

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1996: Rolf Zinkernagel y Peter Doherty

Reconocimiento inmune: lo propio, lo extraño y lo propio modificado

El Premio Nobel ha sido otorgado varias veces a investigadores que han contribuido a esclarecer cómo el sistema inmunológico realiza su función de reconocimiento. El siete de octubre se anunció que el Premio Nobel correspondiente a Fisiología y Medicina había sido otorgado a los doctores Rolf Zinkernagel y Peter Doherty.

Rolf Zinkernagel nació en 1944 en Suiza, rindió su tesis doctoral en Basilea y actualmente es director del *Institute of Experimental Immunology* de la Universidad de Zurich. Peter Doherty nació en Australia en 1940 donde completó un *Master* orientado a veterinaria, luego obtuvo su PhD en Edinburgo, Escocia; es actualmente jefe del Departamento de Inmunología del *St. Jude Children Research Hospital* en Memphis, Tennessee, Estados Unidos.

Venticuatro años antes de la entrega del Premio, que se efectuó el 7 de diciembre de 1996, Rolf Zinkernagel se incorporaba como becario al Departamento de Microbiología de la *John Curtin School of Medical Research* en Canberra, Australia. Peter Doherty ya tenía un cargo en ese lugar desde hacía dos años y, como contaría más tarde, la falta de espacio obligaría a los dos jóvenes investigadores a compartir un pequeño laboratorio donde realizarían un trabajo cuyo objetivo original fue estudiar la manera como el sistema inmune ataca células de ratones infectadas por un virus mediante un mecanismo de citotoxicidad. Algunos resultados fueron inesperados. No obstante, correctamente interpretados, servirían para que se comenzara a tener las respuestas de algunos interrogantes fundamentales: ¿cuáles son los mecanismos y estructuras moleculares con que el sistema inmune reconoce lo propio (y lo ignora) y cómo reconoce lo extraño o lo propio modificado o infectado (y lo ataca)? ¿cómo se produce la falla por la cual un error de reconocimiento trae como consecuencia que el fuego de la artillería inmune destruya elementos propios y sanos (*friendly fire*)?

Algunas referencias a los conocimientos que sobre el tema estaban disponibles al comienzo de la década del 70 serán útiles para apreciar la relevancia científica de los experimentos realizados en Canberra. La infección de ratones por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV) había llamado la atención debido que la inmunosupresión evitaba la acción letal del virus en lugar de favorecer su acción patógena. Fue precisamente trabajando con este modelo de infección, que Sir MacFarlane Burnet y F. Fenner en 1949 comienzan a elaborar la fascinante teoría de la tolerancia inmunológica² y en 1960 junto con Peter Brian Medawar recibirían el Premio Nobel por sus contribuciones, las que incluían el desarrollo de la teoría de selección clonal³. Esta definía la «prohibición» de ciertos clones celulares para reconocer lo propio ya que eran eliminados en la época perinatal; todo antígeno que pudiera participar en este «recuento de lo propio» induciría tolerancia inmunológica en el adulto. Sin embargo, la información era insuficiente para explicar numerosos fenómenos de defensa y autoinmunidad. Además las bases moleculares de estas funciones eran casi totalmente desconocidas.

En 1959, H.S. Lawrence imagina un modelo de reconocimiento que involucra un complejo constituido por lo propio adicionado a un agente extraño (X)⁴. Esta hipótesis del Propio + X (interpretando a X como una infección viral) anunciaría proféticamente los hallazgos del experimento que se realizaría en Canberra 14 años después.

Desde que George Snell usando cepas congénicas de ratones había descubierto los antígenos de superficie celular codificados por los genes H-2 y su importancia para la aceptación o rechazo de transplantes⁵, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) ya estaba definido. Por su parte, Jean Dausset estudiando la serología de pacientes politransfundidos y múltiparas había equiparado el sistema genético de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) al complejo mayor de histocompa-

tibilidad del ratón⁶. A pesar de estar clara entonces su importancia en los trasplantes, todavía el papel protagónico del sistema de histocompatibilidad en el funcionamiento normal de casi todas las funciones del sistema inmunológico no era conocido.

En la década del '60 comenzaron a aparecer las observaciones que vincularon la respuesta inmune con el engrama genético. Baruj Benacerraf estudió la respuesta inmune de los cobayos por medio de un hapteno (poli-L-Lisina) y pudo identificar un gen que condicionaba que los cobayos se comportaran como altos o bajos respondedores⁷, llamó a estos genes Ir. Un muy importante avance es efectuado cuando MacDevitt y Chinitz identifican que los Ir son en realidad los H-2 del ratón⁸.

En 1980 George Snell, Jean Dausset y Baruj Benacerraf recibieron el Premio Nobel otorgado por sus estudios "sobre un grupo de genes íntimamente ligados a la respuesta inmune".

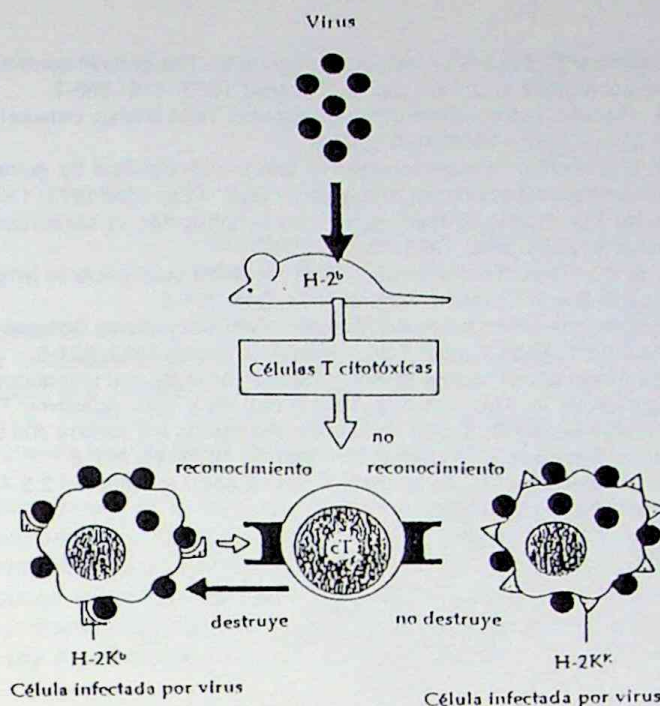
Simultáneamente al inicio de los estudios de Zinkernagel y Doherty en Australia aparecen trabajos que ya involucran al sistema de histocompatibilidad con la función normal del sistema inmune, por ejemplo, Alan Rosenthal y Ethan Shevach demostraban en 1973 que para que los linfocitos T del cobayo sean activados por un antígeno específico es necesaria la cooperación de los macrófagos pero esto solamente ocurre si los macrófagos y linfocitos comparten los antígenos de histocompatibilidad⁹. Mientras tanto, desde Australia, Zinkernagel y Doherty enviaban un breve artículo al *Journal of Experimental Medicine*¹⁰ donde determinan que la acción letal del virus LCMV es mediada por linfocitos T. Ambos trabajos aparecieron en el mismo número de la revista, a 72 páginas de distancia.

El experimento que tuvo más trascendencia fue el siguiente: se efectuó un cultivo in vitro de linfocitos provenientes de bazo de ratones inmunizados contra el LCMV y fibroblastos infectados con el mismo virus y marcados con Cromo⁵¹. Cuando los fibroblastos infectados provenían de cepas de ratones que diferían en los antígenos de histocompatibilidad eran ignorados por los linfocitos T inmunes, no se producía el ataque y solamente se observaba liberación de Cromo⁵¹ como resultado de la citotoxicidad cuando linfocitos y fibroblastos compartían antígenos H-2 (k y b) de histocompatibilidad, es decir, cuando eran reconocidos como propios. Este trabajo fue publicado en *Nature*¹¹ causando un gran impacto debido a que con un solo modelo y experimento se establecían bases moleculares de cómo el sistema reconoce lo propio, lo extraño de lo propio modificado, estudiaba un mecanismo citotóxico y sugería la presentación en superficie de los antígenos provenientes del citosol. Estos datos juntos con otros, como los aportados por el trabajo de Alan Rosenthal, revelaron la existencia de la llamada desde entonces «restricción inmunológica» que se refiere al fenómeno normal por el cual el sistema inmunológico selecciona sus funciones de acuerdo a la identificación de las moléculas codificadas por el sistema de histocompatibilidad. Diversas áreas que no habían tenido un avance productivo pudieron lograrlo luego de la publicación de *Nature*. Así, en 1983 durante el 5to. Congreso Internacional de Inmunología realizado en Kyoto, Michael Bevan diría: «... en esos tiempos como becario en el Instituto Salk en La Jolla, California, realizaba infructuosos experimentos usando el antígeno H-2 del ratón como blanco de citotoxicidad alogeneica obteniendo resultados que nos dejaban perplejos, entonces el descubrimiento de Zinkernagel cayó como una bomba y rápidamente pude describir la restricción de clase I para antígenos menores de histocompatibilidad».¹²

En 1976, Rolf Zinkernagel ya estaba trabajando en *Scripps Clinic and Research Foundation* de La Jolla, California, estudiando las diversas formas en que el complejo formado por el antígeno viral, las moléculas de histocompatibilidad y el receptor T de reconocimiento podrían interactuar y sobre este tema escribe un capítulo titulado *Self Recognition Altered Self and Autoaggression* en el libro *Autoimmunity*, editado por N. Talal¹³. Al comienzo de ese capítulo, Zinkernagel se lamenta por no haber conocido la teoría de H. S. Lawrence en el momento de publicar los resultados del experimento de Canberra ya que, sin saberlo, este experimento efectuaba su espectacular confirmación.

Para explicar el funcionamiento normal del sistema inmunológico los textos actuales de inmunología o biología molecular se refieren a la restricción inmunológica incluyendo la cita del trabajo en *Nature*, ilustrándolo con un esquema de modelo experimental con las células del ratón infectadas con el LCMV (Fig. 1).

Por fin habían quedado expuestos y listos para su estudio algunos elementos esenciales que intervienen en el llamado reconocimiento inmunológico. Un péptido antigénico, viral o no, emerge de la célula a la superficie insertado en una «ranura molecular» de alguno de los antígenos clase I o clase II del HLA y es reconocido por el receptor antigénico de las células T (TCR). La manera cómo se genera la inmensa variabilidad del reconocimiento antigénico tanto por los anticuerpos como por



el TCR había sido descrita en 1975 por Susumu Tonegawa¹⁴ como el rearreglo genético de las inmunoglobulinas y por tal motivo había recibido el Premio Nobel correspondiente a 1987. Para regular o darle sentido al tipo de función inmunológica que se activa se necesita la asociación de otras moléculas de superficie en el complejo de reconocimiento con los antígenos de HLA, así clase II (DR) se asocia con CD4 para funciones de cooperación (helper) y CD8 a clase I (ABC) para citotoxicidad.

Estudios avanzados tratan, actualmente, de definir la estructura atómica del complejo de reconocimiento en su totalidad. Recientemente Ian Wilson del *Scripps Research Institute* y Per Peterson en el *R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute* en La Jolla, California, han completado, por primera vez, utilizando técnicas cristalográficas con difracción de rayos X, una imagen total del complejo de reconocimiento¹⁵.

Intervenir con cualquier modificación controlada en las moléculas que constituyen el complejo ofrece una posibilidad para actuar selectivamente en la presentación de antígenos extraños o propios, generar nuevas «vacunas», prevenir reacciones autoinmunes o bloquear en forma limitada sitios que permitan una inmunosupresión específica para algunas enfermedades o trasplantes.

Se puede presumir que está cercano el momento en que un próximo Premio Nobel recaiga nuevamente como los recién mencionados, en el área del reconocimiento inmunológico y que sea para quien logre concretar un manejo específico y controlado de esta función.

Jorge A. Manni

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Donato Alvarez 3150, 1427 Buenos Aires

1. Iseberg D, Morrow J. Friendly fire: explaining autoimmune disease. Oxford: Oxford Medical Publication, 1995.
2. Burnet FM, Fenner F. The production of antibodies. 2nd Edition. New York Macmillan: 1949.
3. Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
4. Lawrence HS. Homograft sensitivity: An expression of the immunologic origins and consequences of individuality. *Physiol Rev* 1959; 39: 811-4.
5. Snell JD. Histocompatibility genes of the mouse. Production and analysis of isogenic resistant lines. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21: 843-6.
6. Dausset J. Iso-leucoanticorps. *Acta Haemat.* 1958; 20: 156-9.

7. Levine B, Ojeda A, Benacerraf B. Studies on artificial antigens III. The genetic control of the immune response to hapten poly-L-Lysine conjugates in guinea pig. *J Exp Med* 1963; 118: 953-7.
8. McDevitt H, Chinitz A. Genetic control of antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science* 1969, 163: 1207-9.
9. Rosenthal A, Shevach E. Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes. *J Exp Med* 1973; 138: 1194-212.
10. Zinkernagel RM, Doherty PC. Cytotoxic thymus derived lymphocytes in cerebrospinal fluid of mice with lymphocytic choriomeningitis. *J Exp med.* 1973; 138: 1266-9.
11. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction, of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a singeneic and semiallogenic system. *Nature.* 1974; 248: 701-2.
12. Bevan M. Cytotoxic T lymphocytes: recognition and function. Fifth International Congress of Immunology. Progress in Immunology V. Yamamura Y, Tada T (eds) Tokio: Academic Press, 1983; 821-6.
13. Zinkernagel RM. H2 restriction of cell mediated virus specific immunity and immunopathology: self recognition altered self and autoaggression. In: Autoimmunity. Talal N (ed) New York. Academic Press, 1977; 363.
14. Tonegawa S, Hozumi N, Mathysens G, Shuller R. Somatic changes in the content and context of immunoglobulin genes. Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology 1975: 41, 877-8.
15. García KC, Degano M, Stanfield R, et al. An α beta-T cell receptor structure at 2,5 Å and its orientation in the TCR/MHC complex. *Science* 1996; 274: 209-19.

- - - -

Universally enjoyed, the discovery in a person or in print, that somebody else has had an experience like ours, reacted to it just as we do, etc. Why? It may be that we do not feel sure of our own sensations, our own reflections, our own utterances, and feel confirmed, assured, and fortified when we find them in others.

De agrado universal, el descubrimiento en una persona o impreso, que alguien más ha tenido una experiencia como la nuestra, reaccionado a ella igual que nosotros, etc. ¿Por qué? Podrá ser que no nos sentimos seguros de nuestras propias sensaciones, nuestras propias reflexiones, nuestras propias manifestaciones, y nos sentimos confirmados, asegurados y fortificados cuando las encontramos en otros.

Bernard Berenson (1865-1959)

Sunset and Twilight, From the Diaries of 1947-1958, New York: Harcourt, Brace and World, 1963, p 217

Cita con explicaciones Jacques Loeb y la prensa

Hubo tiempos en que los científicos sostenían que los resultados de sus investigaciones debían publicarse sólo en las revistas científicas y no aventarse en los periódicos y, cuando era pertinente, aclaraban y descargaban sus responsabilidades en esta materia. La siguiente cita es una de esas aclaraciones o descargos. Publicada en *Nature* en 1901 fue tomada de «*A Bedside Nature*»¹. El título es: «Sensacionales noticias periodísticas acerca de la acción fisiológica de la sal común» y dice:

In the interest of the dignity of scientific research I venture to hope you will print the following statement. Some papers have recently published sensational and absurd reports of physiological theories and experiments whose authorship they attributed to me. These reports, which in America nobody takes seriously, were reprinted and discussed in European papers. I hardly need to state that I am in no way responsible for the journalistic idiosyncrasies of newspaper reporters and for the publications of my experiments or views I choose scientific journals and not the daily Press.

Jacques Loeb

The University of Chicago, Physiological Laboratory, January 16, 1901.

En el interés de la dignidad de la investigación científica me atrevo a esperar que imprimirán la siguiente declaración. Algunos periódicos americanos han publicado recientemente sensacionales y absurdos informes de teorías fisiológicas y experimentos que se me atribuyen. Estos informes, que en América nadie toma seriamente, fueron reimpresos y discutidos en periódicos europeos. Está casi de más decir que de ninguna manera soy responsable de las idiosincrasias periodísticas de los reporteros y que para la publicación de mis experimentos o puntos de vista opto por las publicaciones científicas y no por la prensa diaria.

La causa de las noticias sensacionales puede haber sido el artículo: «*On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium compounds*» publicado en *Am J Physiol* 1901; 102: 365-73. Loeb descubrió que el músculo de rana que se contrae rítmicamente en solución salina deja de hacerlo cuando se agrega calcio al medio donde está colocado y concluyó que el calcio evitaba que el músculo se contrajera continuamente. Ocho años después W.G. MacCallum (1874-1944) y C. Voegtlin (1879-1960) relacionaron este fenómeno con la tetania paratiroideopriva².

Jacques Loeb fue un científico de origen alemán que trabajó la mayor parte de su vida en Estados Unidos. Estudió la fertilización y la partenogénesis artificial; era un duro mecanicista para quien los fenómenos vitales debían entenderse sólo como fenómenos físico-químicos y sostuvo que la conducta animal era explicable en términos de condiciones morfológicas y fisiológicas que fuerzan sus movimientos en respuesta a estímulos según la orientación de la luz, por la gravedad, sustancias químicas, etc. (*tropism theory of animal conduct*). En suma, consideraba a los seres vivos como máquinas³. Sostiene Walter Gratzer, editor de «*A Bedside Nature*», que Jacques Loeb fue el modelo para el profesor Max Gottlieb en la novela «*Arrowsmith*» (1925) de Sinclair Lewis (1885-1949; Premio Nobel de Literatura, 1930), conocida entre nosotros como «El doctor Arrowsmith».

Pueden sorprendernos las prevenciones de Loeb con la prensa, pero aún ahora, no sólo científicos sino periodistas científicos se preguntan si siendo tantas las fuentes de información médica y científica: ¿cuáles son las que satisfacen el interés periodístico y la credibilidad científica? Confían todavía en las revistas con el sistema de revisión por pares de los artículos publicados, pero, tanto como los médicos y científicos, no ocultan que están preocupados por las presiones de las compañías farmacéuticas, la autoría honoraria, el error científico y el fraude directo en las publicaciones, faltas que no se espera que las detecten los periodistas sino la propia comunidad científica. Y asu-

men que las normas mertonianas (de Robert K. Merton) no debieran abandonarse sino seguir rigiendo la conducta de los científicos⁴.

Las normas de Merton se refieren únicamente al conjunto de valores culturales y costumbres que gobiernan las actividades científicas, no a los métodos y ni a los hallazgos de la ciencia. Están expresadas en la forma de prescripciones, proscripciones, preferencias y permisos, y están legitimadas como valores institucionales. Cuatro son esos imperativos institucionales:

Universalismo: Las peticiones de verdad, las afirmaciones, los métodos, cualquiera fuere su fuente, se juzgan según criterios impersonales, objetivos —la objetividad excluye el particularismo— y preestablecidos. Su aceptación y rechazo no dependen de la raza, nacionalidad, clase o ideología de los peticionantes.

«Comunismo» (Comunitarismo): Los hallazgos de la ciencia son productos de la colaboración social y se asignan a la comunidad. Los derechos de propiedad están limitados al reconocimiento y estima conmensurables con el valor del aporte. La eponimia (ohmio- de G.S. Ohm-, tabla de Mendeleiev, células de Cajal), la preocupación por la prioridad y el énfasis en la originalidad nacen del valor de este reconocimiento.

Desinterés: Búsqueda de la verdad por la verdad, desinterés en falsear resultados, puesto que los resultados son públicos, expuestos a la crítica, la confirmación, la verificación, la refutación y el paso del tiempo. Los científicos están sujetos a un poder de policía mayor que en otras actividades: el control por sus pares. Las técnicas de autoengrandecimiento (el caciquismo, los homenajes buscados, el pandillaje, la publicación prolífica y trivial) parecen —y queremos creer— que, a la larga, son desatinadas e ineficientes.

Escepticismo organizado: La actitud científica es escéptica, no dogmática. El científico no debe separar entre aquello que requiere respeto acrítico y lo que puede ser analizado objetivamente. Indaga las creencias con criterios empíricos y lógicos⁵.

Aclaremos. El conocimiento científico no es esotérico. La comunidad sostiene la actividad científica, que es comunitaria y produce resultados comunicables que a la comunidad deben retornar y a ella se debe rendir cuenta de lo invertido. La actividad científica busca aproximarse a la verdad con desinterés, sin perseguir sólo el beneficio económico y el poder, personal o corporativo. Los resultados, en especial los médicos, deben comunicarse al público desinteresadamente, después de haber sido considerados por la comunidad científica, cuando tienen razonable certeza y con la prudencia templada por el escepticismo organizado.

Los valores que regían la conducta de Jacques Loeb en 1901 eran anacrónicamente mertonianos, por eso se quejaba del tratamiento dado por la prensa a sus hallazgos. También lo eran los valores del ficticio profesor Max Gottlieb de «Arrowsmith». La sociedad cambió entre 1901 y 1942, año de la publicación en la que Merton enunció las normas; ha cambiado mucho más entre 1942 y 1996 y no siempre para bien de la actitud científica y el racionalismo. Es cierto, cuesta mucho más cumplirlas. Ocurre casi como con los diez mandamientos, no los cumplimos del todo, tampoco los rechazamos, pretendemos que los demás los cumplan, y les fueron dictados a Moisés hace unos 3200 años. Seamos consecuentes con las normas mertonianas, tienen excepciones y atenuantes; una de ellas reclama escepticismo organizado, están expuestas a la crítica y a la refutación⁶. Hasta ahora resisten.

Juan Antonio Barcat

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Donato Alvarez 3150, 1427 Buenos Aires

1. Gratzner W. (ed). *A Bedside Nature. Genius and Eccentricity in Science 1869-1953*. London: MacMillan, 1996; 108.
2. Carney A. The Glandulae Parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from Two Continents. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1123-4.
3. Bynum WF, Browne EJ, Porter R. Dictionary of the history of science. Princeton: Princeton University Press, 1981; 148-9; 233-4; 245-6; 424-5.
4. Wilkie T. Sources in science: who can we trust? *Lancet* 1996; 347: 1308-11.
5. Merton RK. The Sociology of Science. Theoretical and Empirical Investigations. NW Storer (ed). Chapter 13: The Normative Structure of Science (1942). Chicago; University of Chicago Press, 1973; 267-78.
6. Bunge M. La Ciencia: Su método y su filosofía (Edición corregida y aumentada). Una caricatura de la ciencia: la novísima sociología de la ciencia. Buenos Aires: Sudamericana, 1995; 149-83.

El sesquicentenario de la primera anestesia quirúrgica

El doctor Benedictus, si no me equivoco Wilhelm Gustav Benedictus, que era un médico alemán de la segunda mitad del siglo XVIII y que escribía en latín y en lengua vulgar sobre temas tan dispares como la historia del comercio y la navegación, la escarlatina y las enfermedades de los ojos, es citado por un cierto Caspar Hoffmann en un pasaje que relata el procedimiento empleado por los asirios para provocar insensibilidad en los sujetos sometidos a la circuncisión. Procedían los circuncidados asirios a comprimir los vasos del cuello del sujeto mediante una suave ligadura que lo iba estrangulando gradualmente hasta producirle un sueño profundo y tranquilo. En cuanto la comprensión cesaba el sujeto recuperaba los sentidos en forma casi inmediata, sin molestias ni memoria de lo sucedido.¹

Aunque un torniquete en el cuello no parece un procedimiento recomendable ni aun para una cirugía que se resuelve de sólo un tajo, el relato que precede podría servir de comienzo para una historia de la anestesia. Porque no hubo *descubrimiento de la anestesia* sino una secuencia de ideas, intentos y hechos a lo largo de la historia.² El solo recuerdo de esa historia excedería lo que puede concentrarse en un editorial que celebre la primera anestesia quirúrgica.

Hace 150 años, el 16 de octubre de 1846, el doctor John C. Warren efectuó la primera operación indolora, una resección de un tumor de cuello, en el *Massachusetts General Hospital* de Boston. El anestésico, que respondía a una especie de desafío ante la incredulidad de los cirujanos, fue el dentista William Thomas Green Morton y el anestésico empleado fue el éter, aunque este hecho se trató de ocultar en esa ocasión. El empleo del éter le fue sugerido a Morton por el químico y geólogo, docente de Harvard, Charles T. Jackson. Morton había ensayado el éter durante los dos meses previos para extracciones dentales. La tensa situación y la incredulidad de los cirujanos podía explicarse porque unos nueve meses antes, el dentista Horace Wells, de Hartford, Connecticut, había fracasado en un intento de anestesiarse a un paciente en el mismo quirófano, frente al mismo cirujano, empleando óxido nítrico, también llamado gas hilarante. Ambos procedimientos, tanto el fallido como el exitoso, fueron públicos; tuvieron lugar en el anfiteatro quirúrgico del *Mass General* en la Universidad de Harvard —que aún se conserva— ante una concurrencia escéptica formada por profesores y estudiantes de medicina, periodistas y legos. Los asistentes habían reaccionado con burlas después del primer experimento y quedaron profundamente sorprendidos después del segundo; la insensibilidad absoluta y transitoria era posible. Quizás Morton, el protagonista de la hazaña, hubiera formado parte del público cuando el fracaso de Wells; el dentista Morton que era además estudiante de medicina, había sido asistente de Wells y éste le habría comunicado sus ideas y experiencias acerca de la anestesia y sus intenciones de aplicarla a la cirugía. El éxito de Morton, la primera anestesia quirúrgica, es uno de los grandes hitos de la historia de la medicina y significó un cambio radical de la cirugía.³

La historia de la medicina, por lo menos la historia registrada, se presenta generalmente como una sucesión de actos perspicaces y generosos, a veces esforzados, riesgosos o heroicos, que produjeron grandes o pequeños aportes a la cruzada por la salud; el impulso respondía al deseo de dominar la enfermedad, suprimir el dolor y conservar la vida. Es cierto que así como el error es parte constitutiva de la práctica médica junto con una inevitable dosis de vanidad y dureza, la historia de la medicina consigna una serie de insalvables errores, ilusiones y fracasos. Pero aun estos casos, se trate de falencias o autoengaños, se producen en un marco desinteresado de sincera convicción y compromiso moral. El charlatanismo y la malicia son casi ajenos a la historia de las prácticas médicas eficaces, aunque hay una historia de veleidades médicas difíciles de distinguir y separar, que incluso persisten y confunden a los legos.

No hay duda que la anestesia pertenece a la historia de la medicina eficaz y como ejemplo, el intento de explotarla económicamente resulta una excepción. Que la codicia haya servido al desarrollo de la medicina parece una idea impropia salvo para los campeones de la economía globalizada posmoderna. Pero allí está.

Morton advirtió que la anestesia podría resultar un gran negocio; concertó con Jackson un contrato de explotación dejando afuera a Wells que había experimentado y ensayado largamente la anestesia dental con óxido nitroso. Morton trazó un plan ambicioso. Dividió a los EE.UU. en jurisdicciones que tendrían un representante suyo recaudador y fijó la tasa de regalías para cada anestesia según el número de habitantes de cada condado. Esperaba además ser el proveedor de dentistas y cirujanos pues había *disfrazado* el éter y afirmaba ser el único conocedor del agente de la anestesia y de su fórmula. El olor del éter era sin embargo imposible de disimular y muy pronto resultó evidente que se trataba simplemente de éter. El procedimiento de administración de los vapores parecía muy fácil y, a pesar de que Morton había ideado y patentado un dispensador de vapor, una vez descubierta la patraña, quienquiera que deseara anestesiar podía proveerse de éter en cualquier droguería y de un balón y un tubo. Así que su prodigioso esquema crematístico fracasó.

En el interín el apesadumbrado Wells, después de un viaje a Europa donde se lo honró como el descubridor de la anestesia, se estableció en Nueva York, continuó con sus experimentos con óxido nitroso, se hizo adicto al mismo, enloqueció, atacó a mujeres en la calle —su esposa lo había abandonado— fue puesto preso y se suicidó en la cárcel en 1848 con ... gas hilarante (se seccionó una arteria femoral mientras inhalaba óxido nitroso).

Morton no cejó nunca del propósito de obtener un beneficio monetario de la anestesia; periódicamente conseguía que alguien de Boston o Washington propusiera al Congreso un premio cuantioso por su aporte al bienestar de la humanidad. Y ciertamente la anestesia fue un valioso aporte. No tuvo éxito. Mendigó, rogó y obtuvo fondos de admiradores que usó para gestionar ante las autoridades y para presionar y corromper a funcionarios. Hubo de rodearse de abogados, rompió con Jackson que le disputaba la prioridad así como tuvo que enfrentar a otros rivales, que alegaban haber anestesiado antes que él; tal el caso del doctor Crawford W. Long, de Jefferson, Georgia. Long era un médico rural, simpático y mujeriego, que participaba en los *jolgorios del éter* en los que había observado que las participantes femeninas se caían *de risa* y se golpeaban sin quejarse de ningún dolor. En 1842 Long le aplicó éter a un paciente para extirparle unos quistes del cuello con éxito. Recién publicó sus observaciones en 1849. Morton consumió en pleitos y demandas los fondos que obtenía. Durante 20 años intentó que se lo reconociera como el descubridor de la anestesia. No lo consiguió y murió pobre en 1868.⁴

Curiosa historia, ¿verdad?

(La palabra anestesia fue acuñada por Oliver Wendel Holmes, médico, poeta y fundador de *The Atlantic Monthly*)

Samuel Finkielman, Jorge Firmat

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Donato Alvarez 3150, 1427 Buenos Aires

1. Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano. New York: Montaner y Simon & WM Jackson, sin fecha (Artículo: Anestésico)
2. Davison MHA. The evolution of anesthesia: Baltimore: Williams & Wilkins, 1965.
3. Williams H. Masters of Medicine. London: Pan Books: 1954.
4. Thornwald J. The century of the surgeon. New York: Bantam Books: 1963.