas variedades de cobayos, principalmente: el tri- color, el albino y el de pelo rizado. Son animales sociables que conviene alojarlos en grupos más o menos numerosos, donde se relacionan mediante la emisión de diferentes sonidos, por lo que son dados a las vocaliza- ciones, especialmente cuando se les coge, mientras —curiosamente— se silencian en el momento de experimentar en ellos. Tiene la ventaja de ser un animal de periodo de actividad diurna.

### *Hámster*

Este roedor (*Mesocricetus auratus*) no se ha introducido como ani- mal de experimentación hasta los años treinta del pasado siglo y su ac- tual empleo no llega al 1% del total de los roedores. Ha servido como modelo para los estudios de microcirculación sanguínea (muy evidente en los abazones evertidos) y por su especial característica de desarrollar espontáneamente cardiopatías en la vejez; por otra parte, al ser susceptible a determinados oncogenes víricos se emplea en investigación oncológica; asimismo, es de gran susceptibilidad a las enfermedades infecciosas; y es un buen modelo de otras patologías como la diabetes y especialmente de las caries dentales.

### *Gerbillo*

Existe cierta confusión en su denominación, pues se le encuentra citado como *Gerbil*, lo que es un patente anglicismo y en otras ocasiones como Gerbo, lo cual es erróneo pues el gerbo es otra especie animal muy semejante pero de mayor tamaño que habita en los desiertos norteafricanos; así es que su verdadero nombre en español es Gerbillo o Merión (*Meriones unguiculatus*) y su origen es de Mongolia.

En la actualidad ha subido mucho su utilización en el laboratorio por varias de sus características. Por un lado hay estirpes que frecuentemente presentan convulsiones espontáneas, por lo que son buen modelo de epilepsia. Por poseer pocos genes de histocompatibilidad es idóneo en investigación oncológica. Además, resulta susceptible de desarrollar enfermedades víricas como la rabia y la riketsiosis; por otra parte, constituye un buen modelo en estudios de envejecimiento.

Los gerbillos son animales sociables que no deben vivir aislados sino en grupo, son poco agresivos y en cuanto a su actividad tienen un curioso comportamiento: no se limitan a ser activos durante la noche, lo son también de día, pero adormilándose cada dos horas, sin duda, para poder mantener esa actividad a lo largo de las 24 horas.

Su anatomía presenta varias singularidades: la circulación cerebral es independiente en cada hemisferio; sus glándulas adrenales son de gran tamaño; pueden perder fácilmente la cola, que no regeneran; poseen un mecanismo especial que les permite retener el agua, pues son animales de desierto, por lo que emiten muy poca orina y excrementos. Es de interés el que los gerbillos presentan altos niveles de colesterol, por lo que espontáneamente sirven de modelo experimental en los estudios de hipocolesterimiantes.

### *Octodón*

El *Octodon degus* es un roedor que procede de una pequeña región andina del norte de Chile, el cual todavía es escasamente utilizado como animal de laboratorio, pero que al ser de tamaño y costumbres muy parecidas a la rata, pero de actividad estrictamente diurna, podría llegar a sustituir a ésta en la experimentación, sin tener necesidad de alterar los ritmos de luz circadianos y ultradianos. Sin embargo, la comunidad cien-

tífica está demasiado acostumbrada a la rata y el ratón, por lo que éstos es difícil el que lleguen a ser desplazados.

Otras peculiaridades del octodón pueden estimular su uso como animal de experimentación: separación de la circulación cerebral y de la medias-tínica del timo; elevado número de cromosomas; tendencia a desarrollar espontáneamente diabetes de tipo II y poseer un cristalino muy semejante al humano, que le lleva a la producción de cataratas al envejecer. Estas características constituyen buenos modelos experimentales en los correspondientes estudios.

### *No roedores*

#### *Conejo*

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*) ha sido una gran ayuda en la obtención de sueros, determinación de pirógenos y otras muchas experiencias, pero con la salvedad de que inicialmente era considerado taxonómicamente como roedor, pasando en la actualidad a la clasificación de lagomorfo.

Los conejos se incorporaron prontamente a los animales de experimentación, por ser muy cercanos a los humanos ya que están en estado de domesticación desde épocas remotas, no faltando habitualmente en corrales y granjas, pero en la actualidad está disminuyendo mucho su utilización, en gran parte, al sustituirse la prueba de pirógenos por el *test de Limulus*, como una metódica alternativa.

Sin embargo, ha sido en otros tiempos un clásico en estudios de oftalmología (el *test de Draize*, de irritación ocular se está desestimando para sustituirlo con métodos alternativos), de aterosclerosis, producción de anticuerpos, microbiología e incluso de ortopedia.

De este género se utiliza normalmente la raza *New Zeland White*, que es la estirpe albina.

#### *Hurón (ferret en inglés)*

Entre los animales del orden de los carnívoros, se encuentra el hurón de la familia de los mustélidos (*Mustela putorius*), domesticado desde

hace unos 2.000 años, gran predador de conejos y roedores, del que existen las variedades: albina (de pelo amarillento, ojos rojos), la oscura (pelo pardo, ojos negros frecuentemente rodeados de un antifaz negro) y la mixta proveniente del cruce entre ambas.

El hurón sirve de modelo experimental en estudios relacionados con el virus de la influenza, pues mediante simple contaminación por vía nasal reproduce los síntomas gripales, a diferencia de los roedores antes citados que son resistentes a tal virus. El largo cuello propio de los mustélidos le hace también indicado en investigación de mucus respiratorio. Al ser un animal tan evolucionado como el perro, pero de menor tamaño es un candidato a sustituirle en las largas pruebas de toxicología en que se consumen grandes cantidades de los productos a testar (los perros *beagles* pesan unos 12 Kg, mientras los hurones alrededor de 1 Kg; de la sustitución resultaría un importante ahorro de producto, ya que se dosifica diariamente y durante más de 16 meses), lo cual eleva mucho el coste de dichas pruebas. Hoy día se les está encontrando a los hurones otras muchas aplicaciones.

### *Gato*

El gato (*Felis catus*) es un carnívoro que convive con los humanos desde hace más de 5.000 años, pero pese a estar domesticado puede ser peligroso en el laboratorio, pues cuando se asusta o irrita es agresivo, razón por la cual conviene siempre sacarlo de la jaula (de fondo retraíble) ya anestesiado. Aunque existen casi un centenar de distintas razas de gatos sólo debe usarse la que se adquiere en criaderos especializado en animales de laboratorio, con pedigrí definido.

El uso del gato en experimentación ha decaído grandemente, pero sigue siendo útil en estudios cardiovasculares —por ejemplo, una vez anestesiado conserva sumamente constante la presión arterial, frecuencia cardíaca y electrocardiograma—; también en el desarrollo de sustancias que actúan en el sistema nervioso central y en estudios de comportamiento, por ejemplo, es un buen modelo para implantación de electrodos intracerebrales.

### *Perro*

El perro (*Canis lupus*) es el animal que más convive con los humanos y desde muy lejanos tempos, pues se calcula que fue domesticado hace

unos 10.000 años. En realidad, proviene del lobo silvestre, pero no hay duda de que se ha «humanizado» de tal forma que ha cambiado completamente de comportamiento e, incluso, de características y parámetros biológicos.

Durante muchos años fue el modelo preferido para comprender la fisiología animal, para lo cual se practicaban los estudios en cualquier tipo o raza de perros que fueran asequibles al investigador (se acudía corrientemente a los animales vagabundos de las grandes urbes). Recuérdese que el gran fisiólogo del siglo XIX, Claude Bernard, en un momento de escasez de estos animales llegó a sacrificar el perro de compañía de su propia hija, lo que representó un desastre familiar.

Actualmente está normalizado que únicamente se pueden usar en el laboratorio los animales provenientes de criaderos especializados, que se hallan bajo controles sanitarios, de pedigrí conocido, así como de alimentación y cuidados cumpliendo las normas éticas y de bienestar animal.

De entre las más de 300 razas de perros conocidas, la que ha sido establecida como modelo para la experimentación ha sido la raza *Beagle*, que es la clásica cazadora en jaurías, la cual ha sido usada en Inglaterra para las cacerías del zorro y del ciervo. Fue, sin lugar a dudas, un acierto escoger tal raza para la experimentación, pues presenta unas características idóneas a tal fin: es de peso mediano (10-12 kg), sus individuos son muy homogéneos, moderadamente ladrones, muy mansos, no excesivamente inteligentes, su cría es fácil y abundante; una gran ventaja es que al tratarse de componentes de una jauría, tienen al cuidador o usuario como el individuo dominante de mayor jerarquía, por lo que siguen sus instrucciones gustosamente.

La utilización del perro ha ido decayendo, ya que en los países anglosajones, que le tienen un gran aprecio, son rechazados en investigación, como animal muy cercano a los humanos. Sin embargo, siguen siendo la clásica especie imprescindible en pruebas toxicológicas ya que en las normas legisladas, cuando dice que determinada prueba debe realizarse en una especie «no roedor», tradicionalmente se está tomando el perro. Además, juntamente con el cerdo, son esenciales en cirugía experimental, aportando de ese modo una gran ayuda al desarrollo de la labor de los cirujanos. No hay que olvidar que la cirugía es una de las causas que ha contribuido a la extensión de la esperanza de vida de la Humanidad, al salvar de una muerte prematura a gran cantidad de

personas, y ha participado en la mejora de la calidad de vida de muchos de los humanos.

Aparte de estas especificaciones, el perro ha estado presente en todos los terrenos de la investigación biológica y biomédica: fisiología y farmacología cardiovascular, incluyendo la determinación de parámetros básicos: estudio de antiarrítmicos, arteriosclerosis, circulación extracorpórea, hematología...; shock endotóxico; trasplantes; estudios digestivos sobre secreción de jugo gástrico, producción y prevención de úlceras, regeneración hepática, secreción pancreática...; farmacocinética, metabolismo y excreción; nutrición y absorción de sustancias; obesidad y un sin fin de otras diversas áreas, llegando a incluir los estudios dentales. No hay que olvidar que fue el animal en el que llegó a establecerse, por I. Pavlov, la diferencia entre los reflejos condicionados y los incondicionados.

### *Cerdo*

Así como el perro proviene del lobo, el cerdo procede del jabalí (*Sus scrofa*); en experimentación se comenzó empleando la raza *Large White*, pero aunque prestó muchos servicios a la investigación resultaba demasiado grande para ser albergado y manejado con facilidad en el laboratorio, por eso, mediante cruzamiento con hembras de jabalí se consiguió una variedad a la que se ha denominado como *mini-pig* cuyos adultos no pasan de unos 30 kg de peso y de ella se derivó la «micro-cerdo» más adecuada para el laboratorio.

La razón de que se emplee como modelo animal es que presenta un gran parecido con la anatomía y fisiología humanas. Lo más notable, es la similitud de su sistema cardiovascular, por lo tanto ha dado mucha información sobre la anatomía de las arterias, mecanismos fisiológicos de la hemodinamia, sobre conducción miocárdica, patologías como el infarto de miocardio, la aterosclerosis y anomalías congénitas... Por otra parte, al ser omnívoro —a diferencia del perro— el aparato digestivo tiene también una gran semejanza con el de la especie humana, por ejemplo, en la formación y protección de úlceras gastroduodenales. Se emplea para estudios de piel, como es el caso de la absorción de fármacos por vía transdérmica. Es un buen modelo también de los problemas de dentición y de absorción por vía intestinal. Pero, sobre todo hay que destacar la importante contribución que está dando a la cirugía experimental.



En suma, se puede comentar que así como al perro se le ha considerado como el «amigo del hombre», el cerdo es sin ningún género de dudas el animal más generoso con nuestra especie humana pues nos entrega toda su carne (desde la cabeza hasta las pezuñas y el rabo) y vísceras para la alimentación, la piel para la industria, la insulina durante muchos años, la córnea para trasplantes, su anatomía y fisiología para la investigación y sirve para la innovación de técnicas quirúrgicas.

### *Los rumiantes*

Los rumiantes que más han sido estudiados son los domésticos, principalmente: oveja, cabra y vaca. Naturalmente, han servido para estudios de anatomía y fisiología, pero también, farmacología veterinaria. A lo largo del texto ha quedado constancia de investigadores que describieron con detalle el esqueleto de los animales domésticos, la creación de escuelas de veterinaria y otros ejemplos del uso de rumiantes en investigación.

Pero no hay que olvidar que la fina observación del inglés Jener dio lugar nada menos que a las vacunas, de forma que toda la medicina preventiva lleva por nombre el recuerdo del animal que le dio origen: la vaca.

Recientemente, cuando se produjo el gran misterio del origen de la enfermedad encefalopatía espongiiforme o la popularmente llamada «enfermedad de las vacas locas», estos animales dieron lugar a uno de los descubrimientos más sensacionales de finales del siglo XX, como fue el conocimiento de que los agentes productores de tal enfermedad no era agentes infecciosos (virus, bacteria, hongos...) sino unas proteínas que no se reproducen sino que inducen el cambio de conformación espacial de las otras proteínas con quienes se ponen en contacto, es decir: los priones. Por supuesto, el extraordinario hallazgo le representó a su descubridor Stanley B. Prusiner (n. 1942) el recibir el Premio Nobel de 1997. Es bueno, a este respecto, recordar que propiamente, en el animal donde primero se advirtió experimentalmente tal proceso fue en las proteínas del cerebro del hamster, lo que luego se confirmó en la rata antes de pasar a hacer los estudios en rumiantes: ovejas y vacas.

Un futuro esperanzador para obtención de productos biológicos de difícil síntesis, es acudir a las recientemente llamadas «biogranjas», donde

las protagonistas son las vacas. El principio es producir vacas trasgénicas en cuyo genoma se ha incluido un gen que codifica la sustancia que se desea obtener (insulina, proteínas, anticuerpos monoclonales,...) y un segundo trasgene que vectoriza la excreción del producto por vía láctea, de forma que por ordeño se obtiene una leche que incluye la sustancia que se desea beneficiar, lo que precisa ya únicamente una sencilla técnica de separación y purificación.

En cuanto a las cabras, estos animales tienen la particularidad de que en su cerebro cada hemisferio tiene su circulación independiente, lo que se aprovecha para comparar el efecto de un fármaco administrado a uno de los hemisferios, teniendo el otro (no tratado) como control de la experiencia.

Mientras que respecto a las ovejas, es bueno tener presente que la primera experiencia en animal, que conocemos, fue el seccionar el nervio óptico de una oveja y comprobar que había perdido la vista; experiencia que fue realizada por Alcmeón de Crotona hace 26 siglos, dato que no deja de tener su interés el recordarlo aquí por su valor histórico, como queda ya comentado en uno de los primeros apartados del texto. Tampoco hay que olvidar lo que supuso la clonación de la oveja Dolly.

### *Caballo*

Hasta la invención del automóvil a fines del siglo XIX y aún en nuestros días, el caballo ha convivido permanentemente con la humanidad, pues como es de todos conocido ha sido el modo de transporte y el realizador de gran cantidad de trabajos. Entre los muchos servicios que ha rendido a nuestra especie también se incluye el ser objeto de investigación. Recordemos que ya queda dicho que a finales del siglo XVI se publicó el libro de Carlo Ruini titulado *Anatomia del cavallo, infirmità e suoi remedi* que constituyó un verdadero clásico por los conocimientos que en él figuran del esqueleto, anatomía, funciones, patología y terapéutica aplicable a estos animales.

Por supuesto es el modelo experimental para el estudio de las enfermedades equinas como la durina y el muermo, producidos por el parásito *Tripanosoma equiperdum* y por la bacteria *Burkholtera mallei*, respectivamente. Para el diagnóstico se determinan los anticuerpos producidos

por dichos microorganismos. Por otra parte, el caballo ha sido empleado durante largo tiempo en la obtención de sueros.

### *Primates no humanos*

En un lenguaje más coloquial todo el grupo de primates no humanos se suele denominar como monos. El suborden «Simios» abarca una multitud de géneros, de los cuales muchos de ellos han sido usados en el laboratorio en alguna ocasión, pero aquellos que vienen a ser los más comúnmente utilizados son: los titís (varios de sus géneros), el mono ardilla, las diversas variantes del macaco rhesus, mandriles y el más cercano a la especie humana, esto es: el chimpancé.

La verdad es que la adquisición y manejo de estos animales es complicada; en primer lugar se trata de animales muy caros, necesitan instalaciones amplias y complejas, un importante gasto en la alimentación, personal muy adiestrado que corre peligro de arañazos y mordeduras que pueden transmitir enfermedades víricas,... lo que hace que no estén al alcance de la mayoría de los laboratorios.

Estos animales deben ser adquiridos en otros laboratorios o criaderos especializados y autorizados, ya que la mayoría de las especies están en peligro de extinción. Además de todas esas complicaciones, existe una fuerte oposición por parte de la sociedad a su utilización. Todo ello lleva a la situación de no poder investigar en simios si no es imprescindible y, si acaso, se admite como último eslabón de una investigación realizada en otras especies animales.

Sin embargo, por su proximidad a nuestra especie, en principio, son los mejores modelos experimentales dado que sus respuestas son las más semejantes a las de los humanos. Su uso en farmacología y en toxicología, en las pruebas de vacunas y medicamentos, dan los mejores resultados. Asimismo, han sido una importante ayuda en estudios de virus y las vacunas correspondientes (erradicación de la poliomelitis, lucha contra el VIH, hepatitis B y C...), en los de parasitología (malaria), en inmunología e inmunosupresión, hematología (para el descubrimiento del factor Rh), en trasplantes de órganos y técnicas quirúrgicas (como las pruebas de «humanización» del endotelio vascular, para evitar rechazos) y, por supuesto, en estudios de conducta y comportamiento (recuérdese las im-

portantes experiencias del Dr. J. M. Rodríguez Delgado, ya comentadas anteriormente) y un sin fin de otras investigaciones.

Algunas características importantes son: se trata de animales omnívoros (aunque en general se alimentan de hojas, frutas, insectos y pequeños animales); el pulgar de las manos es oponible a diferencia de todos los animales antes descritos; han sustituido las garras por uñas planas, comparables a las humanas; los molares y premolares son trituradores, la disposición de las vísceras es también muy cercana a las nuestras y sobre todo, el desarrollo del sistema nervioso central también supera al resto de los animales que han sido mencionados, lo que les dota de una notable inteligencia, con atisbos de raciocinio.

La situación real es que poder investigar en simios, anatómica y fisiológicamente, sería lo más deseable, pero lo complejo de su uso y la cercanía evolutiva a los humanos, que produce rechazo no sólo social, sino en la misma comunidad científica, hacen que sean poco asequibles.

### *Animales exóticos*

En realidad, se puede decir que cualquier ser vivo nos puede dar información relativa a algún punto relacionado con su constitución o especialización, esto es, a su biología y, por extensión, a la Biología. Y que por su idiosincrasia puede ser un mejor modelo experimental —en ciertos casos— que la mayoría de los animales de experimentación convencionales.

Este es el caso de las varias especies de armadillo, de la familia de los desdentados americanos, siendo los más habituales la especie *Doyipus novencinctus* (el nombre de la especie se debe a las nueve bandas de su caparazón) y la *D. mulita* (por el nombre popular que recibe en Argentina), el principal interés de estas especies es su receptividad a agentes infectivos como al *mycobacterium* que produce la lepra humana, la tripanosomiasis, el tifus exantemático y otras, lo que sirve para estudiar en ellos el mecanismo productor de dichas patogías. También se distinguen por casi carecer de respuesta inmunitaria, por lo que se utilizan en trasplantes y en estudios genéticos.

Asimismo sudamericano es el roedor chinchilla (*Chinchilla brevicaudata*) que tiene la particularidad de presentar un sistema acústico amplio

y de fácil acceso en el que se han podido efectuar estudios básicos sobre la estructura y funcionamiento del oído y sobre las sustancias que pueden ser tóxicas o nocivas para la audición.

Del mismo continente han sido objeto de estudio varias especies de zarigüeyas (*Didelphys*), animales difíciles de manejar por lo agresivos y portadores de una potente dentadura, pero que son buenos modelos para el estudio de la enfermedad de Chagas y otras patologías tropicales.

Los murciélagos, tan abundantes en sus especies, algunas de ellas se han estudiado no sólo para comprender su mecanismo de emisión de ondas ultrasónicas, sino también en los procesos de termorregulación, de hibernación, de coagulación sanguínea, de menstruación y de la transmisión de la rabia al ganado bovino.

Para la comprensión de la carencia de termorregulación se ha acudido a seres poiquiloterms, como son las iguanas, serpientes y tortugas.

## Aves

Las aves forman una Familia muy numerosa en la que se incluyen más de 8.500 especies, que en general son de una gran uniformidad en su anatomía básica. Constituyen casi el 10% del total de animales utilizados en la experimentación. De entre ellas destacan el pollo, la paloma y la codorniz.

De la especie *Gallus domesticus* son de gran rendimiento los huevos frescos para la preparación de medios de cultivo y los embrionados para otras diversas funciones: la producción económica de antígenos dedicados a pruebas de diagnóstico; la fabricación de vacunas de bajo coste; la adaptación y conservación de cepas de bacterias y especialmente de virus (de gran importancia); para estudios de desarrollo como la embriología, la virología o la toxicología.

En la utilización de huevos para los citados fines, es preferible que sean obtenidos de una estirpe de gallinas mantenidas en condiciones SPF para evitar contaminaciones y poder manipular los huevos e inocularlos en un entorno aséptico, así como la seguridad de que no existan anticuerpos que puedan inhibir la multiplicación de los virus que se hayan inoculado. En trabajos sobre el embrión se seleccionan gallinas de puesta de huevos con cáscara blanca que permite localizar más fácilmente el embrión.

Los polluelos sirven para gran cantidad de experiencias biológicas, por ejemplo, la cuantificación de la velocidad de traslación del mucus respiratorio, debido a la transparencia de la tráquea en los individuos jóvenes. Los adultos se emplean en la confección de vacunas y en pruebas de diagnóstico; por otra parte, son donantes para serología; también sirven de modelos en estudios de inmunología, vacunación y toxicología.

La codorniz (*Coturnix coturnix*) ha comenzado su manejo en experimentación a partir de la mitad del siglo pasado, gracias a su alta tasa de reproducción pues en 100 días se recogen cerca de 90 huevos, de cada hembra, lo que representa unas cinco generaciones al año; otra ventaja de la cría de codornices son los menores espacios que requiere su estabulación, al tratarse de un ave de muy reducido tamaño. Se aplica normalmente a estudios de embriología, toxicología y farmacología, por ejemplo, como modelo de hiperlipemia ya que espontáneamente sus niveles en sangre de colesterol son elevados, en comparación con la mayoría de otras especies animales.

Las palomas (*Columba sp.*) y las tórtolas (*Streptopelia sp.*) suman más de 650 especies y unas 800 razas diferentes; en total constituyen el 0.1% de animales utilizados en experimentación, la cual se centra en estudios de fisiología, aterosclerosis, conducta, farmacocinética y toxicología.

## **Invertebrados**

Está aumentando la utilización de invertebrados debido a la norma —incluida en las 3Rs (ver más adelante)— que recomienda a los investigadores que en caso de que sea imposible evitar la experimentación animal, se debe acudir a las especies animales de menor sensibilidad al dolor, siempre que sea posible para las investigaciones que se lleven a cargo.

Pero aparte de este motivo hay muchos terrenos de la investigación en que son especies de animales invertebrados las que pueden dar mayor información. Es ya un clásico el empleo del díptero conocido como mosca de la fruta o del vino (*Drosophyla melanogaster*) en estudios de genética, pero además la drosófila está hallando muchos otros campos en que su aporte es decisivo; como ejemplo de ello es la gran utilidad de este insecto en los estudios de antioxidantes y su aplicación para seleccionar sustancias que pueden prevenir el envejecimiento, para lo que se

usa como modelo la expansión de la esperanza de vida de dicha especie, que normalmente es de  $100 \pm 3$  días; como ejemplo son los trabajos del equipo del Dr. español Jaime Miquel, desde la NASA, así como las experiencias que realizó en los programas de astronáutica enviando colonias de drosófilas en las cápsulas espaciales, tal como ha sido comentado en el apartado correspondiente del texto. Por supuesto varias especies de insectos han servido para valorar la eficacia de sustancias empleadas como plaguicidas.

A fin de partir de experiencias rápidas para seleccionar sustancias de actividad biológica se están usando invertebrados como los pequeños crustáceos *Artemia salina* y la *Daphnia pulex*. El primero de ellos tiene un complejo ciclo de reproducción, pues de la abundante puesta de la hembra aparecen después de la eclosión de los huevos una forma larvaria denominada nauplio el cual crece lentamente hasta el estado adulto, de entre 8-13 mm de longitud, que vive —como su nombre indica— en aguas salinas, pero no marinas, sino en salares interiores; este animal tiene la ventaja de que los huevos se conservan en sequedad, por largo tiempo; en la actualidad se está empleando con profusión en pruebas de toxicidad, determinando la Concentración Letal 50 (CL50) —vía alternativa que evita la muerte de miles de ratones— y en detección de sustancias bioactivas; se consideran productos con actividad biológica (con posibilidad de que sean farmacológicamente útiles) cuando muestran alguna acción a concentraciones  $<1.000$  ppm.

*Daphnia pulex* o pulga de agua comparte con el anterior crustáceo muchas de sus características como la de que sus huevos se conservan bien en periodos de gran sequedad; este animal vive en agua dulce, aunque se conocen también especies marinas; se mueve por el agua dando saltos bruscos, de lo que se deriva el nombre vulgar que se le ha dado; la reproducción es partenogénica y en estado adulto llega a medir 25 mm. La utilización experimental es muy parecida a la anterior, en toxicología mediambiental y en valoración de bioactividad; su rápida reproducción se aprovecha en estudios de genética.

Otro crustáceo, pero de mayor tamaño, usado en determinación de residuos de pesticidas, es el camarón (varias especies de decápodos).

Se ha convertido animal de experimentación importante el artrópodo quelicerado llamado Cangrejo herradura o cacerola (*Limulus oplyphemus*), pues tiene una forma acacerolada de hasta 50 cm de longitud; este extra-

ño animal que habita en las costas del Atlántico Norte y en el Golfo de México, posee en su sangre unas células semejantes a las amebas, por lo que se denominan amebocitos, cuyo lisado acuoso se emplea para evitar la antigua prueba de pirógenos en conejos; en este caso, el lisado de amebocitos al enfrentarse a una solución que contenga lipopolisacáridos (endotoxinas bacterianas) produce un coágulo característico que puede ser fácilmente reconocido y aún cuantificado.

No han sido ajenos a la investigación biológica otros órdenes como celentéreos, así es que Leland Hartwell, Timothy Hunt y Paul Nurse recibieron el Premio Nobel en 2001 por haber descubierto y descrito las «llaves reguladoras del ciclo celular» responsables de la puesta en marcha de la división y crecimiento celular, precisamente trabajando con erizos de mar.

El año anterior fue concedido el preciado Premio a los investigadores Arvid Carlsson, Paul Greenberg y Eric Kandel por descubrir las sinapsis de transmisión lenta entre neuronas en un molusco, el caracol marino *Aplasia*, lo que ha ayudado a comprender las vías nerviosas incluidas en los procedimientos de memoria y aprendizaje.

Son más usuales como modelos experimentales distintos géneros y especies de gusanos, de los que hoy día se emplea con gran éxito el nematodo *Caenorhabditis elegans*, por su escaso número de cromosomas y otras varias aplicaciones en el terreno de la biología molecular. Este pequeño gusano que apenas mide 1 mm y es hermafrodita, posee una serie de importantes ventajas para los estudios celulares y moleculares: es transparente a lo largo de toda su vida, por lo que se puede seguir su desarrollo por observación microscópica; es sumamente sencillo, ya que está constituido de apenas 1.000 células; su genoma posee únicamente 6 pares de cromosomas; es el primer ser pluricelular cuyo genoma ha sido secuenciado en 1998; se han llegado a conocer más de 1.900 genes y unos 97 millones de pares de bases.

Es notoria su utilidad a partir de los años setenta de la última centuria, en estudios: de genética, de expresión de genes, de desarrollo de las células, formación de tipos de receptores y otros muchos. La persona que apreció y estudió el potencial de *C. elegans* fue el investigador Sydney Brenner, por lo que recibió el Premio Nobel.

Por supuesto, los gusanos son imprescindibles en los estudios de anti-helmínticos de aplicación clínica. Por otro lado, no hay que olvidar que el



primer anti-coagulante que se descubrió provenía de la saliva del anélido sanguijuela. Este mismo gusano fue largamente utilizado en terapéutica, desde la antigüedad hasta nuestros días (recordemos que fue aplicado a Stalin en sus últimos momentos) para sustituir a las sangría.



## **¿PERO QUÉ DEBEMOS EN JUSTICIA A ESTOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN?**

Por un lado, el adelanto de todas las ciencias aludidas y muchas más. Pero eso tal vez no pudiera justificar, a juicio de algunos, el empleo de tantos animales en el laboratorio; sin embargo, hay algo de gran importancia para la Humanidad: el enorme adelanto de la farmacología, que es la lucha del hombre contra el dolor y la enfermedad; de hecho, prácticamente la mitad de los adultos están vivos gracias a los estudios realizados con animales, ya que hasta épocas recientes (principios del siglo XX) tan sólo un 50% de los nacidos llegaban a la mayoría de edad, mientras que en la actualidad debido a los adelantos de la medicación, la cirugía, la nutrición y la higiene, la mortalidad infantil se ha reducido a apenas un 3 por 1.000. Desgraciadamente esto sólo se cumple en el llamado «Primer Mundo», sin embargo en otras áreas, las cifras de mortalidad infantil siguen siendo escandalosas.

Los adelantos de la farmacología implican programas complejísimo de estudios de farmacodinamia, cinética, toxicidad, metabolismo, bioquímica, etc... todos ellos con el animal como protagonista. Así es como miles y millones de vidas humanas se salvan o son aliviadas en sus dolencias gracias a la experimentación de los nuevos medicamentos y a las técnicas quirúrgicas que se ensayan (en la etapa preclínica, antes de la utilización en los humanos), en los animales de laboratorio.

Estos sencillos animales ocupan el lugar de los hombres y las mujeres que sufren, y pierden ellos sus vidas porque nos sirven para ayudar a salvar o mejorar la calidad de las nuestras. En el idioma corriente cuando

alguien da su vida por salvar la de otro, le calificamos, con perfecta razón, como un héroe. Por tanto, esos miles de animales son verdaderos héroes, en el sentido más justo de la palabra; les debemos gran parte de nuestra salud, por lo que merecen todo nuestro respeto y gratitud.

La utilización, por la Humanidad, de los animales de laboratorio no deja de ser un ejemplo más del cumplimiento de un proceso ampliamente extendido en toda la Naturaleza: el que unos seres vivos se benefician de otros, para la conservación de la propia especie. Pero en la Naturaleza lo hacen única y exclusivamente para cubrir sus necesidades, así ha de ser entre nosotros.

Los humanos a lo largo del tiempo, han ido encontrando nuevas aplicaciones a la utilización de los animales; al principio sólo representaban para ellos una fuente de alimentos y de vestido. Posteriormente, con la domesticación aparece el animal como colaborador del hombre en la realización de diversos trabajos. Es aquí donde podríamos situar al animal de experimentación, como recurso de inapreciable valor en el necesario avance del conocimiento de la biología y la medicina, tanto humana como veterinaria.

Debemos, pues, respetar a los animales, ante todo por tratarse de seres vivos dotados de sensibilidad y, por tanto, capaces de sufrir. Realmente ha sido un error secularmente mantenido hasta nuestros días el considerar que existe una barrera cualitativa entre el hombre y las otras especies animales, en el sentido de suponer que carecen de las potencias psíquicas que se dan en la Humanidad; hoy sabemos, con satisfacción, que los animales también sienten emociones, desarrollan afectos, sufren frustraciones, se comunican entre los de su especie con idiomas propios de las mismas y poseen un cierto tipo de pensamiento, todo ello, eso sí, cuantitativamente menos complejo y desarrollado que en el ser humano, pero no son en absoluto carentes de una psique propia.

Ya sólo por esas razones los humanos les debemos respeto como a seres cercanos a nosotros, con los que compartimos muchas de sus capacidades, pero además les somos deudores por la enorme ayuda que nos prestan en muchas de nuestras actividades, incluida la Ciencia y la Sanidad, como ha sido comentado largamente.

Este respeto debe manifestarse, a la hora de utilizarlos como reactivo biológico, por la observación de una serie de normas, entre las que podríamos destacar las siguientes:

— Los animales utilizados en experimentación deben proceder de criaderos especializados, en los que las condiciones de mantenimiento deben ser las adecuadas para dichos animales, las cuales son definidas y controladas por científicos competentes en estas funciones.

— El investigador deberá poner en práctica los métodos adecuados para evitar o limitar al máximo cualquier sufrimiento físico o psíquico del animal de laboratorio y valorará la probabilidad de que los resultados que se van a obtener permitirán mejorar la salud y el bienestar de nuestra especie o la de otros animales.

— El investigador deberá asimismo utilizar los métodos estadísticos, modelos matemáticos y sistemas biológicos *in vitro* que permitan reducir el número de animales a utilizar.

— Se empleará aquellos animales mejor adaptados al ensayo, absteniéndose siempre de la utilización de especies en peligro de extinción.

— Para garantizar el cumplimiento de todo lo dicho anteriormente, los ensayos con animales deberán ser realizados directamente por científicos cualificados o bajo su riguroso control.

Estos puntos que hemos señalado rigen en la mayoría de países, con el fin de regular todo lo referente a experimentación con animales de laboratorio. En nuestro país, se ha legislado en tal sentido; así, con fecha 14 de marzo de 1988, ha sido publicado en el «BOE» núm. 67 (18 de marzo de 1988) un Real Decreto (núm. 2331 1988), cuya finalidad se recoge en el artículo 1º, que dice:

*«El objeto del presente Real Decreto es asegurar la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos; que a dichos animales se les concedan los cuidados adecuados; que no se les cause innecesariamente dolor, sufrimiento, estrés o lesión prolongados; que se evite toda duplicación inútil de los experimentos y que el número de animales utilizados se reduzca al mínimo».*

A lo que sigue una serie de normas que posteriormente han sido completadas en las Disposiciones Generales que se han publicado (BOE núm. 256, de 25 de octubre de 1990) como consecuencia del «Instrumento de Ratificación», de fecha 2 de agosto de 1989, por el que España se adhiere al «Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados».

dos utilizados con fines experimentales y otros fines científicos»; dichas Disposiciones Generales concretan normativas sobre:

- Cuidado y alojamiento de los animales.
- Ejecución de los procedimientos de experimentación.
- Autorización de los experimentos.
- Condiciones de cría en los establecimientos usuarios.
- Uso limitado de los animales con fines de docencia y formación.
- Recolección de datos estadísticos sobre el uso de los animales.
- Control de los procedimientos empleados.
- Consultas periódicas con el Consejo de Europa, para examinar la aplicación del citado convenio.

Todo lo cual puede parecer hasta cierto punto innecesario, pues es evidente que cualquier investigador que trabaja con animales ha de sentir un profundo aprecio hacia estos seres, ya que ha elegido una profesión que exige el continuo contacto con ellos; y es él, también, el que mejor valora la inmensa ayuda que estos animales representan para cualquier estudio biológico.

Tales reglamentaciones son, sin embargo, necesarias, aunque sólo sea como compromiso frente a la sociedad, de que se cumplen unas normas de utilización ética y racional del animal de laboratorio.

Lo que la Humanidad no debería hacer jamás —pero está mostrando muy poco escrúpulo al respecto— es eliminar miles de vidas por afán puramente comercial: para obtener artículos superfluos o de lujo; o, caso tan tristemente frecuente, por desprecio, al no tener en cuenta la vida de los animales, como sucede en las hecatombes debidas a la polución de las aguas, modificación de *habitats* naturales, intoxicación por productos químicos, etc.

Por contra, la utilización de estos bravos compañeros de trabajo con fines de beneficio social y humano, no es más que un medio que nos permite avanzar en nuestra lucha contra el sufrimiento y la muerte prematura de los humanos. Por eso, los investigadores biológicos reconocen en el animal de experimentación su mejor y más fiel colaborador.

Respondiendo precisamente a toda una serie de exigencias latentes desde hace tiempo en el ánimo de muchos profesionales e investigadores de la industria farmacéutica, la universidad y otros centros de investigación, cuyo trabajo cotidiano está directa o indirectamente relacionado con el animal de experimentación, ha surgido la Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), entre cuyos fines se pueden citar:

— Colaborar en el establecimiento y difusión de una legislación reguladora del uso de seres vivos en experimentación, al estilo de las ya existentes en la mayoría de los países desarrollados.

— Informar sobre todos los aspectos que afecten a la calidad del animal de laboratorio: instalaciones, producción, genética, patologías, etc., organizando cursos teórico-prácticos sobre estos distintos temas.

— Relacionarse con las diversas sociedades científicas existentes en todo el mundo, para lograr así un avance más rápido y coordinado en conocimientos científicos, dependientes de la experimentación animal.

\* \* \*

Es evidente, que hay que seguir el camino emprendido hacia la mejora de la salud humana y que todavía queda mucho por recorrer: debemos enfrentarnos aún con múltiples enfermedades, luchar contra el deterioro de la vejez, contra los desequilibrios psíquicos, contra el dolor; y todo esto no puede llevarse a cabo si no es con la colaboración de nuestros pequeños héroes: los animales de experimentación.

Pese a todas estas consideraciones, principios éticos, normas y razones justificativas del empleo de animales de experimentación, hay un hecho incontrovertible y es que los humanos estamos sacrificando cantidades desproporcionadamente grandes de animales de laboratorio, alcanzándose cifras inimaginables; se calcula que sólo en Europa pierden la vida en experimentación biológica, en un año, aproximadamente más de 15 millones de estos sufridos animales. Y en todo el mundo ya pasan de los 100 millones anuales.





## APARATOS E INSTRUMENTAL

Es claro que en la experimentación animal han intervenido tres factores sin los cuales no habría sido posible su desarrollo: los investigadores, los animales y los aparatos e instrumental precisos en los laboratorios experimentales.

En la Historia de dicha actividad se han repasado los principales científicos que a lo largo del devenir de nuestra cultura fueron los que aportaron observaciones y prácticas que condujeron a sentar hipótesis y teorías, que al confirmarse desembocaron en los descubrimientos que han significado el avance en las ciencias biológicas. Asimismo, se ha incluido una somera descripción de las especies animales que han constituido la base de los trabajos sobre seres vivos y se ha reflexionado sobre la actitud y responsabilidades que los experimentadores deben adoptar ante sus más cercanos colaboradores, que son precisamente los animales de laboratorio.

Queda, por lo tanto, hacer alusión al instrumental que se ha precisado para obtener el registro y cuantificación de los fenómenos examinados y analizados. Es obvio que no se pretende hacer una descripción exhaustiva, ni siquiera detallada de los aparatos y métodos que han venido utilizándose, sino únicamente serán citados algunos de los más básicos de las épocas iniciales de la experimentación, sin pretender llegar a la actualidad en la que se están manejando aparatos tan prolijos y sofisticados, que su descripción requeriría una obra específica al respecto.

## Quimógrafo

En la época en que Claude Bernard trabajaba desarrollando los estudios fisiológicos y creaba su escuela en París, el físico y fisiólogo alemán Karl Ludwig, en la Universidad de Magdeburgo, inventó, en 1847, uno de los aparatos que han representado un gran avance en los laboratorios experimentales: el quimógrafo.

Cualquiera que haya trabajado en fisiología o farmacología hace más de 50 años, recuerda perfectamente que este aparato consistía en un tambor cilíndrico que giraba movido por un motor; el cilindro se recubría de un papel ahumado en el que mediante un estilete comunicado al fenómeno que se quiere registrar —por ejemplo, a un manómetro de mercurio para registrar la presión arterial de un animal anestesiado—; el tal estilete rascaba el papel ahumado en el que quedaba inscrito el registro deseado. Uno de los grandes inconvenientes del aparato consistía en que había que fijar el papel ahumado una vez terminada la experiencia, pasándolo por un baño fijador (solución de goma arábiga), a fin de que se pudiera conservar el registro; el peligro de que al manipular el papel un roce fortuito borrara parte del registro, era inminente y frecuente, con lo que se perdía el trabajo realizado.

Sin embargo, el invento era de singular importancia y con el tiempo se fue perfeccionando por los distintos usuarios. Ante la demanda de los laboratorios de toda Europa, hubo fabricantes de instrumental que enseñada ofrecieron quimógrafos cada vez más perfectos, con los accesorios más usuales. Con ellos se pudieron registrar gran cantidad de parámetros: movimientos musculares, tanto de músculos lisos como estriados, presiones de líquidos y de gases, frecuencia de fenómenos repetitivos, flujo de líquidos, caudal de secreciones, etc...

Finalmente, antes de desaparecer y pasar a los museos, el papel ahumado fue sustituido por papel blanco y los trazos se consiguieron reemplazando el estilete por un pequeño tinterillo dotado de un fino tubo inscriptor. De tal forma el registro quedaba en negro sobre blanco, a la inversa del anterior, que siempre había sido de trazo blanco sobre fondo negro.

Ludwig, el inventor del quimógrafo, en 1869 fundó en Leipzig el Instituto de Fisiología, que fue modelo de centros de investigación para escuelas de medicina de todo el mundo, en el cual se llevaron a cabo multitud de estudios de: fisiología de la circulación sanguínea, excreción

de orina, movimientos respiratorios, procesos digestivos, secreciones hormonales y otros varios.

## **Polígrafo**

Afortunadamente, a mediados de los años sesenta del pasado siglo fueron ya asequibles y de uso corriente los polígrafos de uno o varios canales, en los que el registro se traza mediante «plumas» inscriptoras movidas electrónicamente, las cuales recogen las modificaciones de señales eléctricas proveniente de los correspondientes transductores.

Se denominan transductores los accesorios que se aplican directamente, o por medio de catéteres, al animal en el territorio u órgano cuyas respuestas se desean registrar; el transductor recoge unos cambios mecánicos —contracciones musculares, cambios de presión...— y los traducen a señales eléctricas que se introducen en el polígrafo y mueven los inscriptores cuyos trazos quedan inscritos en el papel de registro, que se desliza a la velocidad programada.

Existen transductores de presión, de flujo (de líquidos, de aire), de contracción, de traslación, de goteo, de frecuencia de señales... adaptados para registrar un buen número de respuestas fisiológicas; en los consiguientes registros el experimentador puede cuantificar los parámetros estudiados. La fidelidad de los registros, la sensibilidad de los transductores, la comodidad del manejo y las posibilidades de programación del aparato, han facilitado drásticamente las experiencias en animales.

## **Colorímetros**

Desde el siglo XVIII se comenzó a usar la colorimetría para conocer la concentración de sustancias en solución. Para ello se acudía a las reacciones coloreadas y se comparaba la intensidad del color obtenido en los tubos que contenía la solución problema, con una solución patrón, de concentración conocida. La intensidad de color era medida determinando la absorción de un rayo luminoso que atravesaba la solución en estudio, colocada, obviamente, en un recipiente transparente.

A lo largo del citado siglo fueron varios los autores que se dedicaron a estudiar el proceso y manejar distintos aparatos montados por ellos

mismos; tal fue el caso de Pierre Bouguer (n.1729), de Johann Lambert (n.1760) y en el siglo siguiente Felix Bernard (n.1852) y August Beer (n.1852), este autor modificó, mejorándola, la Ley que había formulado Lambert, quedando establecida la Ley de Lambert-Beer que es el fundamento teórico de la colorimetría, esencial para el cálculo de las concentraciones.

Los primeros colorímetros eran leídos a ojo hasta que en 1868; Jules Duboscq (1817-1886) presentó un modelo de colorímetro —que llevó su nombre—, el cual seguía siendo de lectura visual pero podía determinar la absorbancia de una solución coloreada, por lo que se impuso como de mayor utilidad.

El aparato, similar a un microscopio, llevaba por dentro dos cilindros huecos en cuyo interior se introducían las soluciones coloradas que debían compararse; mediante otros dos cilindros, encajados en los anteriores, que eran móviles independientemente se podía graduar la capa de solución de un lado y de otro que eran atravesadas por la luz blanca procedente del espejo inferior; desde el ocular se veían los dos campos, de forma que accionando (subiendo y bajando) el cilindro del campo problema llegaba a igualarse el color con el de el campo patrón. En ese momento la absorbancia de color de la capa de solución problema era la misma que la de la capa de solución patrón y de ahí se verificaban los cálculos correspondientes.

Con este colorímetro se pudo trabajar hasta que la lectura de la absorbancia de una solución coloreada se hizo mediante una célula fotoeléctrica que medía la cantidad de luz que atravesaba la solución —colocada en un tubo de vidrio— y cuya intensidad era leída en una escala móvil. Se había conseguido el fotocolorímetro.

## **Espectrofotómetro**

Así como del quimógrafo se derivó fisiógrafo o polígrafo, el fotocolorímetro ha sido el precursor del espectrofotómetro. En efecto, el nuevo aparato es similar al anterior pero con la particularidad que posee en su interior un sistema de filtros de la luz blanca; mediante un dial puede seleccionarse la longitud de onda específica de la sustancia problema que se halla en solución en la cubeta.

De forma semejante al anterior aparato, en una escala se lee la absorbancia de la muestra, de cuyo dato se deduce la concentración problema.

De fundamento parecido se han ido construyendo espectrofotómetros de fluorescencias, específicos de rayo X, de resonancia magnética nuclear, de masas y otras variantes.

## **Respirómetro**

Otto Heinrich Warburg (1883-1970) fue un bioquímico y fisiólogo alemán, nacido en Friburgo que estudió en Berlín y Heidelberg, hasta convertirse en el Director del Instituto de Fisiología Celular Max Plank de Berlín. Toda su investigación estuvo dirigida a explicar los mecanismos de oxidación de las células, especialmente de las cancerosas, y la explicación de las enzimas implicadas en los procesos de la respiración y de la fermentación. Para poder medir los pequeños volúmenes de oxígeno absorbidos por los tejidos al respirar y los de anhídrido carbónico exhalado, tuvo que desarrollar un aparato compuesto por un juego de micropipetas unidas en su base a celdillas donde se situaban las células en caldos de cultivo, y de las correspondientes llaves que permitían recoger y cuantificar los gases. El complicado aparato, de una gran utilidad para tal tipo de estudios conservó el nombre de su autor: aparato de Warburg, descrito por primera vez y construido en 1923.

Los estudios realizados por Warburg, que incluyeron también la explicación del proceso de la fotosíntesis de los vegetales, merecieron al autor el Premio Nobel de 1931.

## **Microtomo**

En la larga historia del perfeccionamiento de la microscopía se van superando las dificultades para una correcta visión, no sólo mejorando la calidad de las lentes (apocromáticas, de Chevalier, en 1824), adoptando los oculares de doble lente (Plössl, 1840), potenciando la concentración de la luz por medio de un condensador, interponiendo un líquido entre la preparación y el objetivo (aceite de cedro) para multiplicar los aumentos de las lentes, deshidratando la muestra e incluyéndola en parafina (Kleebs

en 1864, mejorado por Paul Meyer (1840-1917) pocos años después) y tantas otras, sino que fue un importante adelanto disponer de un aparato capaz de conseguir los cada vez más finos cortes de la muestra evitando la superposición de campos al observar.

A este respecto fue fundamental el invento del microtomo diseñado, como su nombre indica, para lograr los cortes del mínimo espesor. El inventor fue Purkinje; el aparato consistía en una finísima cuchilla, accionada a mano, que por medio de un giro rápido levantaba de la superficie del bloque de parafina en cuyo interior se encontraba la muestra, un fino corte (escasas micras de espesor); una vez obtenido el corte se elevaba el bloque, quedando dispuesto para una nueva operación. Este dispositivo facilitó de tal forma la microscopía, que dio lugar a un avance insospechado en el conocimiento de los tejidos corporales.

Johannes Evangelista Purkinje (1787-1869) nacido en la actual República Checa, cursó sus estudios de medicina en Praga y se doctoró con un tema de óptica, a lo que se dedicó toda su vida, llegando a ser profesor de Fisiología y Patología de Breslau, donde fundó una importantísima escuela consagrada a la observación, descripción e interpretación de la estructura de los tejidos animales.



*Johannes Evangelista Purkinje.*

Dada la fama obtenida por Purkinje, el gobierno prusiano le regaló un microscopio de la marca Prössl con el que se hicieron descubrimientos tan notables como: el hallazgo de la vesícula germinal de los huevos de aves; el movimiento de los tejidos ciliados, incluyendo el proceso del mantenimiento del equilibrio, en el oído medio; el sistema de conducción del impulso cardíaco, cuya red final a tomado el nombre de «red de Purkinje»; la estructura de la pared de los vasos sanguíneos; el tejido nervioso, estableciendo las semejanzas y diferencias entre el cerebral y el cerebeloso; las voluminosas neuronas de la capa media, conservan el nombre de Purkinje. En los últimos años de su vida fundó una segunda escuela en Praga, en donde murió.

Un importante adelanto para la mejor observación de las preparaciones de cortes de tejidos se le debe a Wilhem His (padre) (1831-1904), nacido en Basilea, cursó sus estudios de medicina en las universidades de Basilea, Berna y Berlín; después de una breve estancia en París —el centro más importante en fisiología de aquella época— se traslada a Leipzig como profesor de anatomía. Parte de sus investigaciones se dirigieron al estudio de la embriología, en distintas especies animales; para mejor observación del desarrollo de los embriones introdujo unas trascendentales modificaciones en las



*Wilhem His.*

muestras a observar: fue quien creó la técnica de inclusión en parafina, así como la de fijación y montaje de los cortes, para lo que le fue preciso diseñar un microtomo para obtener los dichos cortes. El microtomo que inventó por supuesto ya no se usa hace tiempo, pero la técnica de inclusión en parafina todavía está en uso, pese al tiempo transcurrido.

Hay que hacer una salvedad: no hay que confundirlo con Wilhem His (hijo) (1863-1934), fisiólogo cuyo nombre ha perdurado pues fue quien describió en el corazón el Fascículo que lleva su nombre.

En esta época se continúan las mejoras en los sucesivos modelos de microtomos. Al poco tiempo aparece un nuevo tipo diseñado por Charles Sedgwick Minot (1852-1914), este autor había nacido en Roxbury (Mass., USA), graduado en el MIT (Mass.) y posteriormente formado en biología en París, Leipzig y otras varias ciudades europeas; al volver a Boston fue profesor de Harvard y se dedicó a la embriología estudiando el desarrollo de una amplia serie de animales; para hacer la observación de los embriones y de los fetos se deben hacer una gran cantidad de cortes seriados para la observación al microscopio, lo que indujo a Minot a construir un microtomo que sustituyera el proceder manualmente por un sistema mecánico, con lo que se evitan los cortes irregulares y groseros, logrando conseguir que sean uniformes y de grosor constante de apenas 2 micras de espesor; y con la novedad de que se puedan obtener de forma seriada, lo cual facilita considerablemente los estudios embriológicos. La invención de tal instrumento fue publicado en 1887 en el artículo

*Microtome automatique nouveau*; este modelo ha sido usado por un largo tiempo y todavía es útil en muchos laboratorios.

La tecnología avanza y se dota al microtomo de un sistema por el que la platina es enfriada, por nieve carbónica, con lo que se consigue congelar la muestra que así puede ser cortada directamente: el conocido microtomo de congelación. Posteriormente, aparece el criomicrotomo que opera en una cámara enfriada.

Otro adelanto fundamental han sido los aparatos diseñados para realizar todo el proceso de pretratamiento de la muestra y tinción de la misma, de forma automática, lo que representa un muy importante ahorro de tiempo, así como la homogeneidad de la tinción.

Con el advenimiento del microscopio electrónico se crean los ultramicrotomos en los que la muestra se prepara con glutaraldehído y se obtienen cortes tan finos que son luego atravesados con facilidad por el haz de electrones que sustituye a la luz convencional. Para conseguir los cortes suficientemente finos primero se emplearon cuchillas de cristal, pero pronto fueron muy mejoradas por las de diamante que fue un invento del venezolano Humberto Fernández-Morán (1924-1999), a quien se iba a proponer para el Premio Nobel, que él rechazó porque para ser nominado se le exigía tomar la ciudadanía norteamericana y él prefirió continuar siendo venezolano.

Los modelos de microscopios, basados en distintos principios: el confocal, el de fuerza atómica,... aportan cada vez nuevos avances no sólo en el poder de aumentos, sino que permiten, por ejemplo, el observar células vivas, con la finalidad de presenciar cómo desarrollan sus propias actividades.

### **El «baño de órganos»**

A lo largo del presente texto ha sido repetidas veces aludido el procedimiento de estudiar respuestas fisiológicas o farmacológicas en los órganos diana aislados del total del organismo; pues bien, también el conjunto del «baño de órganos» se ha ido aumentando, complementando y automatizando, con el tiempo, a lo largo del siglo XX.

Las modificaciones han consistido en: ampliar el número de copas (que contienen los órganos) para trabajar en una verdadera batería de los



mismos; perfeccionar la oxigenación, borboteando con carbógeno (mezcla de oxígeno y anhídrido carbónico, en una concentración idónea) distribuido en finas burbujas a fin de aumentar la superficie de contacto entre el gas y la solución que baña el órgano; construir transductores específicos, tales como el denominado *isotónico* destinado a medir cambios de longitud, el *isométrico* que detecta la intensidad de tensión y el *auxotónico* mixto de ambas propiedades; los sistemas automáticos de cambio del líquido nutritivo; el registro en polígrafo multicanales; los sistemas de colocación del órgano en la copa, con la finalidad de aumentar la respuesta; los sistemas de estimulación eléctrica del preparado y otras varias, que dan a esta generosa técnica un mayor rendimiento.

Otro ejemplo es el perfeccionamiento del conjunto de Langendorff (comentado al tratar del autor) de mantenimiento de corazón aislado; esta técnica ha sido objeto de una serie de mejoras que han consistido en la determinación simultánea de: medición de fuerza de contracción sistólica; de la frecuencia cardíaca; del flujo coronario a través del volumen del líquido de perfusión; de la presión intraventricular, con lo que se ha podido determinar el  $dp/dt$  cardiaco; la cuantificación de los metabolitos liberados,....

## Varios

A todo lo cual puede añadirse una infinidad de distintos aparatos para mediciones específicas, como pueden ser: las bombas de respiración artificial, con sus transductores de flujo de gases; los analgesímetros, tanto por calor (placa caliente, rayo calórico) como por presión; la placa de agujeros para la prueba de curiosidad; el eje rotatorio, en estudios de neuroestimulantes; los muy diversos laberintos, terrestres o acuáticos; los pletismógrafos para la medición del volumen de miembros inflamados; los diversos modelos de caja de reflejos condicionados; actímetros que registran la motilidad espontánea o inducida (con pantalla o sin ella); los aparatos de estereotaxia para exacta colocación de electrodos o microcánulas intracerebrales; las bombas de perfusión, fluxímetros, manguitos de medición de presión arterial de forma incruenta; computación de datos; programas estadísticos y de cálculo farmacocinético y una infinidad de aportaciones de las nuevas tecnologías. A lo que hay que añadir el registro de respuestas fisiológicas por telemetría y la obtención de imágenes intracorporales mediante técnicas no invasivas.



# REFLEXIÓN SOBRE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

## Evolución del pensamiento

En el pensamiento de la Grecia clásica se concebía la Naturaleza como un conjunto de objetos y seres ordenados según una jerarquización, lo que se tradujo como una *Scala Naturae*, en la cual cada elemento tiene en sí misma una «causa final», una finalidad concreta: *τελος* (telos). En tal escala el género humano se sitúa en el ápice superior debido a su inherente propiedad de poseer un *λογος* (logos): razón y palabra; este «logos» le permite manejar conceptos como el de placer y malestar o el de la antítesis justicia/injusticia, lo que da origen a la Ética.

El gran pensador Aristóteles coloca a los animales en un escalón inferior cuya finalidad precisamente la considera como el servicio a los humanos; así, los animales domésticos tendrían como «telos» el aportar alimentos para nuestra necesaria subsistencia, mientras los animales salvajes nos dan otros tipos de servicios como sus pieles para cubrir el cuerpo desnudo de nuestra especie (libro Primero de la *Natura*). En este paradigma de servicio, el observar la mecánica de la vida en los animales aún a costa de sacrificarlos o causarles daño (lo que hoy llamamos experimentación animal) no implica menoscabo de la ética, ya que al no poseer «logos» los animales, resultaría en ellos irrelevante el dolor. Ese era su pensamiento.

En la Edad Media, aunque se tarda en redescubrir a Aristóteles, esta idea de la *Scala Naturae* no sólo perdura, sino que se reafirma con criterios teológicos que se fundamentan en que el género humano ha sido creado por Dios a su «imagen y semejanza» como especifica el

Génesis, mientras que debido a la trasgresión de los primeros padres, incurriendo en el «pecado original», hace del dolor un constituyente natural en la Naturaleza, ya que viene a tener un carácter expiatorio del pecado.

Sto. Tomás de Aquino, en el siglo XIII, que sienta las bases de su filosofía en el legado aristotélico, pero adaptado a los principios cristianos, mantiene la idea de la Naturaleza jerarquizada, estableciendo en los seres vivos tres niveles: el mero vivir, propio de los vegetales; el vivir pero con la capacidad de sentir, que distingue a los animales; a lo que se suma en los humanos la propiedad de pensar. En esta escala (vivir / sentir / pensar), dice, es lícito matar a las plantas para dar forraje a los animales, y a éstos para nutrir a los humanos. Por lo que se sigue sustentando la idea de que la especie humana es lo más alto en la Naturaleza, y consiguientemente ello le permite el uso de los animales en cuanto los necesite, ya que son seres cuya finalidad es la de estar a su servicio.

A mediados del siglo XVII nació en Inglaterra un movimiento filosófico que vino a llamarse «emotivismo» —iniciado por Saps y desarrollado por Hume (1711-1776)— en el que se considera a los sentimientos como una potencia superior, que hay que sumar a las clásicas de: memoria, entendimiento y voluntad. Así pasan a tener tal categoría los sentimientos como: el sentido estético o el sentido moral; éste, pasaría a estar relacionado no tanto con el entendimiento, sino con la sensación de repugnancia que conlleva la práctica del mal, como por ejemplo el matar a un ser humano o el abandono de una criatura,... hechos que producen un evidente malestar. De tal modo, los criterios del bien y el mal pasaron a relacionarse con el bienestar o malestar. Y en ese sentido, se puede deducir que el infligir daño o producir la muerte, a los animales, viene a considerarse un mal, ya que hiere la sensibilidad de quien lo produce.

En la segunda mitad del siglo XVIII, Emmanuel Kant, aunque sigue manejando el concepto de que el humano es «el fin de la Creación», al que han de servir los demás animales, siempre apoyado en el Génesis, por ejemplo cuando dice: «*Dios hizo para Adán y Eva, túnicas de los animales*» y cuando el Hombre le dice a la oveja «*Tu piel no se te ha dado para ti, sino para mí*»; siguiendo tal concepto de que los animales son meros servidores, pasan a ser medios instrumentales, hacia los que los humanos tienen únicamente deberes «imperfectos», a diferencia de los deberes «perfectos» que nos debemos entre los de la misma especie,

ya que los humanos tienen «valor en sí mismos» y no como los animales que tienen valor «como medios». Pero interesantemente añade que nosotros debemos ejercer la compasión hacia los animales, argumentando que «quien tenga el corazón endurecido para con los animales, lo tendrá también para sus congéneres».

Ya entrando en el siglo XIX, el moralista inglés Jeremías Benjam, siguiendo la escuela emotivista, en su libro «Introducción a los principios del bien y el mal», refiriéndose a las relaciones entre humanos y los otros animales apunta que «...*quién sabe si algún día puedan tener derechos, que no debían haberseles arrebatado nunca...*»; en tal sentido, arguye que «...*un perro o un caballo son más razonables que un niño recién nacido*».

En el reciente siglo XX se abre un amplio abanico de opiniones, ya encontradas, ya coincidentes al menos en algún aspecto. Se pueden distinguir dos principales corrientes, una que se fundamenta —como los emotivistas— en el concepto de bienestar (*welfare*) y que se conoce como «welferismo», esto es, los humanos debemos velar por el bienestar de los animales; mientras otra confiere a los animales unos «derechos» (*rights*) en todo semejantes a los Derechos del Hombre, pues los considera con un «valor en sí mismos». A su vez, en esta corriente cabe distinguir la interpretación que se puede llamar «dura» que sostiene sin paliativos el aserto anterior, mientras que la «blanda» considera que el «valor en sí mismo» se relaciona con el global de cada especie animal y no forzosamente se refiere a cada uno de sus individuos.

Lo que sí es claro, es que actualmente dadas las legislaciones proteccionistas hacia los animales, éstos han adquirido valores «positivos», es decir, que quien maltrate a los animales comete acciones punibles por la sociedad ya que infringe las leyes adoptadas por la misma. Estas leyes son claramente de tipo «welferista», pues distinguen a los animales superiores capaces de disfrutar del bienestar.

Entre los «rightistas» duros se encuentra el influyente autor Tom Regan, mientras en posiciones más «blandas» se integran un gran cúmulo de investigadores y pensadores; entre estos últimos se puede citar el Prof. Diego Gracia Guillén, Catedrático de Historia de la Medicina en la Universidad Complutense de Madrid, especialista en Bioética que actualmente dirige el Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud.

La posición de otros muchos pensadores y científicos se basa en la observación de lo que ocurre en la Naturaleza, en la que existen numerosas familias y órdenes de animales que ineludiblemente deben utilizar a otras especies animales para subsistir, como son los carnívoros, insectívoros y parásitos, a lo que se suman los omnívoros que aunque se nutren también de especies vegetales, están diseñados por la Naturaleza para una alimentación que incluye la carnívora, cuya fuente obviamente son otras especies animales.

La especie humana, conformada por la evolución como de alimentación omnívora está, pues, estructurada para utilizar especies animales en su nutrición; además, precisa de la utilización de ellos para otros fines, como ha sido en el mantenimiento de la temperatura, ya que siendo la especie humana un animal desnudo —sin capa protectora— para evitar la pérdida de calorías por la superficie corporal ha necesitado cubrirse con la piel de otras especies; asimismo, la lentitud en su traslación ha mejorado grandemente con el uso de animales de montura; a los cuales viene utilizando también en los trabajos que exigen gran esfuerzo, ya que la constitución humana es débil en comparación a otros animales de superior masa corporal; otros tipos de animales son empleados por los humanos como: guarda de sus territorios, compañía, ayuda en la caza, etc... Aquí estaría la experimentación animal cuyo servicio a los humanos es el aumentarle el conocimiento de la naturaleza y el permitirle mejorar su salud.

## CONSIDERACIONES SOBRE LA ÉTICA

Ante el difícil problema de responder la pregunta básica: ¿La especie humana tiene algún derecho para usar de otras especies animales en la investigación biológica? es preciso partir de otra más primordial: ¿Pueden los humanos utilizar animales no humanos (ANH)?

Parece que el primer paso deberá ser observar lo que sucede en la Naturaleza y, en este caso, la respuesta es obvia: Miles de especies animales no pueden vivir si no utilizan y consumen otras especies.

Esta simple observación está basada en la evidencia de que existen múltiples grupos de animales cuya alimentación está constituida total o parcialmente, justamente, por otros tipos de animales; valgan como ejemplo los grupos anteriormente citados: insectívoros, carnívoros, omnívoros y parásitos. Aparte de otras formas de utilización no directamente alimenticia como la simbiosis del cangrejo ermitaño y la anémona, en la que ésta es trasladada por aquél con lo que se beneficia de mayor campo para encontrar los pequeños seres de los que se nutre y el cangrejo, a su vez, se aprovecha de los remolinos que produce su acompañante para obtener también más alimentos. O bien, la simbiosis entre grandes mamíferos y aves desparasitadoras que se ubican en sus lomos. Un caso más parecido al de los humanos, aunque entre los insectos, son las especies de hormigas que pastorean rebaños de pulgones de los que luego en el «redil» del hormiguero extraen el jugo que almacenan los pulgones en ciertas glándulas, a modo de ordeño, para su propia nutrición. O el caso de felinos que aún estando saciados cazan presas para zarandearlas, seguramente como ejercicio o entrenamiento (p.e.: el gato con el ratón).

La especie humana no es una excepción, ya que por un lado, está conformada por la Evolución biológica como de alimentación omnívora y

por otra parte dadas sus limitaciones físicas —carencia de pelo corporal, lentitud, debilidad,...— se beneficia de otras especies para realizar funciones, como ha sido comentado: cubrirse con pieles (durante la cuarta glaciación), transporte, fuerza de trabajo, que en ocasiones le han sido absolutamente necesarias para pervivir o que normalmente le facilitan la vida a fin de desenvolverse con menor desgaste.

Por lo tanto, se puede considerar que la utilización de los ANH por nuestra especie es algo establecido por la Naturaleza, a semejanza de lo que ocurre con multitud de otros órdenes de animales. Si bien, es de destacar que a diferencia de los ANH, nosotros podemos modificar no sólo nuestros hábitos, sino incluso nuestros instintos, p.e.: se puede vivir normalmente prescindiendo de carne, leche y huevos, aunque el diseño de nuestra especie incluye esos nutrientes en su alimentación.

Este hecho significa que los humanos pueden acuñar conceptos y realizar prácticas distintos a la Leyes de la Naturaleza, como es, precisamente, el concepto de Ética y sus derivados: el respeto a la vida, admiración y conservación de la Naturaleza, los concepto de crueldad o de abuso..., que no existen en la Naturaleza excepto en la especie humana, donde son autoimpuestos por ésta. Tan singular hecho supone que por razones éticas debemos también autoimponernos límites a determinadas acciones. Veámoslo.

Si se repasa en qué situaciones usamos de ANH: ya se comentó que nos son necesarios en la alimentación y muy convenientes en otras ocasiones, en cambio, hay otras muchas maneras de utilización de ellos, que no son absolutamente necesarias y aún superfluas: animales de compañía, de defensa, ornamento (cisnes, pavos reales,...), espectáculos (circos, cine, fiestas, riñas,...), deportes (caza, pesca, carreras,...), colecciones (zoos, safaris,...), industriales (peletería, cosmética, materias primas,...) y otras muchas.

Para adoptar criterios de autolimitación en el uso y consumo de ANH, será conveniente, por lo tanto, tener primeramente en cuenta si la utilización es necesaria o no, por un lado, pero también es imprescindible plantearse el daño que se le produce al animal. De modo que podemos establecer cuatro alternativas, en la utilización:

- 1.<sup>a</sup> No necesaria, pero sin daño a los ANH: no hay conflicto ético.
- 2.<sup>a</sup> No necesaria, con daño a los ANH: evidente conflicto ético, que llevará a la no utilización de los mismos.



3.<sup>a</sup> Necesaria y sin daño: no conflicto

4.<sup>a</sup> Necesaria, pero con daño: conflicto que obliga a la autolimitación en el uso de los ANH

La siguiente pregunta será: ¿en cuál de esas cuatro categorías se sitúa la Investigación Biológica? Volvamos a buscar el paradigma que nos da la Naturaleza. En ella, la utilización de una especie por otra cumple la finalidad de la conservación de los individuos de esta última y por ende la protección y mantenimiento de tal especie. Más aún, en las especies sociables, como la humana, los individuos no viven aislados autónomamente, sino que unos se preocupan de los otros (enjambres, rebaños, hordas, jaurías, tribus... sociedad).

Tal observación, evidente, puede ayudarnos a sentar un principio que, en criterio de muchos, parece ser firme: el llamado *ESPECIEISMO* consistente en que los individuos de una especie usen de otras para proteger y conservar la propia, es algo natural; está en el diseño mismo de la Naturaleza, contra lo que opinan los autores que consideran el *ESPECIEISMO* como inadmisibile.

El caso de la Investigación Biológica en el área Biomédica tiene como objetivo indiscutible la protección o la normalización de los individuos, lo que redundaría en la conservación de la especie, razón por la cual —siguiendo el criterio anterior— se le puede considerar necesaria; si bien, en la investigación con ANH se les produce daño (dolor, sufrimiento, muerte), por lo tanto se encuadra en la cuarta categoría, que como quedó definido precisará de la necesaria limitación impuesta por la ética.

Asimismo, la Investigación Biológica Básica, debe catalogarse de igual forma, ya que su mismo nombre indica que constituye la base de conocimientos que sustenta la investigación aplicada a la Biomedicina. Aparte de que el extraordinario desarrollo del sistema nervioso central de la especie humana le faculta, nada menos, para ser el único (que sepamos) espectador del Universo, lo que le supone la necesidad de inquirir cuanto le rodea, incluyendo el maravilloso misterio de la vida.

Es cierto que los investigadores de la vida durante muchas centurias no tuvieron en cuenta la dignidad de las otras formas de vida, por lo que trataron a los ANH como cosas inertes. Incluso, se dio el desafortunado criterio del gran pensador René Descartes, quien postuló que sólo el animal humano percibía el dolor por ser portador de un «alma», mientras el resto no eran más que simples máquinas.

De la diatriba que desató tan aberrante postulado, entre los biólogos, y más adelante la presión social de los grupos proteccionistas sensibles al abuso sobre otras formas de vida, la comunidad científica fue tomando conciencia de que debía auto limitar las formas de investigación biológica a fin de que, aunque necesaria, se realizara de la manera más ética posible.

Los principales criterios éticos que se deben tener en cuenta antes de iniciar cualquier experiencia con seres vivos son:

- Ponderar los fines de la experiencia y su necesidad.
- Tener en cuenta el grado de sensibilidad del ser viviente a utilizar.
- Mantener siempre la postura más favorable hacia dichos seres
- Planear la forma más idónea de realización
- Actuar, en todo ello, con la máxima responsabilidad
- Buscar y aplicar paliativos que minimicen el daño
- Priorizar, siempre que sea posible, la sustitución de la experimentación en animales, por otra u otras que no precisen la utilización de seres vivos

A fin de adoptar las limitaciones necesarias, en la experimentación animal, para ajustarla a los criterios éticos, el colectivo de científicos denominado *Universities Federation for Animal Welfare* (UFAW) se reunió en 1957 con ánimo de afrontar el tema; como resultado, el Congreso encargó a los Drs. W. M. S. Russell y R. L. Burch que recogieran y elaboraran las conclusiones, en una publicación. Efectivamente, al cabo de dos años apareció el libro «*The Principles of Humane Experimental Technique*», firmado por dichos autores, en el que se establecen, como normas básicas, las que se conoce como regla de las 3 Rs:

- *Reemplazo*: sustituir, siempre que se pueda, la experimentación animal por técnicas *in vitro*, audiovisuales, programas informáticos, maquetas, *in silico*,...
- *Reducción*: del número de experiencias; del número de lotes de animales por experiencia y del número de animales por lote.
- *Refinamiento*: de las condiciones de la experiencia para beneficiar al animal de forma que se evite, en lo posible, el sufrimiento.

Por otra parte, plantear experiencias de tal forma que permitan obtener mayor información, lo que supone reducir el número de experiencias necesarias.

El término «Refinamiento» aplicado al tema de la utilización de animales de laboratorio tiene, a mi entender, dos sentidos. Por un lado, se refiere a mejorar las condiciones en las que el animal es objeto de experimentación para disminuir o suprimir su sufrimiento. Pero por otro, significa que si se dispone de técnicas más refinadas que aporten una mayor información o datos con más exactitud, ello va a redundar en que serán necesarias menos experiencias para alcanzar los objetivos científicos propuestos, lo cual representa un importante ahorro de animales, que es, en definitiva, lo que se pretende.

Podemos acudir a ejemplos tomados de la experiencia de nuestro propio equipo de investigación.

Uno de ellos está basado en una técnica original nuestra para la recolección de mucus respiratorio. En efecto, los métodos utilizados hasta el momento a tal fin adolecían de una serie de importantes limitaciones que hacían imposible el recoger muestras abundantes de mucus respiratorio y menos aún el hacerlo a lo largo de períodos de tiempo prolongados. El método más ampliamente usado hasta aquellos días, que ha llegado a ser clásico (Perry y Boyd), debía realizarse en conejo anestesiado, colocado en una posición antifisiológica, durante un máximo de cuatro horas (el animal no resistía más) y permitía recoger muestras muy escasas de mucus, las cuales frecuentemente estaban contaminadas de agua de condensación.

Para superar dificultades tan limitantes de la buena obtención de resultados correctos (y como consecuencia el uso de gran número de animales para obtener mayor casuística), hemos ideado un nuevo método de recolección de mucus respiratorio, que ha sido adoptado por cuantos investigadores trabajan en el tema de tal secreción, consistente en implantar no una cánula en el interior de la tráquea, sino externamente a la misma, para facilitar el drenaje del mucus respiratorio, que así puede ser recogido en animales (conejo) en posición fisiológica y sin hallarse bajo el efecto de anestésicos generales, evitando el efecto negativo de éstos sobre el sistema muco-ciliar respiratorio y permitiendo experiencias de muy larga duración en las que se pueden recoger muestras muy abundantes de dicha secreción.

Por ello la implantación crónica de una cánula extratraqueal al conejo, unida a un receptáculo recambiable, que hemos realizado nosotros, permite recoger continuamente grandes cantidades de mucus, aportando una serie de ventajas:

- a) Los animales se mantienen conscientes durante la experiencia.
- b) La humectación y temporización del aire respirado se realiza por el animal de forma enteramente fisiológica.
- c) Las cantidades de mucus son tan abundantes que permiten una analítica exhaustiva del mismo.
- d) Los períodos de tiempo a lo largo de los que se puede extender el estudio son de varias semanas (en lugar de unas pocas horas).

Más aún, este mismo principio de recolección de mucus respiratorio lo hemos aplicado también al hurón, en el que los resultados fueron aún mejores, lográndose que la recolección de mucus diario, se prolongase durante varios meses.

De esta forma, un Protocolo de determinación de eficacia de un mucolítico, o mejor dicho, de un secretogogo de mucus respiratorio o un mucorregulador, se puede realizar en condiciones fisiológicas y obteniendo una mucho mayor información sobre la calidad y composición del mucus, en un número muy reducido de animales, a lo largo de tiempos prolongados.

He aquí el modelo del mismo Protocolo comparando cuál sería el gasto de animales si se realiza por el método clásico (convencional) o por el ideado y practicado por nosotros (implante), los números hablan por sí solos:

**Protocolo**

**Método convencional**

n = 12  
 N.º de lotes = 5  
 (control, patrón y 3 niveles de dosis)  
 Total conejos empleados = 60

**Implante**

n = 6  
 Los animales son sucesivamente:  
 control, patrón y experimentales  
 Total conejos = 6

Un nuevo ejemplo de refinamiento de técnica es el que hemos desarrollado también nosotros para el estudio de la absorción intestinal de principios inmediatos y de fármacos, asimismo mediante un original implante. Lo hemos llevado a cabo en pequeños cerdos, pero puede ser aplicado a cualquier otro tipo de animal de tamaño semejante.

A grandes rasgos, consiste en implantar dos sondas tipo Foley, esto es, sondas que cerca del extremo terminal poseen un baloncillo elástico, que puede ser inflado o desinflado desde el extremo proximal; implantar las dos sondas delimitando un tramo o asa intestinal, pero sin obturar la luz del intestino, con lo que el animal puede hacer su vida normal. Cuando se realiza la experimentación se inflan los baloncillos terminales de las sondas Foley (desde el extremo proximal que queda exteriorizado a la altura de las cervicales, discurriendo bajo piel el resto de la sonda, desde el abdomen hasta la región cervical del dorso), con lo que se aísla el asa intestinal, en la cual puede introducirse la solución de la sustancia a absorber, a través de la primera sonda, situada en posición cefálica; la solución permanece un determinado período de tiempo —o varios sucesivos— en la luz intestinal; la velocidad de absorción del producto estudiado se determina mediante el análisis de muestras de la solución, que pueden ser tomadas por aspiración por cualquiera de ambas sondas; la cuantificación de la concentración residual permite calcular, por diferencia, la cantidad de sustancia absorbida en un tiempo dado; finalizada la experiencia se desinflan los baloncillos, para permitir el tránsito intestinal normal. Este tipo de experiencia puede volver a realizarse en sucesivas ocasiones en el mismo animal, evitando así el uso de otros más.

Hasta ahora las pruebas de absorción intestinal se habían realizado, generalmente, de forma aguda y en animales anestesiados, por eso, la técnica que hemos ideado aporta dos novedades importantes:

- a) El implante permite realizar varias experiencias sucesivas en el mismo animal.
- b) El estudio de la absorción intestinal se lleva a cabo en animales no anestesiados, por tanto, en condiciones fisiológicas.

La primera circunstancia a) produce un importante ahorro de sacrificio de animales; de hecho, cada uno de los implantados puede ser utilizado innumerables veces, lo que evita la muerte de otros.

Tal vez la segunda circunstancia b) tiene todavía más importancia, pues el haber «refinado» la técnica de tal forma que pueda ser estudiada la absorción en condiciones fisiológicas ha permitido demostrar que todas las velocidades de absorción determinadas en animales anestesiados son falsas, como lo demuestra el que la absorción de glucosa en un mismo animal anestesiado y no anestesiado (por el método últimamente descrito) da una notoria diferencia, siendo mayor la absorción en el animal consciente. Sin duda, la anestesia al disminuir los movimientos peristálticos da lugar a fenómenos de monocapa que impiden el correcto acceso del principio activo a los lugares de absorción.

Seguramente por las grandes mejoras que representa dicha técnica, creada y utilizada por nosotros, frente a todas las anteriores, es por lo que la OMS ha recomendado en su publicación «*Principles of Toxicokinetic Studies*» (WHO, 1986) el uso de esta metodología, en estudios de absorción intestinal de sustancias.

El hecho de obtener resultados más exactos, gracias al refinamiento de las técnicas, produce como consecuencia lógica la disminución del número de experiencias necesarias para llegar a conocer el fenómeno estudiado y, por lo tanto, se reduce la cantidad de animales utilizados y sacrificados.

En resumen, el empleo de implantes crónicos presenta una serie de ventajas que justifican ampliamente la reutilización de los animales de experimentación.

## **Ventajas**

- Ahorro de número de animales utilizados y sacrificados.
- Cada animal sirve de control de sí mismo.
- La respuesta a los diversos tratamientos se estudia en los mismos individuos, por lo que se reduce la dispersión biológica interindividual.
- Los resultados se obtienen en condiciones muy cercanas a las fisiológicas.
- Principalmente, en individuos conscientes.
- Los datos obtenidos son de mayor exactitud.

- El aporte de información es, en general, mucho mayor que el de las técnicas convencionales.

En cambio, los métodos basados en implantes crónicos presentan, a nuestro juicio, tres tipos de dificultades:

### **Inconvenientes**

- Técnicas: los métodos son, en general, de cierta complejidad, lo que va resultando cada vez más superable a medida que avanza la tecnología.
- Por otra parte, requieren una intervención previa para la implantación del instrumento o artificio, por lo que es necesario aplicar anestesia general e intervenir quirúrgicamente, lo cual supone un período postoperatorio, que requerirá los cuidados específicos y entrañará un cierto grado de malestar, pasajero, en el animal.
- Éticas: a lo anteriormente comentado, hay que añadir la pregunta clave: ¿son los implantes causa de sufrimiento crónico?

Este último punto es el que realmente debe ser estudiado y discutido a fondo, porque si los métodos basados en implantes, como contrapartida de las ventajas evidentes que presentan, fueran causa de dolor o sufrimiento continuo del animal, entonces habría que sopesar si ello es admisible.

En cambio, si se pudiera sacar la conclusión de que, en general, los implantes hasta ahora utilizados en farmacología experimental no entrañan más que un malestar moderado o aún nulo, entonces este tipo de técnicas serían de elección en experimentación animal.

Para poder responder a la pregunta de ¿qué grado de dolor o sufrimiento producen los implantes crónicos?, hay dos vías importantes de obtención de datos:

- a) La observación de las reacciones y comportamiento del animal con implante crónico.
- b) La transposición al animal de lo que sucede en la especie humana cuando se utilizan implantes semejantes con fines terapéuticos.

En cuanto al primer punto (a), en nuestra experiencia, se puede asegurar que en la inmensa mayoría de las ocasiones no se constatan signos

evidentes de dolor (ni menos, de dolor continuo); si acaso, se observan algunas reacciones de «molestias» —lo que a nuestro juicio es distinto de «dolor»— o intolerancias menores cuando se está poniendo a punto un nuevo modelo de implante, lo que hay que tener en cuenta para modificar la técnica de tal manera que desaparezcan las reacciones de intolerancia; por ejemplo, cuando ensayábamos la colocación del receptáculo en el cuello del hurón, para recoger el mucus respiratorio, observamos que la mayoría de los animales lo toleraban perfectamente, pero unos pocos de ellos parecían notarlo, pues tendían a intentar sacárselo con sus patas delanteras; comprendimos que no se trataba de dolor, pues los síntomas no eran de sufrimiento, sino que la ampolla-receptáculo rozaba ligeramente la piel del cuello causando la molestia de un contacto inusual; la solución fue colocar, en esos individuos, la ampolla bajo la piel, con lo que los síntomas de molestia desaparecieron.

El segundo punto b) es un proceso inverso al usual en farmacología y toxicología, cuyos resultados hay que —con las debidas reservas— transponer de las especies animales a la humana; aquí: se trata, precisamente, de transponer la experiencia que se posee de la tolerancia al implante, de la especie humana a los animales de experimentación. Efectivamente, la mayoría de los implantes clínicos, si están debidamente resueltos, no producen problemas de intolerancia, por ejemplo: los marcapasos, las prótesis (óseas, válvulas cardíacas,...), las bombas de insulina, incluso los electrodos cerebrales, etc., lo que hace suponer que los implantes en los animales de experimentación, si están bien realizados, tampoco deben ser fuentes de dolor o sufrimiento crónico.

Por lo tanto, nuestra propuesta es que en la investigación biomédica: son recomendables los implantes crónicos para disminuir el sufrimiento y, sobre todo, la muerte de muchos animales de experimentación.

Actualmente, en los cursos de formación que se imparten para los investigadores se incluyen sistemáticamente los temas de Ética en la experimentación y de Legislación relativa a la misma.

## **Legislación**

Cuando todavía Europa comenzaba a unirse como Comunidad Económica Europea ya fue sensible a la necesidad de legislar sobre el uso



de seres vivos en experimentación animal; tan es así, que en 1986 se publicó una Directiva del Consejo de Europa el 24 de noviembre de dicho año con la titulación de 86/609/CEE, que contiene disposiciones legales, reglamentarias y administrativas dirigidas a todos los Estados miembros, relativas a la protección de los animales utilizados con fines científicos. De esta suerte los Estados se comprometieron a no autorizar la utilización de animales en experimentos, salvo para determinados fines: prevención de enfermedades o su tratamiento, diagnóstico de las mismas, estudios de fisiología, investigación científica básica, investigación aplicada a la biomedicina o a la medicina forense, educación y formación, y protección del medio ambiente.

Más adelante salieron resoluciones y reglamentos añadiendo nuevos aspectos, hasta llegar al estado actual, que se puede resumir en: cualquier instalación donde se trabaje con animales de experimentación debe registrarse por las regulaciones legales emanadas desde el Consejo de Europa, la Unión Europea, el Estado Central o las Comunidades Autónomas (estas dos últimas, en el caso de España). Efectivamente, el uso de animales de experimentación en el Estado español se rige por el Convenio ETS 123 del Consejo de Europa, la Directiva Europea antes aludida, el Real Decreto 1201/2005 y una serie de Órdenes y Decretos repartidos por las diferentes Autonomías.

En el mes de octubre 2006 ha aparecido el Real Decreto (que complementa el del año 1988), por el que —entre otras disposiciones— se hace obligatorio el que todo proyecto que implica el uso de animales de laboratorio, debe ser previamente aprobado por un Comité Ético, a semejanza de lo que se hace normalmente con los Ensayos Clínicos.

Efectivamente, el citado Real Decreto incluye nuevos aspectos, que seguramente aparecerán en la próxima Directiva europea que se está preparando, como: la ya comentada obligación de constituir Comités Éticos en los centros de investigación para autorizar cada una de las experiencias que se programen; el establecimiento de categorías profesionales con distinto grado de responsabilidades en la experimentación; la formación exigida al personal que trabaje con animales y otros puntos de vista novedosos.

El Real Decreto tiene por objeto el asegurar la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia; asimismo, que los animales que se precise usar reciban los cuidados adecuados; que no se les cause dolor innecesario, sufrimiento,

angustia o lesiones; que se evite la duplicación inútil de experiencias; y que el número de animales utilizados sea el mínimo, aplicando métodos alternativos. Por lo tanto el R. D. asume completamente la norma o regla de las 3Rs, ya comentada anteriormente.

El R. D. establece, además, una serie de definiciones, por ejemplo, el concepto de «procedimiento» (experiencia) y las categorías profesionales, quedando establecidas las siguientes: A) personal para el cuidado de animales; B) personal que lleva a cabo los procedimientos; C) personal responsable de diseñar los procedimientos y dirigirlos; D) personal especialista en asesoramiento sobre el bienestar de los animales.

También se define en él las funciones de los Comités Éticos, que consisten en: informar de la idoneidad del procedimiento; que éste se lleve a cabo ajustándose a la memoria descrita, que será sometida al estudio, por el Comité, y aprobada, si procede; informar de que se han puesto los medios para que los animales no sufran innecesariamente; que serán usados métodos de eutanasia adecuados; y que el personal que ha de intervenir tiene la formación que se precisa.

La revisión del Convenio ETS 123, puntualiza aspectos relativos al alojamiento de los animales y se compone de dos partes: una de carácter general y la otra que especifica las condiciones para cada tipo de especie, que enumera: Roedores y Conejos / Perros, Gatos y Hurones / Primates no humanos / Animales de granja (cerdos, mini-pigs, ovejas, cabras, equinos y vacunos) / Anfibios y Reptiles / Pájaros y Peces.

## EPÍLOGO

La firme voluntad de reducir hasta los límites estrictamente necesarios la utilización de animales en la investigación biomédica y la puesta en práctica de cuantas soluciones puedan llevar a ello, como son: la adopción de técnicas alternativas *in vitro*, el escrupuloso cálculo previo del mínimo número de animales suficiente para obtener resultados válidos en cada experiencia; así como el perfeccionamiento de técnicas a fin de obtener igual o más información con un menor número de animales (tal como se acaba de exponer, acudiendo a métodos basados en el uso de implantes crónicos u otras modalidades que conduzcan al mismo fin), no son suficientes para satisfacer la deuda contraída por la especie humana hacia sus parientes próximos irracionales o, más exactamente, de racionalidad menos desarrollada; tal deuda debe ser completada con una especial actitud respecto a los numerosos animales que todavía sea imprescindible seguir utilizando y, fatalmente, sacrificando.

Por un lado, los investigadores que hagan de ellos el objeto de su observación científica, están moralmente obligados a tener hacia los mismos, al menos, tres tipos de actitudes: respeto, afecto y gratitud.

*Respeto*: que les llevará a tratar en todo momento a los animales con la máxima delicadeza, evitando en absoluto durante su mantenimiento, manipulación, intervención, experimentación, observación y sacrificio, cualquier acción abusiva, prepotente o despectiva, teniendo siempre presente, como se comentó anteriormente, que se trata de seres vivos, sensibles y con cierto grado de raciocinio, que están experimentando sufrimiento y que terminará perdiendo su vida.

*Afecto*: por cuanto no es admisible ni siquiera una actitud de indiferencia hacia la maravilla de unos seres que comparten con nosotros el

gran misterio de la vida y que, en definitiva, son nuestros compañeros de viaje en el planeta que habitamos.

El comportamiento de estos animales —y de la totalidad de los existentes—, sus graciosas figuras, lo maravilloso de sus instintos, el misterio de sus vidas y el parentesco con la especie humana a través de todo el proceso de la Evolución, debe inclinar a todo ser humano bien nacido a una relación de afecto e, incluso, fraternidad con respecto a toda forma de vida animal, como así sucede en otras culturas menos agresivas, prepotentes y despectivas hacia los animales, que la llamada Occidental.

Es claro que ese sentimiento de afecto del hombre, en general, hacia la totalidad de los animales, debe estar todavía más enfatizado en la relación entre el investigador biológico y su inseparable compañero, el animal de experimentación.

*Gratitud:* que es el reconocimiento de que muy poco podrían hacer, los que se dedican al apasionante estudio de la vida en cualquiera de sus modalidades, sin el concurso de estos animales que pasan a ser sus más asiduos e íntimos colaboradores, los más sinceros —pues lo que informan a través de los datos que aportan es: la verdad, último objetivo de la Ciencia— y, por supuesto, los más sacrificados, ya que pierden su vida, como se ha repetido anteriormente. Pero este hecho es de tan singular importancia, que cuantas veces se subraye aún serán pocas.

## Opinión personal

A lo largo de una vida dedicada a la investigación biomédica, he tenido la inmensa suerte de estar rodeado de excelentes colaboradores, en general jóvenes, muchachas y muchachos de extraordinaria preparación, dedicación y vocación científica; ellos saben muy bien el inmenso afecto y gratitud que siento hacia ellos, pero creo no se sentirán ofendidos si proclamo públicamente que considero que mis mejores colaboradores han sido —y sigue siendo— los miles de animales con los que he tenido que trabajar: los ratones y ratas albinas, los cobayos y conejos, los gatos, hurones y perros, los cerdos y monos, etc., a los que quiero homenajear con mi más sincera gratitud.

Por otra parte, la actitud de la sociedad —tan sensible con frecuencia a hechos, situaciones y aún personas superficiales— es mayoritariamente

insensible al sacrificio de vidas animales en pro de su propio bienestar y salud, cuando lo justo sería que existiera una conciencia social de infinito *agradecimiento* respecto a los callados protagonistas de ese verdadero holocausto en el que se basa buena parte de los adelantos que han permitido reducir de forma sustancial lacras de la Humanidad tan importantes como el dolor, el sufrimiento físico y la enfermedad, rescatando, incluso, gran cantidad de seres humanos de la muerte prematura, que, como es bien sabido, la esperanza de vida de la población se ha alargado ostensiblemente (si bien, de forma mucho más marcada en el mundo desarrollado que en los países pobres, lo que clama por un más justo reparto de los bienes esenciales, como la salud).

Otro aspecto por el que la sociedad humana está en deuda de gratitud con el animal de experimentación es por el ingente caudal de nuevos conocimientos, relacionados con el fenómeno de la vida, que han permitido a los humanos ir desentrañando y desvelando tan apasionante misterio, dando lugar al desarrollo de gran parte de las Ciencias Biológicas.

Por todo ello causa extrañeza el que sean nulos o escasísimos los homenajes que la sociedad rinde a los animales de experimentación, como lo demuestra la alarmante ausencia de monumentos ciudadanos erigidos en reconocimiento al sacrificio de los mismos.

Sirva al respecto, como ejemplo, el que en la ciudad de Madrid únicamente existiera un modestísimo monumento en el patio interior del edificio del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, sito entonces en la calle de Velázquez, número 144, consistente en las estatuillas de unas ratas albinas ornando un pequeño estanque que existía en dicho patio.

Precisamente con imágenes de tal mini-monumento finalicé la película —que realicé hace años— sobre animales de laboratorio titulada «El Reactivo Biológico», que fue rodada en las instalaciones de la granja de producción de dichos animales, creada bajo mi propia dirección para el laboratorio farmacéutico en el que entonces era el responsable de su Departamento de Farmacología; dicha película fue el objeto de una sesión científica en la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares y constituye aún hoy día material de formación de los cursos de técnicos especialistas en experimentación y protección animal.

Pero, desgraciadamente, el pequeño homenaje a los animales de experimentación que constituía el mini-monumento del CSIC de Madrid

ha desaparecido al haberse realizado obras de remodelación en el citado edificio.

Por suerte, aún perdura, en cambio, el monumento al perro como animal básico en la cirugía experimental, que existe en el jardín de Hospital Militar «Gómez Ulla», de Carabanchel (Madrid).

Justamente, para subsanar —aunque sea mínimamente— este injustificable olvido de gratitud hacia los animales de laboratorio, no sólo de la Sociedad en general, sino, incluso, dentro de la Comunidad Científica, quiero dedicar a los sufridos animales de experimentación, a los que personalmente debo tanto por haber sido el sujeto de cuantos estudios, trabajos y aportaciones científicas se me ha dado realizar, a ellos dedico, repito, este modesto trabajo.

## IN MEMIORIAM

### Una mártir anti-viviseccionista

Pese a las anteriores normas, legislaciones, consideraciones, reflexiones y actitudes, aquí expuestas, sigue habiendo parte de la sociedad que se declara anti-experimentación animal, sin tener en cuenta los enormes beneficios para la Humanidad que aporta la investigación Biomédica.

Hasta el punto de que hay que lamentar, con tristeza y respeto, la muerte de un activista luchador por los derechos de los animales, aunque uno no comparta su intransigencia y acciones.

Efectivamente, Barry Horne (1952-2001) un apasionado basurero de Londres luchador infatigable en contra de la utilización de animales en el laboratorio, fue encarcelado y condenado a 18 años de prisión porque transgredió la Ley al producir unos incendios en su combate anti-viviseccionista. En la cárcel se declaró cuatro veces en huelga de hambre (en una de ellas alcanzó los 68 días sin comer), solicitando del Gobierno Laborista que cumpliera su promesa electoral —que de hecho no realizó— de crear una Comisión Oficial con el fin de regular drásticamente la experimentación con animales.

Las huelgas de hambre minaron de tal forma su salud, que falleció a los 49 años. Sus seguidores han adoptado el lema: «Laborista mintió. Horne murió» y consideran a Barry un verdadero mártir. Realmente, murió por sus ideales.





## BIBLIOGRAFÍA

- Barona JL: *Claude Bernard*. Ed. Peninsular, Barcelona, 1989
- Barona JL: *La Fisiología. Origen histórico de una ciencia experimental*. Ediciones Akal, Torrejón de Ardoz (Madrid), 1991
- Barona JL: *La doctrina y el laboratorio*. CSIC, Madrid, 1998
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH: *The laboratory rat*. Academic Press, 1979
- Bellver C: Desarrollo de la investigación en la industria farmacéutica. *IV Congreso de la SECAL*. Universidad de Granada. 1996
- Bertomeu JR, Nieto A.: *Entre la ciencia y el crimen: Mateu Orfila y la toxicología en el siglo XIX*. Fundación Dr. A. Esteve, Barcelona, 2006
- Botting JH, Morrison AR: *La Experimentación Animal, imprescindible para la Medicina*. Investigación y Ciencia. Ed. Esp. n° 247, 1997
- Boylan JW: *Founders of experimental physiology*. JF Lehmanns Verlag, Munich, 1971
- Cannon WB: *The way of an investigator*. Hafner Publishing Co, New York, 1968
- Cohen BJ, Loew FM: *Laboratory Animal Medicine: Perspectives*. En *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press, 1984
- Fenn WO: *History of the international congresses of physiological sciences 1889-1968*. Waverly Press, Baltimore, 1968
- Festing, MF: *International index of laboratory animals*. Laboratory Animal Ltd. London. 1987

- Mukerjee M: *Tendencias de la investigación animal*. Investigación y Ciencia n° 247, 1997
- National Institute Council: *Use of laboratory animals in biomedical and behavioral research*. C.D. National Academic Press. 102, 1988
- Foster HL, Small J.D., Fox JG: *The mouse in biomedical research*. Academic Press, 1981
- García Marín V: *Las preparaciones histológicas de Santiago Ramón y Cajal. Catalogación e Investigación*. Tesis Doctoral. UCM, 2006
- Giráldez A: *Utilidad de las técnicas de implantes en la Experimentación Biológica*. Religraf, Madrid, 1991
- Giráldez A: *Desarrollo Histórico*. En *Ciencia y Tecnología en Protección y Experimentación Animal*. Ed. McGraw-Hill, Madrid, 2001
- Giráldez A: *Derechos de los animales versus Investigación Biológica*. An. R. Acad. Nal. Farm. 72: 69-73, 2006
- Gratzer W: *Eurekas y Euforias. Cómo entender la ciencia a través de sus anécdotas*. Crítica, Barcelona, 2003
- Grieder FB, Strandberg JD: *The Contribution of Laboratory Animals to Medical Progress – Past, Present, and Future*. En *Handbook of Laboratory Animal Science*. CRC Press, 2003
- González de Posada F: *La Ciencia en la España Ilustrada*. I de E, Religraf, Madrid, 2007
- Guerra F: *Métodos de Farmacología Experimental*. Ed. Hispano-Americana, México, 1946
- Guerra F: *Historia de la medicina*. Ediciones Norma, Madrid, 1985
- Imagen Veterinaria: *Animales en el México Prehispánico*. Diseño e Impresión Gráfica, México, 2004
- Internet: *Journal of History of Biology*. [www.springer.com/journal](http://www.springer.com/journal)
- Internet: *Wikipedia: Science/Biology/History*. [www.google.com](http://www.google.com)
- Krayer O: *Rudolf Boehm and his school of pharmacology*. Ed. Reiter, München, 1998
- Laín Entralgo P: *Historia universal de la medicina*. Salvat Medicina, Barcelona, 1998
- Lewington JH: *Ferret Husbandry, Medicine and Surgery*. Butter. Heine-mann, Oxford, 1995

- Lorenzo Velázquez B: *Terapéutica con sus Fundamentos de Farmacología Experimental*. Vol I. Ed. Científico-Médica Madrid, 1970
- Owen S, Thomas C, West P, Wolfensohn S, Wood M: *Report on primate supply for biomedical scientific work in the UK*. EUPREN UK Working Party. University of Oxford, University Laboratory of Physiology, UK. *Lab Anim* Oct; 31(4):289-97, 1997
- Paton W: *Man and mouse. Animal in medical research*. Oxford University, 1984
- Pérez Munguió M.: *Textos Legales sobre Experimentación Animal*. UCA, Cádiz, 2003
- Poole T.: *Happy animals make good science*. *Lab Anim* Apr; 31(2): 116-24,1997
- Rasková H, Uvnäs B: *History of the international union of pharmacology*. IUPH 8º, Congress, Tokyo, 1980
- Royo R: *Actualidad de Luigi Galvani en la biología y la medicina moderna*. Quaderni dell'Istituto Italiano di Cultura in Spagna IV. Madrid, 1941
- Rupke NA: *Vivisection in historical perspective*. Routledge, London, 1987
- Russell WMS, Burch RL: *The principles of humane experimental technique*. UFAW. London, 1959
- Russell Lindsey J: *Historical Foundations*. En *The Laboratory rat*. Vol. I: 1-33, 1979
- Santos A: *Avances en la ciencia a través del Premio Nobel*. Realigraf. Madrid, 1998
- Singer C: *A short history of anatomy & physiology from the Greeks to Harvey*. New York, 1957
- Teresi D: *Los grandes descubrimientos perdidos*. Crítica, Barcelona, 2002
- Vega Álvarez A: *La Enseñanza de la Anatomía: Modos y Modas*. Lección Magistral. CEU, Apertura Curso 2005
- WHO: *Principles of Toxicokinetic Studies*. Apartado: 3.2.2.2., 1986



## ÍNDICE DE AUTORES

### A

Abderraman III, 37  
Abel, 100, 121, 126, 127, 128, 129, 130  
Aben Rumía, 39  
Abu el-Kasis, 38  
Al-Bakri, 38  
Albareda, 191  
Alberto Magno, 40, 41, 53  
Alcmeón de Crotona, 28, 212  
Aldrovandi, 66, 67  
Alonso Villaverde, 192  
Al-Razi, 37  
Altman, 163  
Ambrosinus, 67  
Andrómaco de Creta, 34  
Apolonio de Menfis, 32  
Areteo, 31  
Aristóteles, 29, 30, 35, 37, 41, 45, 55, 57,  
68, 73, 237  
Arnau de Vilanova, 42  
Arquimateo, 39  
Aselli, 61  
Auberius, 74  
Aubert, 102  
Aurandgeb, 14  
Avenzoar, 38  
Averroes, 39  
Avicena, 37, 38

### B

Banting, 107  
Barbacid, 187

Bartholin, 62, 63  
Bassi, 86, 88  
Bayliss, 150, 151  
Bechtereve, 109  
Beeckman, 69  
Beer, 141, 230  
Beneden, 111  
Benjam, 239  
Berengario da Carpi, 50  
Berger, 154, 155  
Bergstroen, 175  
Best, 108, 158  
Black, 183, 184  
Blood, 142  
Boerhaave, 67, 71, 77, 78  
Boileau, 62  
Boissier, 138  
Borelli, 74, 75  
Bougner, 230  
Bovet, 172, 173  
Boyd, 139, 245  
Boyle, 59, 71, 72, 88, 103, 201  
Brenner, 218  
Bridges, 143  
Buchheim, 99, 120  
Burch, 244, 261

### C

Camerer, 67  
Campbell, 186  
Cannano, 51  
Cantó, 193

Carlsson, 218  
 Carrasco, 159  
 Carrel, 134, 135, 136  
 Castillo, 13, 141  
 Castle, 204  
 Caton, 154  
 Caventou, 78  
 Cawley, 88  
 Cellini, 50  
 Celso, 34, 45  
 Cervantes, 43  
 Chain, 179, 180  
 Charlier, 139  
 Chaussier, 78  
 Cheselden, 80  
 Chevalier, 231  
 Cofón el joven, 39  
 Coiter, 50, 51, 52, 60, 67  
 Collado, 80  
 Cratevas, 31, 103  
 Crick, 165, 166, 167  
 Critón, 34  
 Cuenca, 190, 192  
 Cuvier, 95

**D**

d'Acquapendente, 57, 60  
 Dale, 142, 146, 148, 155, 156, 182  
 D'Armour, 142  
 Darwin, 10, 89  
 Dawley, 204  
 Daza Chacón, 82  
 Delbrük, 182  
 del Corral, 191  
 Delso, 142  
 Demócrito, 73  
 Dempster, 67  
 Descartes, 68, 69, 70, 71, 83, 243  
 Díaz, 82, 168  
 Dibois, 48  
 Dickinson, 148  
 Diocles de Caristo, 30  
 Dioscórides, 32, 34, 37, 49

Dobson, 87  
 Dogmak, 173  
 Domer, 142  
 Donaldson, 203  
 Donatello, 48  
 Duboscq, 230  
 Dumenceau, 84  
 Duttha Garnari, 22

**E**

Ehrlich, 115, 116, 118  
 Elion, 184  
 Elsholtz, 59  
 Erasístratos, 30  
 Erill, 190  
 Erlanger, 146  
 Esteve, 81, 259  
 Etienne, 51  
 Eustaquio, 51  
 Evans, 150, 203

**F**

Faloppio, 55, 56, 60, 77  
 Faulhaber, 69  
 Félicie, 40  
 Ferguson, 88  
 Fernández Criado, 193  
 Fernández Molina, 191  
 Fernández-Morán, 234  
 Fernel, 44, 45  
 Ferreira, 177  
 Ferrier, 148  
 Feulgen, 163  
 Fierabrás, 43  
 Filino de Cos, 31  
 Fleming, 178, 179, 180, 181  
 Florey, 180  
 Flórez, 192  
 Foley, 247  
 Fontana, 103  
 Forn, 190

Foster, 147, 148, 149, 260  
 Fragoso, 82  
 Fraile de Blas, 190, 192  
 Fränkel, 121  
 Franklin, 90, 165, 167  
 Fulton, 145, 181  
 Fürth, 121

## G

Galeno, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 42, 44, 45, 48, 49, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 61, 74, 81, 196  
 Galileo, 72, 73, 74, 75  
 Galli, 142, 197  
 Galvani, 88, 89, 90, 91, 92, 197, 261  
 Ganellin, 183  
 García de Jalón, 189  
 García Valdecasas, 188, 189, 192  
 Gaskell, 149  
 Ghosh, 140  
 Giráldez, 10, 139, 190, 192, 193, 260  
 Goldblatt, 139, 175  
 Golgi, 122, 125  
 Goltz, 148, 149  
 Goñalons, 193  
 Gracia Guillén, 239  
 Grande Cobián, 187, 188  
 Greenberg, 218  
 Grisolia, 187  
 Grollman, 139  
 Guerra, 129, 142, 148, 179, 180, 181, 187, 188, 191, 260  
 Günther de Andernach, 48  
 Guy de Chauliac, 42

## H

Haas, 129  
 Haldane, 151, 152  
 Hall, 99, 100  
 Haller, 83, 84, 85, 140  
 Halpern, 141, 173  
 Hander, 60

Harrison, 136  
 Hartwell, 218  
 Harvey, 51, 52, 55, 57, 59, 60, 61, 62, 64, 70, 77, 199, 261  
 Heidenhain, 150, 153  
 Henseleit, 141  
 Hering, 188  
 Hernando, 188  
 Hershey, 182  
 Hess, 145  
 Hidalgo de Agüero, 81  
 Highmore, 60, 61  
 Hipócrates de Cos, 28, 29  
 Hitchings, 184  
 Hoffmann, 120  
 Hooke, 59, 72, 74  
 Hopkins, 100, 127, 146, 152, 184  
 Hoppe-Seyler, 98, 154  
 Horne, 257  
 Houssay, 130, 131, 132  
 Hume, 238  
 Hunt, 143, 218  
 Huyberts, 79

## I

Ibn Shaprut, 37  
 Ibn Yulyul, 37  
 Imhotep, 23, 24  
 Irwin, 137

## J

Jacobi, 126  
 Janssen, 73  
 Jenner, 92, 113  
 Jiménez Díaz, 168  
 Johannsen, 111, 142

## K

Kandel, 218  
 Kant, 238  
 Kitasato, 115, 119

Kleeb, 231  
 Koch, 112, 113, 114, 118, 126, 148  
 Kolff, 129  
 Konzett, 139  
 Kornberg, 167  
 Kossel, 163  
 Koster, 140  
 Kosterlitz, 171, 172  
 Krebs, 141, 161  
 Kühne, 153

**L**

Laguesse, 107  
 Laguna, 49, 50  
 Lamarck, 89  
 Lambert, 230  
 Langendorff, 136, 139, 141, 235  
 Langerhans, 106, 107, 158  
 Langley, 147, 148, 149, 150, 155, 156,  
 182  
 Laplace, 89  
 Laporte, 190  
 Laurence, 142  
 Lavoisier, 89  
 Leloir, 130, 131, 132  
 Leonardo da Vinci, 48, 52  
 Leuckart, 102  
 Liebig, 120  
 Lindbergh, 136  
 Lister, 112  
 Locke, 141  
 Loewi, 156  
 Long, 203  
 Lorenzo, 189, 261  
 Loubatiérs, 159  
 Lower, 59, 60  
 Ludwig, 153, 228  
 Luria, 182

**M**

Madroñero, 192  
 Magendie, 78, 96, 97, 99, 104

Magestrenes, 22  
 Magnus, 134, 141  
 Maimónides, 39  
 Major, 59  
 Malpighio, 75  
 Marañón, 189  
 Masagué, 187  
 Mayor, 187  
 Mechnikov, 116, 117  
 Medina, 81  
 Mendel, 10, 110, 111, 142, 201  
 Mesner, 92  
 Meyer, 203, 232  
 Miescher, 163  
 Minkowsky, 107  
 Minot, 128, 233  
 Miquel, 170, 217  
 Mitrídates VI, 31, 103  
 Molière, 62  
 Moncada, 175, 176  
 Mondino de Liuzzi, 42  
 Montaña de Monserrate, 81  
 Moreno, 189  
 Morgan, 143  
 Muller, 143  
 Müller, 105  
 Musa Brasavola, 38

**N**

Naunyn, 107  
 Necheles, 129  
 Negrín, 168, 187, 188, 189, 190  
 Nicandro de Colofón, 31  
 Nuca, 77  
 Nuh ibn Mansur, 37  
 Nurse, 218

**O**

Ochoa, 162, 167, 168, 187, 188, 192  
 Odierna, 74  
 Oppenheimer, 165  
 Orfila, 103, 104, 105, 186, 259  
 Osler, 127



**P**

Paracelso, 45  
 Passer, 146  
 Pasteur, 86, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 150, 172  
 Pauling, 163, 164, 165  
 Pavlov, 108, 109, 138, 153, 210  
 Pecquet, 62  
 Pelletier, 78, 96  
 Perry, 139, 245  
 Pert, 171  
 Perutz, 164  
 Peterson, 150  
 Philipaux, 203  
 Pi i Sunyer, 187  
 Piper, 150  
 Plinio el Viejo, 33  
 Plössl, 231  
 Pollaiuolo, 48  
 Ponz, 140, 190  
 Pravaz, 102, 103  
 Purkinje, 232

**R**

Radnitz, 162  
 Raffeneau-Delille, 100  
 Raimón Llull, 42  
 Ramón y Cajal, 122, 123, 125, 145, 149, 186, 188, 189, 260  
 Randall, 140  
 Realdo Colombo, 54, 55, 56, 57  
 Regan, 239  
 Reis, 132  
 Ricardo Salernitano, 40  
 Ringer, 141  
 Riva, 62  
 Rivera, 192  
 Rocha e Silva, 176, 177, 178, 200  
 Rodbell, 175  
 Rodríguez de Guevara, 81  
 Rodríguez Delgado, 144, 145, 146, 188, 214

Rollo, 88  
 Rosenfeld, 176, 178  
 Rösler, 139  
 Roux, 114, 115, 117  
 Rudbeck, 62, 63  
 Ruini, 51, 212  
 Russell, 138, 244, 261  
 Ruysch, 79

**S**

Salas, 187  
 Salvá, 190  
 Samuelsson, 175  
 Sánchez, 189  
 Sanz, 191  
 Saps, 238  
 Sawaya, 132  
 Scarenzio, 95  
 Schäfer, 121  
 Schleideny, 163  
 Schmiedeberg, 99, 120  
 Schulz, 142  
 Schwann, 163  
 Schwartz, 142  
 Scneider, 61  
 Sedgwick, 233  
 Seguin, 126  
 Seleuco, 22  
 Selito, 140  
 Severino, 73  
 Shay, 140  
 Sherrington, 147, 148, 149  
 Siegmund, 121, 141  
 Signorelli, 48  
 Sild, 140  
 Silvio, 48  
 Simon, 89, 138  
 Skinner, 138  
 Snyder, 184  
 Sodi Pallarés, 160  
 Sols, 140, 162, 187, 190, 191, 192  
 Sömmerring, 80  
 Spallanzani, 85, 86, 87, 88, 112, 198

Sprague, 204  
 Starling, 150, 151, 153, 155, 197  
 Stelluti, 73  
 Stewart, 203  
 Sthal, 77  
 Straub, 137, 146, 157  
 Súsruta, 22  
 Sutherland, 174  
 Sydenham, 65, 87

**T**

Takamine, 121  
 Tamargo, 189  
 Tamarit, 191  
 Teixeira, 176, 178  
 Teofrasto, 29  
 Testut, 134  
 Tomás de Aquino, 38, 42, 238  
 Trendelemburg, 157  
 Trótula, 40  
 Turner, 142  
 Tyrode, 141

**U**

Uterverius, 67

**V**

Valette, 142  
 Valverde de Hamusco, 81  
 Vane, 175, 176, 177  
 van Helmont, 76  
 van Leeuwenhoek, 75, 87

van Musschenbroek, 90  
 Van Ostade, 64, 87  
 Verrochio, 48  
 Vesalio, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 64, 77, 80, 81  
 Viñuelas, 187  
 Virchow, 106, 126, 148, 153, 163  
 Volta, 88, 91  
 von Behring, 117, 118, 119  
 von Euler, 175  
 von Haller, 83, 84  
 von Humboldt, 101  
 von Siebold, 101, 102  
 Vries, 111

**W**

Waksman, 182  
 Wandelaar, 79  
 Warburg, 161, 231  
 Watson, 165, 166, 167  
 Welch, 126, 127, 128  
 Wepfer, 65, 66  
 Wilkins, 165, 166, 167  
 Willis, 63, 64, 65, 80, 87, 105  
 Wilmut, 186  
 Winter, 140  
 Wistar, 203  
 Woehler, 119  
 Word, 103  
 Wren, 59  
 Wright, 179, 181, 204

**Z**

Zinder, 171



**Socios de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia a quien expresamos nuestra sincera gratitud por su mecenazgo:**

CAJA MADRID

---

Farmaindustria

---

Laboratorios Janssen-Cilag  
Alcaliber S.A.  
Almirall, S.A.  
Bristol-Myers Squibb, S.L.  
Grupo Ferrer Internacional  
Laboratorios Esteve  
Laboratorios MSD  
Laboratorios Rovi  
Novartis Farmacéutica  
Roche Farma. S.A.  
Tedec-Meiji Farma S.A.  
Laboratorios Menarini

---

Aragofar

---

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos  
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

---

Colegios Oficiales de Farmacéuticos de: A Coruña, Alicante, Badajoz, Barcelona, Bizkaia, Burgos, Cáceres, Cádiz, Ciudad Real, Girona, Palencia, Principado de Asturias, Santa Cruz de Tenerife, Tarragona, Toledo y Zaragoza.

