

## CURIOSIDADES EN MEDICINA

### LA NATURALEZA (AMBIGUA) DE LAS COSAS

DIEGO BÉRTOLA

*Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario  
Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario*

Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), nació en Einsiedeln, cerca de Zurich, ciudad por ese entonces perteneciente al Sacro Imperio Romano Germánico. Con el tiempo, este médico, alquimista y astrólogo del Renacimiento terminó siendo conocido y recordado como Paracelso, un nombre más simple y ostentoso. Algunas fuentes sugieren que fue un apodo elegido por sí mismo, para destacar su importancia en la medicina, equiparándose con Celso (Aulus Cornelius Celsus) el médico romano del siglo I que todos recordamos por la descripción de los cuatro signos cardinales de la inflamación. La conocida grandilocuencia y la ausencia de modestia ligadas a su persona sustentan esta posibilidad. Algunos lingüistas alemanes, en cambio, consideran que Paracelso es muy probablemente una forma greco-latínizada de Hohenheim (griego: *para*= al lado, al margen; latín: *celsus*= alto). Hohenheim es un apellido toponímico que en alemán significa “casa alta”.<sup>1</sup>

Sea cual sea el origen del nombre, la vida de Paracelso estuvo llena de tantos matices, conflictos y polémicas que le valieron la fama de mago y de charlatán que lo acompañó durante su vida y en los tiempos posteriores. Numerosos relatos, entre ellos *La rosa de Paracelso* de Jorge Luis Borges, lo describen de esa manera. Su reputación fue bien ganada: Paracelso cuestionó radicalmente los textos clásicos de la época y propuso que la práctica médica se basara en los principios de la alquimia y la astronomía, mientras defendía de manera implacable el rol de la naturaleza en la curación de muchas enfermedades. *La naturaleza de las cosas* es justamente uno de los escritos fundamentales, el cual lo posicionó más cerca de la figura de un chamán que de la de un médico.<sup>2</sup>

Así y todo, es digno remarcar algunos aportes

valiosos de Paracelso a la medicina. Demostrando sus dotes de observador, remarcó la relación existente entre madres con bocio y niños con cretinismo. Realizó también una descripción clínica muy completa de la sífilis, y fue el primero en tratarla con cierta eficacia, utilizando mercurio. Paracelso es considerado por ello el “padre de la toxicología”, porque fue un pionero en describir cómo ciertas sustancias venenosas, administradas en pequeñas cantidades, podían ser medicamentos y tener efectos beneficiosos. Fue con esa lógica, y gracias a sus conocimientos en alquimia, que desarrolló distintos preparados (además de los compuestos mercuriales) en los que introducía sales de hierro, antimonio, plomo o azufre en cantidades que no resultaban tóxicas pero que ayudaban, supuestamente, a superar ciertas enfermedades. *Dosis sola facit venenum* (la dosis hace al veneno) es una de sus frases más célebres, que con el tiempo se convirtió en una máxima de la toxicología.<sup>3</sup>

El postulado de Paracelso ha demostrado su vigencia a lo largo de varios pasajes de la historia de la medicina. Son muchos los tóxicos o venenos que se han usado como medicamentos: arsénico (antimicrobiano), estricnina (estimulante del sistema nervioso central), atropina (antiespasmódico y midriático), ricino (catártico), oro (antiinflamatorio) y curare (relajante muscular), entre otros. De igual modo, son numerosos los procesos fisiológicos que han sido comprendidos gracias al estudio de los mecanismos de acción de compuestos deletéreos, y de esa misma manera es que se han desarrollado varios medicamentos de uso cotidiano.<sup>4</sup>

En la primera mitad del siglo XX, la observación inicial y el análisis posterior de ganado vacuno que moría por hemorragias internas (“enfermedad del trébol dulce”) llevaron al conocimiento de aspectos fundamen-

tales de la cascada de la coagulación y al uso clínico de la warfarina. Los animales resultaban envenados por un compuesto anticoagulante presente en el forraje fermentado, que resultó ser cumarina y algunos derivados. Una familia de sustancias que podían causar la muerte indeseada por hemorragias, de pronto se convirtió en el pilar del tratamiento de la enfermedad tromboembólica.<sup>5</sup>

El veneno de *Bothrops jararaca*, serpiente relacionada con la yarará, está compuesto por varias sustancias que afectan la integridad de los capilares sanguíneos y causan coagulopatía por consumo, sangrados y *shock* hipovolémico. Sin embargo, muchas de las personas víctimas de mordeduras por estas serpientes presentaban registros hipotensivos y *shock* en las etapas iniciales del envenenamiento, mucho antes de manifestar la diátesis hemorrágica. Esta observación llevó a la investigación y a completar el entendimiento del sistema renina-angiotensina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El *shock* inicial no era hipovolémico sino distributivo, y estaba en parte mediado por bradicinina. Una sustancia inhibidora de la ECA impedía su degradación (potenciando su acción vasodilatadora), al mismo tiempo que impedía la conversión de angiotensina I en angiotensina II (vasopresora). Fue ese el paso inicial en el desarrollo del captopril y de los inhibidores de la ECA, medicamentos fundamentales en el tratamiento de la hipertensión.<sup>6</sup>

El análisis del veneno del monstruo de Gila (*Hemidactylus suspectum*) a fines del siglo pasado, arrojó datos

muy interesantes. El veneno de este lagarto de las zonas áridas del norte de México y sur de EE. UU. es neurotóxico, produce parálisis muscular y disminución de la glucemia en las presas inoculadas. Pudo aislarse una sustancia causante de este efecto sobre el metabolismo de la glucosa, llamada exendin-4. Esta molécula modula la secreción de insulina con efectos similares a la hormona llamada GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Se comprendieron así ciertos mecanismos implicados en el control de la glucemia y se desarrollaron las incretinas sintéticas, un nuevo grupo de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuya primera droga fue exenatide.<sup>7</sup>

Otros medicamentos aún no son del todo conocidos pero son prometedores. El ziconotide es un fármaco analgésico derivado del veneno de un caracol marino (*Conus magus*) que fue aprobado por la FDA en 2004. Es un compuesto mil veces más potente que la morfina, pero con potencial adictivo casi nulo. Un caso similar ocurre con TM-601, una forma sintética de la clorotoxina del escorpión *Leiurus quinquestriatus*. Esta molécula (sin nombre comercial aún) bloquea canales de cloro y se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de gliomas de sistema nervioso central.<sup>8</sup>

Los intentos del ser humano por obtener efectos beneficiosos de compuestos naturalmente dañinos continúan en marcha. Paracelso fue un alquimista maldito e irreverente que murió joven sin imaginar, posiblemente, que algunas de sus premisas se mantendrían por siglos.

## Bibliografía

1. Siddiqui M. *Paracelsus: the Hippocrates of the Renaissance*. J Med Biogr 11: 78-80, 2003.
2. Wistrand J, Nilsson P. *Paracelsus - Why is his work interpreted so diversely?* Sven Med Tidskr 12: 21-50, 2008.
3. Grandjean P. *Paracelsus Revisited: the dose concept in a complex world*. Basic Clin Pharm Tox 19: 126-32, 2016.
4. Pioreschi P. *Paracelsus: a reevaluation*. Ann Pharm Fr 64: 52-62, 2006.
5. Lim G. *Warfarin: from rat poison to clinical use*. Nat Rev Cardiol 2017.
6. Smith CG, Vane JR. *The discovery of captopril*. FASEB J 17: 788-9, 2007.
7. Dhungat JP. *Gila monster lizard & incretin-mimetics*. J Assoc Physicians India 65:96, 2017.
8. King G. *Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics*. Expert Opin Biol Ther 11: 1469-84, 2011.