

LOS INICIOS DE LA TERAPÉUTICA CARDIOVASCULAR

Siglo XVII

La Quina, La Quinina, La Quinidina

- Se descubren las propiedades de un árbol privilegiado de Sur América: “el árbol de la quina o de las fiebres”. El árbol fue trasplantado de Sur América a Indonesia.
- La primera nota escrita sobre la quina apareció en el año 1639. Las denominaciones fueron pintorescas: “Los polvos de la Condesa”, “la Corteza peruana”, de “Polvos de los Jesuitas o del Cardenal”.
- La introducción y la difusión de la quina en Europa fue realizada a través de España. (1639).
- La primera obra sobre el tema apareció publicada en Sevilla España, en 1642 debida a Pedro de Barba titulada *Vera praxis ad curationem tertiana*.
- Las propiedades antiarrítmicas de la quina fueron reconocidas por Jean-Baptiste Senac en 1749 y la superioridad de la quinidina fue establecida por Wenkebach en 1914.
- En 1820 Pelletier y Caventou aislaron los alcaloides de la quina.
- La quinina constituyó uno de los primeros antimaláricos específicos de establecida utilidad.

Los orígenes

El árbol de la quina, un árbol privilegiado: el árbol de las fiebres. Su uso pasó de los indígenas a los médicos y religiosos.

El árbol de la quina es originario de ciertas regiones del Continente Sur Americano. La corteza del árbol de la quina también conocida como *Chinchona*: “povos de la Condesa”, corteza peruana o de los jesuitas o del cardenal” era utilizada por los indios peruanos como un agente para el control de los procesos febriles. Al parecer⁽¹⁾, la primera nota escrita sobre la quina, figura en un libro de carácter religioso que aparece en el año 1633, el cual fue publicado en España en el año 1639 y cuyo autor era un monje de la orden de los agustinos de nombre Calancha, quien estaba radicado en la ciudad de Lima en el Perú. De acuerdo con lo escrito textualmente por este autor “un árbol crece en la región de Loja al cual suelen llamar “el árbol de la fiebres” cuya corteza que tiene el color de la canela, es transformada en polvo, el cual se utiliza en una dosis equivalente al peso de dos pequeñas monedas de plata y que cuando es administrado en forma de bebida, ha curado las fiebres y las tercianas, y ha obtenido resultados milagrosos en Lima”.

El efecto antipirético de la quina había llegado al conocimiento del Corregidor de Loja, López de Cañizares⁽²⁾ un poco antes de la mencionada publicación del monje, ya que en el año 1630, él había sido curado de las tercianas con los polvos de la corteza de la quina. Una versión popular le atribuye también la curación, lo cual fue considerada en esa época como milagrosa, de las fiebres, que padecía la “Condesa Ana del

Chinchón” esposa del conde de Chinchón y quien desempeñaba el cargo de Virrey del Perú. De aquí se originó el nombre dado de los “Polvos de la Condesa”.

Se ha dicho que fue el médico de los esposos Chinchón, Juan de la Vega, el responsable de la introducción y difusión de la quina en España por la ruta de Sevilla a partir del año 1639 y aparecen testimonios de la venta de la quina en España en esa época.

La designación de “polvos de los jesuitas o *Pulvis iesuitarum*, se debió a que los misioneros jesuitas habían observado la costumbre de los indígenas de ingerir la quina bajo la forma de infusiones calientes para controlar los temblores que se producen durante la época de frío, y a partir de este hecho empezaron a usarlo en las fiebres intermitentes. Ambos efectos tienen como base tanto la acción depresora de la quina sobre la contractilidad del músculo esquelético, la cual suprime los temblores, como también la acción esquizotóxica ejercida por el medicamento en el caso de la malaria.

Los jesuitas se convirtieron en los agentes principales de la importación y de la distribución de la quina en Europa. Debido a los auspicios que recibió el medicamento por parte del “Cardenal de Lugo” también se explica la denominación que recibió de “Corteza del Cardenal”. José Celestino Mutis, botánico español del siglo XVIII, realizó viajes y estudios sobre las sustancias terapéuticas encontradas en el Continente Americano y posteriormente envió muestras de quina a Linneo o Linnaeus Carolus (1707-1778), el famoso naturalista y médico sueco, quien ganó la fama inmortal con la clasificación taxonómica y la nomenclatura de las plantas. Linneo acuñó el término cinchona para las especies de donde se obtiene la quina.

A partir de mediados del siglo XVII la quina era conocida ampliamente en Europa. El primer registro escrito sobre la quina y sus acciones se debe a Pedro de Barba, el cual aparece en su obra titulada *Vera praxis a curationem tertianae* Sevilla, 1642.

Su difusión por el resto de Europa no se hizo

esperar, y aparecen referencias en la literatura médica procedente de otros países de Europa, tales como las de Bélgica en 1643 por Herman Van der Heyden. En 1677 se le incluye, dándole así un reconocimiento oficial en la *London Pharmacopoeia* con la designación de *Cortex Peruana*.

El medicamento y su empleo tuvieron patrocinadores y detractores. Entre los primeros figuraron médicos famosos como Bernardino Ramazzini, (1633-1714); F. H. Albertini y Thomas Sydenham. Se cita que también se logró con el uso de los polvos de la quina, la curación del Rey Luis XIV, por intermedio de Mazarino y del Cardenal de Lugo (el que dio origen al nombre de los polvos del Cardenal). Entre los detractores figuraban tanto los médicos que estaban aferrados al galenismo, ya que el medicamento no estaba dentro de las preparaciones galénicas, como también los protestantes de religión, por ser un medicamento que había sido introducido por la compañía de los jesuitas. Las formas usuales de administración por cerca de dos centurias del medicamento fueron el polvo, los extractos y las infusiones.

El aislamiento de los alcaloides de la quina

Tuvo lugar en el año 1820 por Pelletier y Caventou quienes aislaron de la cinchona los alcaloides quinina y cinchonina, hecho que contribuyó a la expansión de sus aplicaciones clínicas. Los estudios químicos posteriores demostraron que la cinchona contenía una mezcla de 20 alcaloides, dentro de los cuales los más importantes son dos pares de isómeros ópticos, la quinina y la quinidina y la cinchonidina y la cinchonina (1). Los estudios farmacológicos corroboraron la acción antimalárica de los alcaloides de la cinchona, las acciones analgésicas y antipiréticas, la acción oxitóxica, las acciones sobre el músculo esquelético y sobre el tracto gastrointestinal, ya que su condición de ser una sustancia que posee un sabor amargo, dio origen a su uso como “estomáquico”. Pero entre sus acciones más relevantes se demostraron las ejercidas sobre el sistema cardiovascular.

La acción antiarrítmica de la quinidina

La quinidina es un dextroisómero de la quinina que fue descrita en 1848 por Van Heynigen y designada con este nombre por Pasteur en 1853⁽¹⁾.

La primera aplicación registrada sobre el empleo de los alcaloides de la cinchona en arritmias severas (probablemente casos de fibrilación auricular) se debió al ilustre médico francés Jean-Baptiste de Senac (1693-1770) de París en 1749 en su libro titulado “Tratado sobre la estructura del corazón, de su acción y de sus enfermedades”. Posteriormente a Karel Frederik Wenckebach (1864-1940) distinguido médico holandés a quien se debió la aplicación contemporánea de la quinina como antiarrítmico. En el año 1912 uno de sus pacientes, comerciante procedente de las Indias Occidentales Holandesas le refirió que cuando tomaba quinina como tónico general, el cual acostumbraba a ingerir cuando se encontraba en regiones maláricas, sentía menos molestias relacionadas con la fibrilación auricular que padecía. Wenckebach pudo efectivamente constatar el efecto beneficioso producido, lo cual lo indujo a emplear este tratamiento en otros pacientes. La administración de la quinina, si bien no era capaz de controlar la arritmia en todos los casos, era capaz de enlentecer la frecuencia ventricular habitualmente rápida. Wenckebach y Frey empezaron a usar el sulfato de quinidina en dosis menores que las usadas con la quinina. Wenckebach reportó también resultados exitosos del uso de la quinina en el tratamiento de la taquicardia paroxística, arritmia sinusal y del hipertiroidismo.

Frey en 1918 estableció la superioridad de la quinidina en el tratamiento de la fibrilación auricular.

Las aplicaciones como antipirético y antimalárico

Thomas Sydenham (1624-1689) se cuenta entre los autores que dedicó más atención al estudio de las enfermedades epidémicas de su época. El empleo de la “Corteza del Perú”

se convirtió en una de sus prescripciones favoritas, en la búsqueda de la especificidad medicamentosa. Cita que esta aplicación se hizo famosa en Londres para el tratamiento de la malaria. Su obra “Opera Médica” (Venecia, 1735), alcanzó una gran difusión en Europa.

Bernardino Ramazzini (1633-1714), el ilustre médico italiano, fue uno de los pioneros en dirigir su atención hacia las “enfermedades ocupacionales” y escribió sobre el tema un famoso tratado que alcanzó gran difusión en Europa. Entre las enfermedades epidémicas que estudió el autor con detenimiento se contaba la malaria y los agentes terapéuticos empleados, tales como la quina. James Lind (1716-1794), médico de la marina británica y considerado como el fundador de la medicina náutica, nació en Edimburgo, Escocia y publicó sus clásicos estudios relacionados con la prevención del escorbuto en un tratado que apareció en 1753. También se ocupó de la prevención de las fiebres maláricas, para lo cual recomendaba ingerir en forma regular un extracto de cinchona, o sea de la “Corteza del Perú”. En los estudios sobre la malaria había que esperar hasta las postrimerías del siglo XIX, cuando el eminente investigador inglés Sir Ronald Ross (1857-1932) describiera la patogenia de la malaria y puso en evidencia el ciclo Anófeles-Plasmodium-Hombre, en 1897. El agente etiológico había sido descrito por el médico francés Alfonso Laverán en 1880, lo que los hizo acreedores a ambos investigadores al premio Nobel de Medicina.

En 1865 el cultivo de la quina fue comenzado por los holandeses en Java-Indonesia mediante semillas de la planta suministradas por Ledger, quien vivía en Perú y las había recolectado en Bolivia. La denominada *Cinchona Ledgerianum* demostró ser muy rica en quinina. De esta manera esta planta fue trasplantada del continente Suramericano a las Indias Occidentales Neerlandesas, en donde se desarrollaron extensas plantaciones de cinchona que se convirtieron para esa época en el mayor centro de producción industrial de la quinina⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GOODMAN AND GILMAN'S: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition. McMillan Publishing Co., Inc. New York; 1980.
- (2) GUILLEN DG, ALBARRACIN A, ARQUIOLA E, ERILLS, MONTIELL, PESET JL, ENTRALGO PL. Historia del Medicamento. Ediciones Doyma, S.A, Barcelona, 1987.
- (3) KRANTZ AND CARR'S. Pharmacological Principles of Medical Practice. Eighth Edition. D. M. Aviado. The Williams and Wilkins Company Co. Baltimore; 1972.

SIGLO XVIII

WILLIAM WITHERING

(1741-1799)

- Insigne médico inglés, estudioso de los campos de la mineralogía, de la química y de la botánica. Amante de la literatura y de la música, intérprete de instrumentos musicales, que incluía la gaita.
- Publica su primer libro, clásico en la botánica
- Basado en la administración empírica de un brebaje utilizado por la curandera conocida como "La vieja madre Hutton" describe el uso de la digital o dedalera en el tratamiento de la hidropesía
- Autor del famoso libro "Una reseña sobre la digital y algunos de sus usos médicos" (1785), el cual se convertiría en uno de los clásicos de la literatura médica
- Vive en una época de grandes descubrimientos para la humanidad

William Withering, el insigne médico inglés, era descendiente de unos antiguos hacendados que se habían instalado en la Parroquia de Checkley, en Staffordshire. Withering era hijo de Edmund Withering, de profesión apotecario, quien gozaba de gran éxito como profesional y

había contraído matrimonio con una dama de la localidad, Sarah Hector, hermana del Doctor Brooke Hector, de Lichfield. El hijo, William, nació en Wellington en Shropshire, Inglaterra, en el año 1741⁽¹⁻³⁾.

Como era práctica habitual durante el siglo XVIII, la educación elemental quedaba a cargo de un tutor, siendo encargado para esta misión, el Reverendo Henry Wood, de Ercall, quien debería impartirle las lecciones al discípulo en su domicilio.

En la Universidad de Edimburgo

Se inscribió en el año 1762, cuando contaba 21 años de edad para cursar la carrera de medicina en la ciudad de Edimburgo, la cual había sido fundada en 1726 y era para esa época uno de los centros de educación superior más avanzados para la enseñanza de la medicina en Europa. Entre los profesores se contaban algunos de sus fundadores y a la vez grandes maestros de la medicina, incluyendo a los integrantes de la denominada "Dinastía de los Drs. Monro". Alexander Monro Prímus y su hijo Alexander Secundus (al cual se le debía la descripción reportada en el año 1769, del denominado agujero de "Monro"), William Cullen (1712-1790), quien era profesor de química y de medicina, John Hope, dedicado al campo de la botánica y fundador de los "Jardines Botánicos de Edimburgo", Joseph Black (1728-1799), médico y clínico al cual se le debieron aportaciones al conocimiento, tan básicos como el hallazgo de que el dióxido de carbono era el gas que se encontraba presente en el aire espirado de los humanos y también era el que se escapaba en los procesos de fermentación, y Robert Whytt (1714-1766), quien se distinguió por sus estudios neurofisiológicos y en especial por sus investigaciones sobre los mecanismos reflejos. Dentro de este selecto grupo de profesores, se destacaba como influencia dominante en la Universidad, la que ejercía W. Cullen, por sus condiciones de singular educador y por haber introducido un cambio fundamental en el sistema docente imperante en la Europa de ese tiempo, que consistió en utilizar la lengua vernácula,

en el lugar del latín académico, como había sido hasta ese momento la regla. Withering se convirtió en un discípulo dilecto de Cullen, quien posteriormente lo respaldaría en la aplicación terapéutica de la digital.

En el año 1766 a la edad de 25 años obtiene el título de “Doctor en Física”, presentando una tesis denominada “Angina pútrida maligna” o “De angina gangrenosa”, que corresponde en la actualidad al cuadro de una faringitis estreptocócica severa. Durante su formación médica se destacó como estudioso de la química y de la botánica, se distinguió como dibujante, orador, escritor y músico, aprendiendo a tocar diversos instrumentos, entre ellos la gaita.

Práctica médica y devoción por la botánica

Después de una breve estancia en Europa continental que aprovecha para visitar los hospitales de París, vuelve a su Inglaterra nativa para asentar su residencia en el pueblo de Stafford, a pocas millas del lugar de su nacimiento en la localidad de Wellington.

Los primeros años de su práctica profesional no eran del todo lo deseable desde el punto de vista económico, pero le ofrecía la oportunidad de disponer de un tiempo extra para el estudio y la investigación en el campo de la botánica, hacia el cual se sentía profundamente atraído. La campiña inglesa, con su flora infinitamente variada, le era un sitio propicio para su estudio, lo que le permitió recolectar notas relativas a las plantas que constituyen la base para su primer libro titulado “Un arreglo botánico de todos los vegetales que crecen naturalmente en Gran Bretaña con descripción de los géneros y especies de acuerdo a Linnaeus”, el cual sería publicado posteriormente en Londres en 1776.

Pero al mismo tiempo que ejercía su práctica profesional coleccionaba plantas para su clasificación botánica y recogía flores para que fuesen pintadas por una de sus pacientes, una dama de nombre Helena Cook, con la cual contraería matrimonio en 1772. Su libro constituyó un avance importante en el terreno de la botánica, y tanto en el aspecto descriptivo de las

plantas como en la adopción de la clasificación basada en el sistema propuesto por el famoso naturalista sueco Carl von Linné (1707-1778) y también por indicarse al mismo tiempo el uso de las plantas. Señala que es necesario “rechazar las fábulas del antiguo herbolario y basarse sobre experimentos exactos y bien planificados”. Este libro mereció catorce ediciones, la décimo cuarta apareció cerca de una centuria después de la primera edición, en el año 1877.

Al mismo tiempo su práctica médica fue en aumento y recibió el nombramiento como primer médico de la nueva “Enfermería de Stafford”, la cual se había ampliado para convertirse en un hospital de ochenta camas en 1772.

Sin embargo, pronto sentiría la necesidad de ubicarse en un ambiente que le ofreciera un mayor estímulo intelectual, al mismo tiempo que le brindara la posibilidad de una mayor remuneración económica. De modo que aceptó la sugerencia del Dr. John Ash, fundador de la “Enfermería de Birmingham” y con el apoyo que le brindase el Dr. Erasmus Darwin, quien fuera el abuelo del gran naturalista Charles Darwin (1809-1892), se instaló en Birmingham y empezó su ejercicio profesional en mayo del año 1775.

Miembro de la “Sociedad Lunar” de Birmingham

Al mismo tiempo que alcanza gran éxito en su práctica profesional, Withering contribuyó a la formación de un círculo de intelectuales, conocido con el nombre de Sociedad Lunar o el “grupo de los lunáticos” como también eran llamados por el hecho de reunirse cada mes, hacia la época del plenilunio (con eso se facilitaba el viaje nocturno de retorno). Entre los distinguidos miembros del grupo figuraban además del mencionado E. Darwin, Joseph Priestley, el famoso químico, físico y teólogo inglés, Josiah Wedgwood (el ceramista), James Watt el inventor de la máquina de vapor junto con el industrial M. Boulton.

Withering se había trasladado a Birmingham a instancias del Dr. Erasmus Darwin, para suplir el vacío dejado por la muerte del Dr. William

Small, médico de Birmingham, quien, como era costumbre en esa época, les brindaba atención médica a los indigentes, dedicándoles un par de horas diarias. Withering continuó con esa práctica caritativa, viendo alrededor de dos o tres mil pacientes anualmente. Fue en esa población de pacientes, que emplearía por primera vez la digital. Además contribuyó a la expansión del Hospital de Birmingham y dedicaba algunos días de atención gratuita a los enfermos en su propia casa.

Además, Withering viajaba con frecuencia al occidente de Inglaterra y a Gales, y se sabe que acostumbraba a estudiar durante la noche utilizando una lámpara dentro de su carruaje.

El año clave de 1775

De la pócima o brebaje de 20 hierbas al medicamento activo

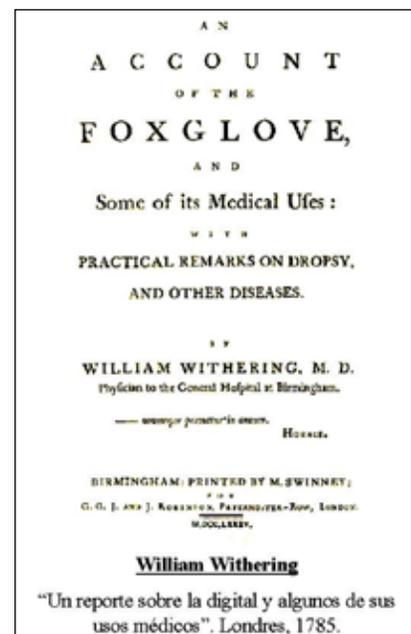
El mismo autor hace la reseña, en la página 2 de la introducción del famoso libro⁽⁴⁾, el cual se discutirá a posteriori, en estos términos “en el año 1775, se pidió mi opinión al respecto de una receta familiar. Se me dijo que desde hacía mucho tiempo era un secreto guardado por una vieja mujer de Shropshire, quien había algunas veces hecho curaciones en casos en los cuales médicos regulares habían fallado. También se me informó que los efectos producidos eran vómitos violentos y una acción purgante; pero el efecto diurético, parecía haber pasado desapercibido. Esta medicina está compuesta de veinte o más hierbas diferentes, pero no fue muy difícil para alguien versado en estas materias, percibir que la hierba activa no podía ser otra que la digital (*Digitalis purpúrea*)”.

Más adelante Withering señala “Yo pronto encontré que la digital era un diurético muy poderoso”. Otra observación que reforzó su opinión de que se encontraba en la buena pista fue la hecha por su amigo el Dr. John Ash, quien le mencionó que el Dr. Cawley, miembro distinguido del *Brazen Nose College de Oxford* había sido curado de *hidrops pectoris* mediante el empleo de la raíz de la digital, después de que los médicos más eminentes de la época habían

declarado que no podían hacer más nada por él. Pero Withering, basándose en que la digital es una planta bienal, consideró que era improbable que la raíz poseyese un principio uniformemente activo, por lo cual prefirió el uso de las hojas y a estas las recolectó, cuando la planta se encontraba en el período de floración y “cuidadosamente las sequé (las hojas) de modo que se pudiese asegurar que la dosis fuese tan exacta, como la de cualquier otra medicina”. La hoja seca de la planta encontró que era cinco veces más potente que la hoja fresca.

Al principio había usado el procedimiento de la decocción (la cual descartó, por el efecto negativo que puede tener la ebullición sobre las propiedades activas) luego utilizó la infusión, para terminar finalmente usando el polvo de hojas.

Un libro clásico: “Una reseña sobre la digital y algunos de sus usos médicos con observaciones prácticas acerca de la Hidropesía y de otras enfermedades (1785)”⁽⁴⁾



Plan general de la obra

- El Prefacio
- La Introducción

- Sobre la lámina de la ilustración: con la figura de la digital

Un reporte sobre la introducción de la digital en la práctica moderna

- Casos. En los cuales la digital fue administrada bajo la dirección del autor, 1775 – (1), 1776 (2-5), 1777 (6-13), 1778 (14-19), 1779 (20-27), 1780 (28-57), 1781 (52-82), 1782 (83-107), 1783 (108-122), 1784 (123-156), 1785: Numerosos casos, pero para la fecha no investigados.
- Casos Hospitalarios. Bajo la dirección del autor, casos 157-163.
- Comunicaciones. Obtenidas por correspondencia, 55 casos adicionales
- Sobre las preparaciones y las dosis de la digital
- Efectos, reglas y precauciones.
- Constitución de los pacientes
- Observaciones prácticas. Sobre la hidropesía y sobre algunas otras enfermedades.

Withering tuvo la oportunidad de ensayar la medicina por un lapso de diez años y en 1785 publicó el referido libro de 205 páginas que comprende: El Prefacio, que lleva la fecha y



el lugar de Birmingham, 1 de julio de 1785; la Introducción en donde el autor menciona las características botánicas de la *Digitalis purpurea* de la clasificación de Linnaeus. Señala que el nombre común de “*purpúrea*” no es muy exacto, porque aun cuando las flores son generalmente de color púrpura, algunas veces son de color blanco puro. También hace en esta introducción una revisión histórica de las propiedades de la digital, señalando que el nombre de digital le fue dado por el Profesor alemán Fuchsus aludiendo al nombre de *Fingerhut* o dedal, como es conocida la planta en Alemania. Destaca las propiedades que habían sido previamente reconocidas, como el carácter amargo y los efectos emetizantes y purgantes. Sobre la lámina de la ilustración: representa una bella ilustración de la planta en colores, perteneciente a la *Flora Londinensis*.

Después viene El Cuerpo del libro propiamente dicho titulado “Una reseña sobre la introducción de la digital en la práctica moderna”. Withering aquí registra un total de 163 casos, de su experiencia personal, y describe 55 casos adicionales estudiados de la correspondencia recibida. Vale la pena transcribir textualmente el siguiente caso ilustrativo:

Descripción del Caso Princeps

Caso IV (pág. 12-16) Julio 25, 1776

La Sra. H---- de A----, cerca de N----, de unos cuarenta a cincuenta años de edad, hace algunas semanas, después de sufrir una previa indisposición fue atacada por una crisis de escalofríos, seguida de fiebre, acompañada de intenso dolor en el costado izquierdo, de disnea, tos persistente y después de algunos días, de una copiosa expectoración.

El día 4 de junio, el Dr. Darwin (en ese entonces residente en Lichfield en la actualidad en Derby), fue llamado para brindarle atención. No tengo conocimiento de lo que hasta ese momento se le había indicado, pero entre el 15 de junio y el 25 de julio de 1776, el doctor en sus diferentes visitas le prescribió, varias medicinas pertenecientes a las clases de los desobstructivos, tónicos, antiespasmódicos, diuréticos y laxantes.

El día 25 de julio fue invitado Withering a reunirse con el Dr. Darwin en la casa de la señora. “Yo la encontré en un estado cercano a la sofocación; su pulso se encontraba extremadamente débil e irregular, su respiración muy corta y laboriosa, su semblante desencajado, sus brazos eran de un color plomizo, estaban fríos y pegajosos. Ella no podía yacer en la cama y no tenía ni fuerzas ni apetito, pero estaba extremadamente sedienta. Su abdomen, las piernas y los muslos estaban grandemente hinchados; la orina emitida era de una cantidad muy pequeña, no más de una cucharada por micción y eso de manera muy infrecuente. Se le había propuesto escarificar sus piernas, pero la proposición no fue aceptada. La paciente no había experimentado alivio con ninguno de los medios utilizados, excepto por los vómitos inducidos por la ipecacuana. En esta situación yo no conocía otra cosa que nos pudiese ayudar, como no fuese la digital: pero yo vacilé en proponerlo, lleno de aprehensión de que poco podría esperarse de cualquier cosa, y de que un desenlace desfavorable tendería a desacreditar a una medicina que prometía ser de tan gran beneficio a la humanidad y que podría ser censurado por realizar una prescripción que carecía del respaldo de la experiencia alcanzada por ningún otro profesional regular. Pero estas consideraciones pronto cedieron ante el deseo de preservar la vida de esta valiosa mujer y en consecuencia propuse que se probase con la digital, añadiendo que en algunas ocasiones yo había obtenido éxito cuando otros, aun los métodos más prudentes habían fallado. El Dr. Darwin muy cortésmente, accedió de inmediato a mi proposición y como nunca la había visto emplear dejó la preparación y la dosis a mi cargo. Nosotros en consecuencia le prescribimos lo siguiente:

R. Fol. Digital. purp. recent. 3 iv coque ex aq fontan. Purae, Ibiss ad Ibi et. cola.

R. Decoct. Digital. 3 (drams) iss Aq. Nuc Moschat 3 ii M. Siat. haust. 2 dis horis sumend.

La paciente ingirió cinco dosis de esta poción, la cual la puso muy enferma y provocó una

acción muy poderosa sobre los riñones, porque en el curso de las primeras veinticuatro horas orinó más de ocho cuartos de galón (medida inglesa de líquidos) de agua. La sensación de plenitud y la opresión que experimentaba en la zona del abdomen disminuyó considerablemente, la respiración se le hizo más fácil, el pulso se volvió más lleno y regular y también cedió la hinchazón de las piernas”.

Withering señala que desde el momento de la publicación de la historia clínica de esta paciente, ella había recibido el medicamento por cerca de nueve años, y durante este lapso la hidropesía había tenido tendencia a recurrir en varias ocasiones, lo que la obligaba a ingerir nuevamente la infusión, de acuerdo con su situación para obtener el alivio requerido. Siguiendo textualmente su descripción “desde la primera administración de esa medicina, muy pequeñas dosis, han sido siempre encontradas suficientes para promover el flujo de la orina”.

El autor refiere que fue a partir del empleo de la digital en esta paciente que se generalizó el empleo de esta medicina en el condado inglés de Shropshire.

A partir del trabajo medular de Withering, el empleo de la digital alcanzó una merecida y extraordinaria difusión, siendo utilizada con éxito por médicos amigos que ejercían en Birmingham y en Edimburgo. En el año 1783 el medicamento fue incorporado a la *Pharmacopoeia de Edimburgo*.

Es probable que en un componente de los pacientes incluidos en la casuística estudiada por Withering sufrieran de insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular. También su obra contribuyó a precisar las condiciones en las que el empleo del medicamento era de utilidad, como también a eliminar su empleo en las que no tenía valor, como era el caso de los quistes del ovario.

En la sección del libro titulada “Efectos, Reglas y Precauciones”, Withering ofrece una visión de conjunto sobre las propiedades del medicamento, así dice textualmente (pág. 184):

“La digital cuando es administrada en dosis grandes y rápidamente repetidas, ocasiona

indisposición, vómitos, diarrea, mareos, visión borrosa, apareciendo los objetos de color amarillo o verdoso, aumento de la secreción de la orina con frecuentes desplazamientos para su vaciamiento, y en ocasiones se manifiesta hasta incapacidad para retenerla, el pulso lento, que alcanza tanto como hasta 35 pulsaciones en un minuto, sudores fríos, convulsiones, síncope, muerte (yo tengo duda si en algunas ocasiones no provoca también un flujo copioso de saliva). Cuando se administra de una manera menos violenta produce la mayor parte de estos efectos, pero en grado mucho menor; y es curioso observar que el malestar provocado por una cierta dosis de la medicina no tiene lugar sino después de muchas horas de que su administración ha sido descontinuada; que el flujo de la orina precede a menudo, algunas veces acompaña, frecuentemente sigue al malestar con un intervalo de pocos días y con no poca frecuencia es controlado por él.

El malestar así provocado es extremadamente diferente de aquel que es ocasionado por ninguna otra medicina, es particularmente penosa para el paciente, tanto cesa como recurre otra vez, en forma tan violenta como antes, y así continuará para recurrir por tres o cuatro días a intervalos cada vez más distanciados. Estos sufrimientos del paciente son generalmente recompensados por una vuelta del apetito mucho mayor del que tenía antes de tomar la medicina.

Después expone las líneas generales que considera de mayor pertinencia para su administración. “Administre en consecuencia la medicina en la dosis y dentro de los intervalos, arriba mencionados; mantenga su administración hasta que actúe, sea sobre los riñones, el estómago, el pulso o los intestinos; y detenga su administración a la primera manifestación de cualquiera de esos efectos, y yo mantendré la opinión de que el paciente no sufrirá por su administración, así como tampoco el médico experimentará una decepción dentro de una expectativa que sea razonable”.

Si produce un efecto purgante, rara vez tiene éxito. A los pacientes se les indicará que beban libremente durante el tratamiento. Con esto quiero

decir que ellos deberán beber lo que prefieran y en tanta cantidad como su apetencia por los líquidos lo requiera. Esta disposición es tanto más necesaria cuando ellos están generalmente predispuestos con la idea de eliminar la hidropesía por medio de la abstención de los líquidos y el temor de añadirlos a la enfermedad por ceder a la inclinación de beber.

Si inadvertidamente las dosis de la digital fuesen prescritas en demasía, recetadas demasiado rápidamente o mantenidas por demasiado tiempo; el conocimiento de un remedio para contrarrestar sus efectos sería una cosa deseable. Tal remedio puede quizá con el tiempo ser descubierto.

Withering disfrutó de amplias relaciones sociales y del aprecio de sus colegas profesionales tanto en Birmingham como en Londres. Sus simpatías con la causa de la Revolución Francesa ocasionaron que su casa fuese atacada y que fuese forzado a huir en la misma época en que también la habitación de Priestley fuera quemada por una multitud en el año 1791.

Withering empezó a sufrir de tuberculosis pulmonar hacia el año 1780. Como consecuencia de esta enfermedad tuvo que retirarse de la práctica activa de la profesión en el año 1783, cuando contaba 42 años.

Para el año 1785, Withering era un reputado médico consultante en una vasta área de la Inglaterra central y occidental, así como en el territorio de Gales. Fue el año de la publicación de la “Reseña sobre la Digital”, cuando fue electo miembro de la Sociedad Real y recibió el diploma de la “Sociedad Médica de Londres” con altos honores. En 1790 fue elegido miembro de la Sociedad Linneana.

A partir de los años 1790 y 1791 sufrió de ataques repetidos de pleuresía y su salud empezó a experimentar un proceso de deterioro. Empezó en 1792 un viaje a Lisboa con la idea de pasar el invierno y disfrutar de un clima más cálido. Repetiría el viaje a Lisboa en el año 1793.

A partir del año 1794, su salud empeoró notoriamente, y comenzó a presentar crisis de disnea y de hemoptisis pulmonar a repetición. En el año 1796 pudo, sin embargo, publicar la

tercera edición ampliada a cuatro volúmenes, de su libro “Arreglo de las Plantas Británicas”. Pero ese año se retiró debido al empeoramiento de su salud. Murió el 6 de octubre de 1799, a los 58 años de edad, a consecuencia de la tuberculosis pulmonar, siendo enterrado en la vieja iglesia de Edbaston, en donde se le erigió un monumento con su nombre y con la figura de la planta, la digitalis, que lo inmortalizó dentro de la historia de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) PECK T. WHITMORE & WILKINSON, K.D. William Withering of Birmingham, M.D., F.R.S., F.L.S. Bristol: John Wright & Sons; 1950.
- (2) RODDIS LH, William Withering: The introduction of Digitalis into Medical Practice. New York: Paul B. Hoeber; 1936.
- (3) CUSHNY AR. William Withering. Proc Roy Soc Med. 1915;8:85-94.
- (4) WITHERING W. An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and other Diseases. Birmingham: M. Swinney, 1785.

SIGLOS XIX-XX

SIR THOMAS LAUDER BRUNTON

(1844-1916)

- Fue uno de los fundadores de la farmacología moderna.
- Trazó la ruta que condujo el arte del empirismo en terapéutica hasta el de la farmacología científica. Publicó un libro clásico sobre Farmacología y Terapéutica (1880).
- Realizó el descubrimiento del efecto beneficioso del nitrito de amilo en las crisis de *angor pectoris*. Un reporte clásico apareció sobre el tema en el *Lancet* de 1867.
- Un visionario del futuro: planteó las aplicaciones contemporáneas del uso de los

vasodilatadores de larga duración en el *angor pectoris*, la hipertensión arterial, en la prevención así como en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Al médico y científico escocés Thomas Lauder Brunton se le debe un gran aporte en el campo de la farmacología y de la terapéutica cardiovascular al haber descubierto en el año 1867 la aplicación exitosa de las propiedades vasodilatadoras del nitrito de amilo en el tratamiento del *angor pectoris*. Este cuadro clínico había sido descrito por el médico inglés William Heberden (1710-1801) en forma magistral, en el siglo precedente. A otro eminente médico inglés, William Withering (1741-1799), se le debía la introducción de la digitalis purpúrea, unos setenta y cinco años antes, otro medicamento de acción cardiovascular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Brunton nació en 1844 en Bowden, Roxburghire, al sureste de Escocia, y recibió su formación médica en la Universidad de Edimburgo, en donde obtiene su grado de licenciado en medicina el cual alcanzó con mención honorífica en 1866^(1,2). Pero sus actividades en el campo de la farmacología las inició durante su vida estudiantil.

La experiencia estudiantil

Empezó su trabajo sobre las acciones de la digital, tanto en el plano clínico como el experimental, que fue realizado en el laboratorio del profesor de medicina clínica Andrew Mc Lagan de la Universidad de Edimburgo y también recibió la orientación y el apoyo de su asistente Arthur Gamgee y del profesor de materia médica Robert Christison. Este último le indicó la importancia que a su juicio tenía la investigación de las propiedades fisiológicas de los medicamentos, como la única vía plausible para alcanzar el sólido conocimiento necesario para su correcta aplicación clínica. Brunton aplicó su singular talento a la obra de suministrar las bases científicas a la terapéutica mediante la aplicación de los conocimientos provenientes de

la química, la física y la fisiología en el estudio de los medicamentos. El fruto de su trabajo quedó plasmado en su tesis sobre la digital⁽³⁾, escrita en 1866 y la cual fue publicada en 1868.

Sobre la base de los experimentos realizados en animales destaca la acción desarrollada por la digital a través del nervio vago, además, de la estimulación provocada sobre el aparato musculomotor que determina el aumento de la fuerza de la contracción cardíaca. También profundizó con los efectos colaterales de la intoxicación digital. Por esta tesis se le confirió la medalla de oro y el grado de Doctor en Ciencias Médicas. También le valió la concesión de una beca para realizar:

Los estudios de posgrado

Brunton como era frecuente en aquel tiempo deseaba complementar la formación que había obtenido en la Universidad de Edimburgo con estudios realizados en el continente europeo. Escogió para contactar algunas figuras representativas en el campo de la fisiología y de la farmacología, como eran las de Ernst von Brücke en Viena, Willy Kühne en Ámsterdam y Carl Ludwig quien se desempeñaba en el nuevo Instituto de Fisiología de Leipzig, investigador este por quien Brunton manifestaría siempre un profundo respeto y una gran admiración.

En la Universidad de Edimburgo: La investigación crucial sobre el nitrito de amilo (1866-1867)

El uso del nitrito de amilo en el tratamiento del *angor pectoris* representa el aporte más valioso de Brunton en la vía del progreso hacia el conocimiento de la farmacología cardiovascular. Brunton había trabado conocimiento con esta sustancia desde sus tiempos de estudiante en la Universidad de Edimburgo. Los investigadores en el campo de la química habían abierto este capítulo al haber logrado la síntesis del nitrito de amilo realizado por el químico francés Antoine Balard en 1844, y el químico británico Frederik Guthrie había estudiado el efecto cardiovascular del medicamento, prescribiendo su uso en forma

de inhalación al colocar 2 gotas sobre papel y demostrando que produce en el lapso de 50 segundos una fuerte pulsación en las arterias del cuello, seguida de una rubicundez en las regiones cervical, temporal y frontal, la cual se acompaña de una aceleración de la frecuencia cardíaca⁽⁴⁾ Benjamín Ward Richardson, médico y fisiólogo del Hospital San George de Londres, al estudiar las acciones cardiovasculares del nitrito de amilo había señalado la posibilidad de que el medicamento actuase a nivel de las terminaciones de los nervios vasomotores, y que el corazón late más rápidamente a consecuencia de la disminución de la resistencia que se opone a su fuerza a nivel de los pequeños vasos a los cuales suple con sangre⁽⁵⁾. Arthur Gamgee, el mencionado asistente del profesor Mac Lagan, graduado en la Universidad de Edimburgo, realizó una serie de experimentos en los cuales demostró el efecto hipotensor del nitrito de amilo tanto en los animales como en el hombre. Brunton había tenido la ocasión de presenciar los experimentos de su colega y señala que estas experiencias le sugirieron la idea de aplicar el fármaco a los pacientes que padecían de angina de pecho.

En la “Enfermería Real de Edimburgo: el clásico reporte de Lancet (1867)

Brunton poco después de su grado, entró al servicio como médico de planta (*house physician*) en la Enfermería Real de Edimburgo. Brunton cayó en cuenta de la incapacidad en que se encontraban los médicos para controlar el dolor que afectaba a los pacientes víctimas de aquella cardiopatía “en la cual la angina de pecho constituye a la vez el síntoma más prominente y el más doloroso así como también de naturaleza angustiante”.

En el año 1866 Brunton atendió un paciente en las salas de la “Enfermería Real quien sufría de crisis de dolor torácico a las cuales consideró como de naturaleza anginosa. Sigamos textualmente su descripción: “Durante el pasado invierno atendimos un caso en las salas de medicina en el cual el dolor anginoso era muy severo y el cual duraba entre una hora y una hora y media, con recurrencia cada noche entre

las dos y las cuatro a.m; además de varios otros pacientes en los cuales la afección, aun cuando estaba presente, era de menos frecuencia y de menor severidad.

La digital, el aconito y la lobelia inflata, le fueron administradas en los intervalos sin producir el menor beneficio; y el brandy así como otros estimulantes difusibles administrados durante el ataque producían poco o ningún alivio. Cuando el cloroformo se le administró de manera de provocar algún grado parcial de embotamiento se obtuvo un alivio temporal del dolor, pero siempre que recuperaba el sentido, el dolor seguía siendo tan intenso como antes. Pequeños sangramientos del orden de tres a cuatro onzas, por venisección, fueron sin embargo, siempre beneficiosas, el dolor desaparecía completamente por una noche después del procedimiento, pero retornando generalmente al segundo día. Como yo tengo la convicción, de que el alivio producido por el sangrado se debe a la disminución que se produce en la tensión arterial, se me ocurre, que una sustancia como el nitrito de amilo que posee en alto grado el poder de disminuirla, producirá probablemente el mismo efecto y podría ser repetida, tan frecuentemente como fuese necesario sin detrimento para la salud del paciente.

Dirigí una solicitud en ese sentido a mi amigo el Dr. Gamgee, y él, amablemente me suministró una provisión de nitrito puro que el mismo había elaborado, y procedí a ensayarla en las salas, con el consentimiento del médico encargado de la sala, el Dr. J. Hughes Bennett, habiéndose confirmado todas mis expectativas al respecto. Al verter en una tela cinco a diez gotas del nitrito y colocársela al paciente para su inhalación, la acción fisiológica tuvo lugar entre treinta a sesenta segundos, y simultáneamente con el rubor de la cara, el dolor desaparecía completamente y generalmente no retornaba hasta el momento de su presentación habitual la próxima noche. En ocasiones él empezaba a reaparecer alrededor de cinco minutos después de la primera desaparición, pero al suministrarle unas pocas gotas adicionales desaparecía otra vez y no retornaba ⁽⁶⁾.

Brunton prosiguió sus estudios sobre los efectos circulatorios del nitrito de amilo mediante el uso de la nueva tecnología disponible para esa época. Efectivamente, el fisiólogo francés Etienne Jules Marey (1830-1904) había inventado el esfigmógrafo en 1863 equipo que permitía el registro gráfico de parámetros circulatorios, facilitando así los estudios sobre las propiedades físicas del sistema circulatorio (elasticidad, resistencia, tono vascular). Brunton utilizó esta metodología, y mediante la obtención de los trazados esfigmográficos le dio objetividad al efecto del tratamiento de las crisis de angor haciendo los registros antes, durante y después del uso del nitrito de amilo.

Así puede establecer en forma objetiva que durante la crisis de *angor pectoris* la presión arterial se elevaba, el pulso se aceleraba y los trazados obtenidos según la técnica de Marey y de Chauveau permitían establecer que las arteriolas estaban excesivamente contraídas .

Tiempo de posgrado (1869-1870)

Como se mencionó previamente, Brunton visitó los centros europeos dedicados a los estudios fisiológicos y farmacológicos. En el laboratorio del eximio fisiólogo alemán Carl Ludwig, quien estaba a cargo del nuevo Instituto de Fisiología de Leipzig, Brunton realiza bajo la supervisión de Ludwig, un estudio sobre el efecto del nitrito de amilo sobre las arteriolas denervadas, en donde demuestra que la hipotensión inducida por la inhalación del nitrito de amilo se debe a dilatación vascular la cual depende de la acción de los nitritos sobre las propias paredes vasculares ⁽⁷⁾.

El retorno a Inglaterra: La estancia en Londres (1871-1916)

Al regreso de su viaje de Europa Brunton entró a trabajar en el laboratorio de fisiología del Colegio Universitario de Londres, recientemente instalado y bien equipado. Además solicitó una plaza como docente “Conferencista” (*Lecturer*) en Materia Médica y Terapéutica, la cual le fue concedida. Además empezó a organizar un

pequeño laboratorio con el fin de continuar sus investigaciones en el área farmacológica.

Es necesario hacer hincapié que para esa época existían pocas facilidades destinadas a la investigación biomédica, incluyendo la farmacológica, en el continente europeo y tampoco las había en Estados Unidos de América, siendo la excepción Alemania. Brunton continuó sus investigaciones en su pequeño e incómodo laboratorio. Se dedicó a estudiar los efectos farmacológicos de la nitroglicerina solo experimentando en animales y no en el ser humano, debido a la intensa cefalea que producía. Esto contribuyó a que William Murray (1853-1912) se le adelantase en 1879, con la demostración del beneficio producido por la nitroglicerina en el manejo de la angina de pecho.

Una visión profética: sobre otros usos potenciales de los vasodilatadores

Brunton había establecido firmemente el valor del nitrito de amilo como el medicamento más efectivo para lograr en forma dramática un alivio instantáneo del paroxismo anginoso y había suministrado las bases racionales de esta terapéutica mediante la realización de las investigaciones fisiológicas correspondientes. Además, planteó la tesis de que los agentes vasodilatadores de acción prolongada, podrían cumplir con otras aplicaciones clínicas fuera del campo de la angina pectoris, es decir, en otras condiciones patológicas cardiovasculares. Así refiere textualmente: “Hay varias enfermedades en las cuales resulta deseable relajar los vasos sanguíneos y aliviar la tensión dentro de ellos, pero la clase de relajación requerida no es la misma en todos los casos. En el *angor pectoris* nosotros deseamos tener una droga que relaje el espasmo de los vasos en forma muy rápida, pero como regla no requerimos que la relajación sea muy prolongada. Por otra parte, en casos de Enfermedad de Bright donde hay constantemente una elevada tensión dentro de los vasos, o en casos de falla cardíaca, en donde un ventrículo debilitado es apenas capaz de vencer la resistencia

elástica de las paredes arteriales y de propulsar la sangre hacia delante, nosotros requerimos de un medicamento que pueda producir una dilatación prolongada de los vasos, quizás diferente en extensión y menos rápida de lo que se requiere en la angina de pecho, pero tan prolongada que mediante la administración continuada del medicamento, nosotros podremos prácticamente, mantener baja la tensión en los vasos sanguíneos hasta el punto que lo deseemos y de esta manera, podamos prevenir por un lado el riesgo de ruptura de los vasos y la apoplejía o, por otro lado, el de la insuficiencia cardíaca. Mediante investigaciones ulteriores que versen sobre diversos nitritos orgánicos, nosotros esperamos finalmente obtener los medicamentos que deseamos y así estar seguros de poderles brindar a nuestro pacientes el alivio que ellos requieren⁽⁸⁾. De modo que Brunton tuvo el inmenso mérito de haber propuesto hace ya más de un siglo el uso de la terapéutica vasodilatadora en la angina de pecho, la hipertensión arterial y en la prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sus recomendaciones cayeron en el olvido, y solo en la época contemporánea se hizo de rutina la aplicación de los agentes vasodilatadores en estas situaciones clínicas.

Dentro de las limitaciones que se pueden encontrar en la obra de Brunton se encuentra, la excesiva y exclusiva importancia que le asignaba a la hipertensión arterial en el determinismo del *angor pectoris*, lo cual se debía a varios factores: 1) el conocimiento imperfecto que se tenía en esa época sobre las lesiones coronarias. 2) el conocimiento inadecuado sobre el sistema vasomotor. Fue solo a partir de 1903 cuando Francois-Franck planteó la tesis de que el nitrito de amilo actuaba como vasodilatador coronario. Es en 1914 cuando Brunton hace el reconocimiento de que “la acción vasodilatadora del nitrito de amilo y de la nitroglicerina sobre los vasos coronarios, explica el alivio que ofrecen en el *angor pectoris*, aun en casos que cursan con presión arterial normal”^(9,10).

Su obra

Brunton publicó cerca de cincuenta artículos científicos, en su mayoría productos de su investigación que cubrieron una variada gama de tópicos. Además de sus investigaciones sobre el sistema cardiovascular y el nitrito de amilo y de su tesis doctoral sobre la digital ya mencionada, en donde plantea el mecanismo de la acción diurética de la digital, también realizó estudios sobre la fisiología de la digestión y de la secreción, sobre la función de enzimas, tales como la enzima glucolítica en el músculo, el estudio, sobre los anestésicos y de los venenos entre otros. Además publicó varios libros, especialmente una obra considerada como clásica en el campo de la farmacología y de la terapéutica, titulado *Therapeutics of the Circulation* (Terapéutica de la Circulación) en 1908 ⁽¹⁰⁾. Había publicado con anterioridad el “Libro sobre Farmacología, Terapéutica y Materia Médica en 1880” ⁽⁹⁾.

Brunton desarrolló una carrera brillante en Londres y sus aportes científicos le valieron ser admitido como miembro del “Real Colegio de Médicos” y “Conferencista en Materia Médica y Farmacológica” del Hospital Middlesex. Luego pasó a brindar sus servicios en el “Hospital Saint Bartholomew”, la famosa institución en donde William Harvey había enseñado hacia ya más de dos siglos. Fue elegido como miembro de la Sociedad Real en 1874. Fue objeto de numerosos reconocimientos honoríficos tanto nacionales como internacionales. Se le confirieron los títulos de “Caballero” en 1900 y de Barón en 1908. Después de una vida plena de trabajo fructífero falleció el año 1916.

Sir Thomas Lauder Brunton fue uno de los fundadores de la farmacología moderna, especialmente en el ámbito de la terapéutica cardiovascular. Estableció el valor del nitrito de amilo en el campo del *angor pectoris* y con una gran visión previó el uso moderno de la terapéutica vasodilatadora. Pudo combinar en forma fructífera y admirable el trabajo del clínico planteando el problema que ameritaba resolver con la labor del investigador, dirigido a la solución del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) FYE W B. “T. Lauder Brunton, 1844-1916”. *Clinical Cardiology*. 1989;12:675-676.
- (2) FYE W B. “T. Lauder Brunton and Amyl Nitrite: A Victorian Vasodilator”. *Circulation*. 1986;74:222-229.
- (3) BRUNTON TL. *On digitalis: With Some Observations on the Urine*. London: John Churchill and Sons; 1868.
- (4) GUTHRIE F. “Contributions to the Knowledge of the Amyl Group”. *Chem Soc. J II*: 245, 1859.
- (5) RICHARDSON BW. Report of the Physiological Action of Nitrite of Amyl. *Rep Br Assoc Adv Sci*. 1864;34:120.
- (6) BRUNTON TL. On the Use of Nitrite of Amyl in Angina Pectoris. *Lancet*. 1867;2:97-98.
- (7) BRUNTON TL. On the Action of Nitrite of Amyl on the Circulation. *J Anat Physiol*. 1871;5:92.
- (8) BRUNTON TL, BOKENHAM TJ. Note on the Effect of Amyl Nitrite. *Pharm J*. 1888;19:491.
- (9) BRUNTON TL. *Pharmacology and Therapeutics; or Medicine Past and Present*. London: Mamillan, 1880.
- (10) BRUNTON TL. *Therapeutics of the Circulation*. 2 ed. London: John Murray, 1908.

WILLIAM MURRELL

(1853-1912)

- Pionero de la investigación farmacológica y toxicológica.
- Estableció el valor de la nitroglicerina (1879) en el tratamiento del *angor pectoris*, y destacó las ventajas del uso oral del medicamento así como la acción persistente y preventiva.

William Murrell, fue el médico inglés que se destacó en el campo de la incipiente disciplina de la farmacología clínica. Su contribución más importante en esta materia, versó sobre el uso de la nitroglicerina, la cual utilizó en el tratamiento de las crisis de *angor pectoris* (1879), por la cual mereció el reconocimiento universal.

Murrell nació en Londres en 1853. Recibió su educación primaria y secundaria en la “Escuela Murray” en Wimbledon y en el

“Colegio Universitario de Londres”. Realizó su entrenamiento hospitalario en el Hospital Brompton.

La primera actividad que desempeñó fue la de preparador en fisiología. En 1875 entró a formar parte del “Colegio Real de Cirujanos” y fue elegido como miembro del Colegio de Médicos dos años más tarde. Obtuvo el grado de médico en la Universidad de Bruselas en el año 1879.

Su trabajo lo desempeñó básicamente en el Hospital de Westminster en el campo de la medicina clínica, de la fisiología y en el de materia médica y terapéutica. Murrel fue discípulo del renombrado Sydney Ringer (1835-1910), médico inglés quien fue autor del descubrimiento de la famosa y de uso universal, solución de Ringer, solución salina libre de proteínas y que contiene como componentes esenciales, sodio, potasio, calcio y el cual constituyó el primer fluido de reemplazo capaz de sustituir parcialmente a la sangre.

Estudios sobre la farmacología y la toxicología

Las investigaciones de Murrel se dirigieron a realizar investigaciones clínicas acompañadas de la experimentación en animales sobre la aplicación de medicamentos en situaciones específicas. También dedicó sus esfuerzos a la investigación de los efectos perniciosos que eventualmente podrían determinar ciertos medicamentos, en especial cuando las dosis sobrepasaban en su aplicación los niveles terapéuticos.

La contribución crucial: la nitroglicerina en el *angor pectoris* (1879)

Como se estableció con anterioridad, el uso del nitrito de amilo en el manejo de las crisis dolorosas del *angor pectoris* había sido establecido previamente por Thomas Lauder Brunton en 1867. Doce años después Murrel (1879) propuso el empleo de la nitroglicerina como medicamento para el tratamiento de la angina de pecho, y como un sustituto ventajoso

del nitrito de amilo. Reconoce los efectos similares provocados por la nitroglicerina con los del nitrito de amilo, tales como la sensación de pesadez en la cabeza, la aceleración del pulso, las náuseas y la rubiandez en el cuello. Experimentó en sí mismo el medicamento y comparó los efectos provocados por la inhalación del nitrito de amilo con el de la nitroglicerina por la vía oral, y logró demostrar mediante registros gráficos que la acción de la nitroglicerina era más persistente y también establece el valor del uso preventivo, mediante la administración periódica de la nitroglicerina por vía oral⁽¹⁾.

Obras

Murrel contribuyó con numerosos artículos en diversos campos de la medicina. Pero se destacó especialmente por dos excelentes monografías: “Un manual de farmacología y terapéutica” y “Qué hacer en casos de envenenamientos”, que alcanzó una gran difusión y fue objeto de numerosas ediciones.

A Murrel le somos deudores por el avance que promovió en los campos de la farmacología y de la toxicología. Su aplicación exitosa de la nitroglicerina en las crisis del *angor pectoris*, abrió las puertas para el uso de los vasodiladores por vía oral y de su empleo periódico preventivo. Murrel alcanzó una sólida reputación y mereció distinciones honoríficas tanto en las Universidades de Gran Bretaña, así como por parte de otras instituciones nacionales como la “Sociedad de Apotecarios” y también internacionales como la Academia de Medicina de París.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) MURREL W. Nitro-glycerine as a Remedy for Angina Pectoris. Lancet. 1879:80-81, 113-115, 151-152, 225-227.

