



Artículo de Revisión/Review article

Farmacología experimental: breve historia de sus orígenes

*Experimental pharmacology: a brief history of its origins*Juan José Vargas Mamani^{1a}<https://orcid.org/0000-0003-1323-4597>

Resumen

En este artículo de revisión se exploran aspectos poco conocidos de los orígenes de la farmacología experimental: la contribución de Rudolph Buchheim como padre de la farmacología experimental, al aportar los conceptos y métodos científicos en la explicación del modo de acción de los fármacos; el origen del kimógrafo; los paralelismos en la evolución de la farmacología experimental y su relación con la fisiología; el descubrimiento de la transmisión química del impulso nervioso, y el descubrimiento de la rata albina, como el primer animal de laboratorio con fines experimentales. Se concluye que la farmacología experimental se nutrió de la fisiología y otras ciencias conexas para posteriormente independizarse con el tiempo.

Palabras clave: farmacología experimental, fisiología, ratas, kimógrafo

Abstract

This review article explores little-known aspects of the origins of experimental pharmacology: the contribution of Rudolph Buchheim as the father of experimental pharmacology, by contributing scientific concepts and methods to explain the mode of action of drugs; the origin of the kymograph; the parallels in the evolution of experimental pharmacology and its relationship with physiology; the discovery of the chemical transmission of the nerve impulse, and the discovery of the albino rat, as the first laboratory animal for experimental purposes. It is concluded that experimental pharmacology was nourished by physiology and other related sciences to later become independent over time.

Keywords: experimental pharmacology, physiology, rats, kymograph

¹ Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Escuela de Farmacia y Bioquímica. Tacna, Perú

^a Químico Farmacéutico. Magíster en Química de productos naturales y Docente



Introducción

Aunque la palabra “farmacología” ha existido en el idioma inglés, al menos desde el siglo XVII, la ciencia de la farmacología experimental no surgió como una disciplina distinta hasta el siglo XIX. Originalmente, el término farmacología parece haber sido ampliamente utilizado como sinónimo de farmacia (es decir, el arte de preparar medicamentos) o, más habitualmente, como un término general relacionado con el estudio de las drogas.

El término “materia médica”, también se usaba a menudo en este sentido, como, esencialmente, un sinónimo de farmacología; aunque a veces tenía un significado más restringido. En el transcurso del siglo XIX, esa parte de la ciencia de fármacos que se ocupaban de la investigación y de sus efectos fisiológicos llegaron a llamarse “farmacodinámica”. Se revisó la farmacodinamia como una subdivisión de la farmacología; dado que la ciencia de la farmacodinámica evolucionó hasta convertirse en una disciplina experimental independiente; sin embargo, la separación no fue total y se apropió del nombre de “farmacología”. El significado más antiguo y más amplio del término, finalmente, quedó obsoleto y hoy en día la farmacología se define como el estudio de la interacción de los agentes químicos con la materia viva. La farmacología moderna es, por lo tanto, una ciencia biológica muy afín a la fisiología.¹

Desarrollo

Rudolf Buchheim padre de la farmacología experimental

Rudolf Buchheim nació el 1 de marzo de 1820 en Bautzen, que en ese momento era parte del reino de Sajonia. Su padre, Christian Friedrich Buchheim, era un médico oficial del distrito. Rudolf Buchheim perdió a sus padres a temprana edad. Su padre murió cuando él tenía 4 años y su madre, cuando tenía 14 años. En 1838 dejó el liceo (*Gymnasium*) de Bautzen para matricularse en la Academia de Medicina (*Chirurgisch-Medizinische Akademie*) en Dresde, la

capital de Sajonia. Tres años más tarde, en el otoño de 1841, prosiguió sus estudios en la Universidad de Leipzig, donde, como estudiante, inició el trabajo científico y se convirtió en un asistente en el “Anatomisch-Physiologische Anstalt” bajo la tutela de E. H. Weber; aquí un químico fisiológico lo introdujo en los aspectos químicos de la medicina, lo que influyó profundamente en sus actividades posteriores.

El 7 de enero de 1845 obtuvo su grado de médico con una disertación inaugural sobre el comportamiento de la clara de huevo, pepsina y mucina contra varios reactivos, y la reabsorción y eliminación de sulfato ferroso cuando se mezcla con proteínas.

Rudolf Buchheim nació en una época consignada como una de las primeras etapas de los medicamentos modernos. La apreciación de los métodos y el pensamiento científico reemplazaron a la especulación y a la medicina del romanticismo. Durante esas pocas décadas se instauraron los fundamentos de la medicina moderna: Pasteur abrió el camino a la microbiología; Darwin desarrolló la teoría de la descendencia; Virchow publicó *Patología celular*; dos médicos, Helmholtz y Mayer, formularon la ley de conservación de la energía; muchas enfermedades del hombre fueron definidas morfológica y funcionalmente. La química y la fisiología avanzaron rápidamente. Había llegado el momento también para la investigación científica. Buchheim introdujo dos principios que parecen evidentes para nosotros hoy en día: La necesidad de clasificar las drogas por su mecanismo de acción y el método científico para averiguar ese mecanismo; recordemos que el término *mecanismo de acción* era desconocido para Buchheim, pues es un concepto moderno, no obstante, era lo que buscaba.

El primer y más importante logro fue el concepto de un “sistema natural” para la clasificación de las drogas, según su modo de acción. Este concepto debe haber sido bastante revolucionario en ese momento, como lo indica la considerable falta de aceptación por la comunidad profesional de la época. Hasta entonces, la materia médica era una colección



de material terapéutico en el sentido más estricto de la palabra. Su clasificación fue superficial; por ejemplo, por origen o por química. No es de extrañar que los médicos críticos cuestionaran si tal tipo de conocimiento debe ser transmitido a los estudiantes. La Escuela de Viena expresó su completo rechazo a la materia médica, dado que los medicamentos no estaban disponibles de todos modos; los médicos solo podían limitarse a la descripción nosológica.

El concepto de Buchheim apuntaba en otra dirección. El modo de acción debe ser dilucidado por medios científicos: esto, una vez logrado, debería conducir, eventualmente, a una terapia racional. Quería que la farmacología fuera “una ciencia teórica”; es decir, “esclarecedora”; una ciencia, que debe proporcionar toda la información necesaria sobre medicamentos para la precisa comprensión de sus valores terapéuticos. Entre 1853 y 1856 publicó la primera edición de su primer libro de medicamentos.

Buchheim también llamó la atención sobre la relevancia de los métodos estadísticos y el metabolismo para comprender los efectos de los fármacos. Él formuló la farmacología como ciencia independiente, tanto desde su filosofía como desde su enfoque metodológico. Cuando Buchheim trató de clasificar las drogas según su modo de acción, muchas “áreas blancas” se hicieron evidentes. Se dio cuenta de lo insuficiente que era el conocimiento que manejaban en esa época para su tarea y entendió completamente el carácter preliminar de su sistema.

Por esas razones, la institución de la farmacología experimental parecía inevitable y necesaria para él. Por supuesto, la acción de las drogas ya había sido estudiada en el hombre y los animales, pero sobre todo en una conexión fisiológica o bioquímica, rara vez para lograr una terapia racional. Buchheim puede haberse inspirado en el gran fisiólogo francés Francois Magendie (1783-1855), cuya obra sin duda fue conocida por él. La determinación de Buchheim lo llevó adelante. Tan pronto como tuvo una base firme en Dorpat o en Giessen fundó laboratorios farmacológicos y formó compañeros de trabajo. Realizó sus investigaciones bajo un considerable

sacrificio financiero, sin mucho apoyo del gobierno. Buchheim publicó pocos artículos que presenten material experimental. La mayoría de los resultados fueron enterrados en disertaciones, a menudo escritos en latín. Buchheim prefería la forma de pensar química y fisicoquímica. Buchheim hizo uso de las posibilidades de la química orgánica recién emergente mediante la purificación y caracterización de los ingredientes activos de las drogas y estudiando su destino metabólico. Mientras trabajaba con hidrato de cloral, Buchheim detectó sus efectos hipnóticos por primera vez.²

Figura 1
*Rudolf Buchheim*³



Thomas Renton Elliott y la transmisión química

Thomas Renton Elliott nació el 11 de octubre de 1877 en Springfield, Willington, condado de Durham. Hijo de Archibald William Elliott y su esposa Anne, hija de Thomas Renton, de Otley. El padre, A. W. Elliott, tenía un negocio minorista general en Willington; es recordado como un hombre bondadoso, de instinto erudito y conversación con especial interés por la música.

Hasta que Elliott cumplió los ocho años, su madre le enseñó en casa. Luego fue enviado, durante cuatro años, a una escuela preparatoria, “The Mount” en Northallerton, en Yorkshire. Luego, en 1899,



ingresó a la Escuela de Durham, como Académico del Rey, convirtiéndose en miembro de la casa del Segundo Maestro. Por 1894, cuando tenía 17 años, había logrado el Premio Anual en la escuela, para sus dos últimos años. Se convirtió en miembro del Rugby Football XV en 1895, del Cricket XI en 1895-6, y también ganó la Challenge Cup en Fives en 1895. Así, tenemos la imagen de un muchacho de buena capacidad, carácter y físico, pero sin ningún registro, hasta el momento, que sugiriera capacidad intelectual. Dejó la Escuela de Durham en 1896. Cuando tenía casi 19 años de edad se presentó al examen en el Trinity College.⁴

Después de completar los requisitos académicos para obtener el título de médico en 1900, a la edad de veintitrés años, decidió involucrarse en la investigación, antes de iniciar su formación clínica. Pronto demostró su potencial para la investigación y recibió la prestigiosa beca Coutts-Trotter, que lo habilitaba para trabajar con John Langley en el Departamento de Fisiología de Cambridge. Elliott dejó Cambridge en 1906 para completar su educación médica. Fue durante el periodo de 1900 a 1906 que Elliott completó la gran parte del trabajo que lo llevó a sugerir que se liberaba adrenalina en las sinapsis del sistema nervioso simpático. Lo que quiso decir con eso; sin embargo, generalmente ha sido malinterpretado.

Cuando Elliott comenzó en Cambridge, Walter Gaskell acababa de dar un paso al frente como profesor y jefe del Departamento de Fisiología y John Langley le había sucedido. Langley asignó a Elliott la tarea de extender sus propias observaciones sobre la similitud de los efectos producidos por la adrenalina y por estimulación nerviosa simpática. Esto se convirtió en el foco del trabajo de Elliott. No queriendo apresurarse a publicar, exploró sistemáticamente la acción de la adrenalina en diferentes órganos viscerales y glándulas de diferentes especies de animales y comparó las respuestas con las obtenidas al estimular la inervación de los nervios simpáticos. Al hacer esto, Elliott fue mucho más allá de confirmar las observaciones anteriores de su mentor.

Elliott presentó sus resultados en una reunión de la Sociedad Fisiológica en mayo de 1904. Elliott informó que en prácticamente todos los órganos viscerales el efecto de la adrenalina es idéntico al producido estimulando el nervio simpático que inerva, y que la adrenalina podría configurarse como el estimulante químico liberado en cada ocasión cuando el impulso nervioso simpático llega a la periferia.

Elliott no solo había ampliado las observaciones de Langley, proporcionando muchos más ejemplos de las similitudes en los efectos de la adrenalina y la estimulación simpática nerviosa, también sugirió que la adrenalina normalmente podría ser liberada en la sinapsis. Sin embargo, una lectura cuidadosa de lo que Elliott realmente escribió nos deja ver que había propuesto que son los nervios simpáticos los que secretan la adrenalina.⁵

Carl Ludwing y el kimógrafo

Carl Friedrich Wilhelm Ludwig nació en Witzenhausen, Alemania, el 29 de diciembre de 1816. Su padre, un ex oficial en las guerras napoleónicas, ocupó un cargo municipal, una posición en la ciudad de Hanau, donde el joven Ludwig asistió a la escuela preparatoria. Típico de estudiantes ambiciosos de su época, Carl estudió en varias universidades, entre ellas Marburg, Erlangen y Bamberg. Fue nombrado ayudante de anatomía a cargo de Ludwig Fick en la Universidad de Marburg donde también trabajó en el laboratorio químico de Robert Bunsen. Durante una visita a Berlín, en 1847, Ludwig conoció a tres alumnos de Johannes Muller, profesor de Anatomía y Fisiología en la Universidad de Berlín. Esta cohorte de cuatro, Emil Du Bois-Reymond, Hermann von Helmholtz, Ernst von Brücke y Ludwig, redefinieron la fisiología como una ciencia basada en la física y la química, para dejar de ser un campo empírico preocupado por la especulación y teorización no comprobada.

Ludwig publicó el primer volumen de su clásico libro de texto "Fisiología", en 1852. Este trabajo



pionero desafió las teorías científicas tradicionales, sugirió nuevos conceptos y propuso lo que Ludwig creía que eran los mejores enfoques experimentales para investigar las funciones de organismos vivos.

Con el generoso apoyo financiero del rey Johann de Sajonia, Ludwig diseñó un nuevo instituto fisiológico en Leipzig, que fue el laboratorio experimental más avanzado en el mundo cuando se inauguró en 1869. El instituto de Ludwig brindó oportunidades sin precedentes para la investigación fisiológica y su programa atrajo científicamente a médicos graduados de Europa, Asia y América. Más de 200 alumnos avanzados fueron entrenados por él en fisiología durante su larga carrera. Entre sus alumnos hubo varios estadounidenses que se convirtieron en destacados científicos médicos y educadores médicos durante los últimos años del siglo XIX. Ludwig animó a muchos de sus alumnos avanzados para investigar la fisiología del corazón y la circulación.

El kimógrafo (quimógrafo), su gran invento, encontró su primer uso como un medio para controlar la presión arterial. La presión sanguínea se transmitía mediante técnica hidráulica y palancas para mover un lápiz que dibujaba un trazo blanco en el papel cubierto de hollín en el tambor giratorio. El tiempo estaba representado por la velocidad de rotación del tambor y registraba, a cada segundo, mediante un lápiz accionado por un reloj o un diapasón. El kimógrafo se convirtió casi de inmediato en el instrumento central de la fisiología y la educación en fisiología. Con el tiempo sufrió mejoras y modificaciones para su uso en diferentes fenómenos fisiológicos.⁶

La rata de laboratorio: una reseña de su aparición

Como refiere Bonnie Tocher, en su artículo *La rata Wistar como elección correcta: establecimiento de estándares para los mamíferos y el ideal de un mamífero estandarizado*, el neuroanatomista Henry H. Donaldson, en 1909, escribió un hermoso

testimonio sucinto de la “sugerencia” de la rata como animal de laboratorio:

A medida que hemos ido avanzando en nuestros estudios sobre este animal, se ha hecho cada vez más evidente que la elección fue afortunada, como la rata albina es fácil de mantener, se reproduce libremente, tiene crías que son numerosas e inmaduras y también responde a cambios en su entorno, además de ser fácil de entrenar. Sería difícil encontrar otro animal que combinara tantas virtudes en una forma tan compacta y agradable.⁷ (Tocher, 1993, p. 7)

Uno de los primeros usos informados de la rata en el laboratorio fue un estudio sobre los efectos de la suprarrenalectomía en ratas albinas, que fue realizado y publicado en Francia en 1856. Las colonias de cría posteriormente se instalaron en el Departamento de Neurología en la Universidad de Chicago en 1893, tras su introducción por Adolf Meyer, un neuropatólogo suizo. El Instituto Wistar de Filadelfia fue fundamental en la estandarización de la cepa de ratas albinas, inicialmente bajo la dirección de Henry Herbert Donaldson. La intención inicial era producir cepas confiables para el estudio del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso, pero el trabajo proporcionó la base para todas las ciencias, incluyendo, en última instancia, la toxicología.

Figura 2
*Instituto Wistar*⁸





La elección de la rata como un animal de laboratorio para imitar la fisiología del ser humano fue deliberada, basada en las similitudes percibidas en su dieta, rápido crecimiento y maduración, junto con su tamaño (conveniente para el muestreo), su excelente crianza y características en el entorno de laboratorio, además de su relativo corto periodo de vida.

La cepa de ratas Fischer 344 fue desarrollada en el Instituto Crocker de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia en Nueva York, bajo la dirección de la Dra. Maynie Rose Curtis quien, en 1919, obtuvo parejas reproductoras de ratas obtenidas de varios criadores de ratas locales, incluidos Fischer, Zimmerman y Marshall.

Los orígenes exactos de la cepa de ratas Sprague Dawley no son seguros. Inicialmente se pensó que el stock original se derivó de hembras por apareamiento, de probable derivación del tipo Wistar con un híbrido macho de origen desconocido. Se intuye que su precursor fue Robert Worthington Dawley en la Universidad de Wisconsin en 1925 y el nombre de la cepa es una combinación del apellido de soltera de su primera esposa (Sprague) y su propio nombre. Una empresa comercial que suministraba las ratas fue posteriormente establecida y conocida como Sprague Dawley Inc. de Madison, que vendía exclusivamente ratas del mismo nombre.⁹

Pavel Petrovich Einbrodt, pionero de la fisiología rusa

Nació en Moscú el 5 de noviembre de 1833 (o posiblemente en 1835). Después de haber asistido a la escuela secundaria, Pavel Petrovich estudió medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Moscú (1851-1857). La Universidad de Moscú fue fundada en 1765, pero estuvo escasamente dotada hasta mediados del siglo XIX. Sin embargo, desde mediados de siglo en adelante, un cambio de política permitió que la Facultad de Medicina de Moscú y la Academia Médico-Quirúrgica de San Petersburgo se convirtieran en uno de los centros líderes de la medicina en Rusia.

Einbrodt realizó la tesis titulada *De pericarditide acuta* (“Pericarditis aguda”). En 1857 se convirtió en asistente del prosector en el Instituto de Anatomía. En el siglo XIX, para muchos jóvenes prospectos de científicos, en los Estados Unidos de América y algunos países europeos, era atractivo dirigirse a Francia o Alemania para su formación científica continua. Einbrodt, dotado con un estipendio del ministro ruso, fue a Berlín y a Viena, hogar de los institutos de investigación más modernos, en ese momento, en fisiología. En el Instituto de Fisiología de la Friedrich-Wilhelm-Universidad de Berlín, Emil Heinrich Du Bois-Reymond familiarizó a Einbrodt con los resultados de investigación más recientes en neurofisiología experimental. En el Josephinum de Viena llevó a cabo una investigación con Ludwig sobre la influencia de las vías respiratorias sobre los movimientos en el latido del corazón y la presión arterial. En la década de 1860 Einbrodt fue ascendido al puesto de profesor extraordinario de Fisiología de la Universidad de Moscú. Solo un año después de su nombramiento como profesor titular de Fisiología, en 1864, Einbrodt murió (6 de julio de 1865) en Montreux, y fue enterrado en el cementerio de Vvedenskie Gory, Moscú.

Figura 3
Kimógrafo de Baltzer con Polígrafo Inscriptor de Marey-Mod (1903)¹⁰





En la sesión de la Academia de Ciencias de Viena del 12 de abril de 1860, Carl Ludwig, en ese momento profesor de Anatomía y Fisiología de la Academia Militar Médico-Quirúrgica de Viena, había presentado el manuscrito completo de su invitado, nacido en Rusia, el científico Pavel Petrovich Einbrodt. El manuscrito de 60 páginas había aparecido ya en el mismo año en el acta de las actuaciones de la Academia de Ciencias de Viena bajo el título *Influencia de la actividad respiratoria sobre el paro cardíaco y la presión arterial (Über den Einfluss der Athembewegungen auf Herzschlag und Blutdruck)*. Einbrodt amplió el alcance experimental al presentar un dispositivo para alterar la presión respiratoria dentro de los pulmones y el árbol bronquial durante un experimento, lo que permite al investigador controlar la presión mecánica de los pulmones ejercida sobre el corazón (Einbrodt usó esta metodología en perros).¹¹

Figura 4

Pavel Petrovich Einbrodt¹²



Conclusiones

La farmacología experimental tuvo su nacimiento como ciencia con Rudolf Buchheim, pero se nutrió de muchas ciencias hasta evolucionar a la actualidad, en especial fue la fisiología la que le dio el impulso para convertirse en una ciencia independiente. Indudablemente hay muchos otros aspectos que no se mencionan y que se podrán explorar en libros especializados en historia de la farmacología.

Referencias

1. Parascandola J. *The early development of pharmacology in America*. 1976. American Association for the Advancement of Science (Boston, Massachusetts. <https://eric.ed.gov/?q=PARASCANDOLA&id=ED132056>.
2. Habermann E. Rudolf Buchheim and the beginning of pharmacology as a science. *Annu. Rev. Pharmacol.* 1974.14:1-9.
3. Instituto Rudolf Buchheim. Universidad Giessen. Alemania. [<https://www.uni-giessen.de/de/fbz/fb11/institute/rbi/institut/Geschichte>]. 2023. Fotografía en blanco y negro 7 x 8 cm.
4. Dale HH. Thomas Renton Elliott, 1877-1961. The Royal Society Publishing. Indexado el 17 de junio de 2023. Publicado: 01 noviembre 1961. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsbm.1961.0005>
5. Valenstein E. *The war of soups and the sparks*. Ed Columbia University Press. 2006. USA.
6. Fye WB. CARL LUDWIG. *Clin. Cardiol.* 14, 361-363 (1991) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/clc.4960140415>
7. Clause BT. The Wistar Rat as a Right Choice: Establishing Mammalian Standards and the Ideal of a Standardized Mammal. *Journal of the History of Biology*, vol. 26, no. 2 (Summer 1993), pp. 329-349.



8. Herr M. HIDDEN CITY. Exploring Philadelphia's urban landscape. USA. Fotografía 15 x 10 cm. [<https://hiddencityphila.org/2018/02/on-the-hunt-for-brains-discovering-the-wistar-institute/>]
9. Suttie AW, Leininger JR, Bradley AE. Boorman's *Pathology of the Rat Reference and Atlas*. Ed Academic Press. India. 2018.
10. Piñero H. Museo de la Facultad de psicología experimental. Universidad de Buenos Aires. Argentina. 2011. Indexado [https://www.psi.uba.ar/extension/museo/catalogo/fotos_actuales/6_kimo73.jpg]
11. Schaefer J, Lohff B, Dittmer JJ. Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 115 (2014) 154-161.
12. Colaboradores de Wikipedia. La enciclopedia libre, 2016 [consulta: 18 de junio del 2023]. Disponible en [https://ru.wikipedia.org/wiki/Эйнбротт,_Павел_Петрович]

Conflicto de intereses:

La presente investigación no presenta conflicto de intereses entre los investigadores.

Fuente de financiamiento:

La presente investigación fue financiada por el mismo investigador.

Correspondencia:

ogiva64@gmail.com

Fecha de recepción: 13/03/2023

Fecha de aceptación: 11/06/2023