

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

PARTICIPACION DE LOS  
FARMACOS EN EL PROGRESO  
EVOLUTIVO HUMANO

DISCURSO

con motivo del solemne acto de apertura del Curso Académico 1986

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José Segarra Doménech



BILBAO, 1986

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**PARTICIPACION DE LOS  
FARMACOS EN EL PROGRESO  
EVOLUTIVO HUMANO**

DISCURSO

con motivo del solemne acto de apertura del Curso Académico 1986

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. José Segarra Doménech



BILBAO, 1986

DISCURSO CON MOTIVO DEL SOLEMNE ACTO DE  
APERTURA DEL CURSO ACADEMICO 1986

ILMO. SR. PROF. DR. D. JOSE SEGARRA DOMENECH

Depósito Legal: BF-140-86

Gráficas SIGMA, S. A - Bilbao

*Dedicatoria:*

*A la memoria de  
los Drs. Ormilla, Viat,  
Castresana, Gil Turner,  
Guimón y Salaberri.*

Excmo. Ilmo. Sr. Presidente,  
Señores Académicos,  
Compañeros, amigos,  
Señoras y Señores,

Ha tenido a bien la Academia que sea yo, en esta ocasión, quien inaugure el Curso Académico. 1986. Esta elección, no sólo me honra y responsabiliza sino, además, me emociona; tal sentimiento no surge tanto de mi circunstancia personal como de las que concurren en nuestra docta Corporación, pues en menos de tres lustros la Academia ha dejado de ser un proyecto ilusionado de muy pocas personas para convertirse en una realidad consolidada pasando de Real Academia de Medicina de Bilbao a Real Academia de Medicina del País Vasco. Circunstancia especial, a mi entender, por ser única, es la desaparición de un número importante de compañeros iniciadores de esta Institución que tuvieron, entre otros, la enorme delicadeza —méritos no los hubo entonces y dudo mucho que alguna vez fueran suficientes— de elegirme, hace doce años, miembro de número; para los que creemos profundamente en el hombre, la ausencia física que no de espíritu de los Drs. Ormilla, Viat, Castresana, Gil Turner, Guimón y Salaberri, es un hecho del mayor significado. Quiero en este momento, a través de un breve pero intenso recuerdo, tributarles el homenaje que han merecido sus vidas, su saber y su hombría de bien.

Hace algún tiempo que nos venimos ocupando del significado de la Farmacología dentro del saber biológico. Con esta actividad pretendemos de un lado, reflexionar sobre el saber y quehacer que diariamente

nos ocupa y, de otro, encontrar la ciencia farmacológica con el resto de los conocimientos actuales con el fin de enriquecerse mutuamente. En otro momento (Segarra Doménech, 1981, 1985) reflexionamos acerca de la visión global de la Farmacología y de la utilización de los fármacos, alcanzando el concepto de Ecofarmacología, es decir, de la visión integradora de dicha ciencia y de las aplicaciones de sus objetos. En el día de hoy, nos detenemos en el estudio de las repercusiones sobre el hombre que han tenido los fármacos a lo largo de su existencia.

Este aspecto apenas ha merecido la atención necesaria, limitándose, ocasionalmente, a opiniones contrapuestas; frente a la que señala a estos elementos como los máximos responsables de cuanto se ha conseguido en relación con la salud, se opone la que considera a la nutrición y a las medidas higiénicas como lo único decisivo. Ambas posturas son difíciles de afirmar; 2.º Al contenido dispar de cada uno de los elementos citados; 3.º A que el valor de los fármacos desborda el concepto de salud y 4.º A la coincidencia temporal de ambas posibilidades de actuación. Por estas razones, más que llevar a cabo un estudio comparativo, lo pertinente es establecer la participación de cada una de ellas; de la concerniente a los fármacos, nos ocupamos en este estudio. Para realizarlo lo apropiado es establecer el papel desempeñado por dichas sustancias en el progreso evolutivo humano. Elegimos precisamente este proceso: a) por tratarse del fenómeno biológico máximo; b) porque referir tales implicaciones al concepto de salud es problemático dadas las dificultades que supone concretar dicha situación en el organismo humano y c) porque la actuación de los fármacos, como antes se ha sugerido, no se limita al organismo humano, pues afecta igualmente a otros seres vivos. Con la expresión progreso evolutivo, entendemos, siguiendo a Gondge (1961), el cambio que lleva a una mejoría en comparación con épocas anteriores; obviamente, nos referimos a un progreso particular, es decir, el limitado a un período de tiempo (Ayala 1974).

Para valorar las repercusiones de los fármacos en el progreso evolutivo es necesario elegir criterios no subjetivos que permitan establecerlos; en este sentido utilizamos la expansión de la vida, la adaptación, así como el control y creación del medio ambiente (Simpson, 1969; Ayala y Valerín, 1979); la evaluación que nos proponemos se realiza estudiando la influencia mostrada por los fármacos sobre los criterios escogidos; estas sustancias han sido seleccionadas, de entre los compuestos usados por el hombre a lo largo del tiempo, de acuerdo con su eficacia, establecida según los conocimientos farmacológicos actuales. Creemos que este es el planteamiento correcto de la cuestión que nos ocupa al primar la lógica (Jacob, 1970) sobre la visión filosófica (Monod, 1970).

Los compuestos seleccionados se describen cronológicamente, teniendo en cuenta el momento de su consecución o de su introducción en terapéutica; por otro lado, su eficacia o utilidad se deduce de los efectos beneficiosos y de los farmacopatológicos más descolantes o principales (Lorenzo Velázquez, 1970; Clarke, 1973, 1977; Primo Yúfera y Carrasco, 1977; Goodman Gilman y cols., 1980; Parnham y Bruinvels, 1984).

## I. FARMACOS ANTIGUOS

A lo largo de su existencia, el hombre ha utilizado, con fines curativos, numerosas sustancias, generalmente de origen vegetal; esta actividad se objetiva en la prehistoria por el amplio conocimiento que poseen las tribus primitivas, de las plantas que crecen en su hábitat (Levy-Strauss, 1962) y en el período siguiente, por medio de la historia y de la literatura. Los pueblos precolombinos utilizaban la Quina para combatir las fiebres, la Cocaína para luchar contra la fatiga y el Curare con fines cinégeticos y guerreros. En el Medio y Extremo Oriente, se recurría al Opio como analgésico y para autograficarse, a los Piretros para combatir los insectos y a la Teofilina y Cafeína como estimulantes; igualmente, la Efedrina, la Reserpina y los compuestos atropínicos han sido empleados desde tiempo inmemorial. En la Edad Media se usaban infusiones de Sen como purgante. Sydenham (1681) relacionó el hierro con ciertos procesos anémicos. Helvetius, en 1868, aplica la raíz al Ipacacuana, usada por los indígenas americanos como antiparasitaria, al tratamiento de la disentería. La ingestión de limones durante las travesías oceánicas solucionó el problema del escorbuto (Lind, 1747). La Colchicina fue empleada en la gota por Storck en 1763. La digital, estudiada por Withering en 1785, es un compuesto aún no superado. Odier, en 1786, utiliza el Subnitrito de bismuto en procesos digestivos. Beddoes (1789-1794) introduce el Oxígeno en terapéutica.

## II. SIGLO XIX

Sertürmer (1805) aísla la Morfina utilizándose hasta finales de siglo. En 1820, Coindet introduce el Iodo para tratar el bocio, ampliándose más tarde sus indicaciones terapéuticas: profilaxis del hipotiroidismo, antispéptico y acción hipotiroidea a dosis altas. Blundell llevó a cabo, en 1823, gran número de transfusiones sanguíneas, estableciendo su valor. Hasack (1824) indica los alcaloides del cornizuelo de centeno para prevenir las hemorragias del postparto. Charcot (1825-1893) generaliza el uso de los bromuros como sedantes. Robiquet, en 1833, emplea la Codéi-

na con fines analgésicos y antitusígenos. Buich, en 1840, inicia el uso del Bicarbonato sódico. Con un año de diferencia aparecen el Eter dietílico (Morton, 1846) y el Cloroformo (Simpson, 1847), iniciadores de la actividad anestésica. En 1846, Semmelweis empieza la lucha antimicrobiana mediante los antisépticos, plenamente aceptados dos decenios más tarde. Roge Delabarre, en 1847, introduce como laxante el Citrato magnésico. La Atropina, estudiada por Bezold y Bloebaum, permitió combatir los dolores espásticos, observar el fondo de ojo e inhibir la hipersecreción bronquial causada por el Eter. Brunton (1867) usa el Nitrato de amilo en la angina de pecho. En 1868, Colton aplica en anestésico el Protóxido de nitrógeno y Lister usa, con fines antisépticos, el Acido fócnico.

En 1869, Liebreich inicia, con el Hidrato de cloral, el capítulo de los fármacos hipnóticos. Coutinho (1874) estableció el valor de la Pilocarpina en aplicación tópica, en el tratamiento del glaucoma. Charcot, en el mismo año, usa los alcaloides atropínicos, en el Parkinson. La única indicación que muestra ahora la Fisostigmina o Eserina, introducida por Laqueur en 1877, se concreta a la intoxicación por Atropina. En 1879, Murrell usa la Nitroglicerina en la angina de pecho; en estos momentos continúa siendo un compuesto insustituible. En 1879, Fahlberg sintetiza la Benzosulfimida o Sacarina. Crede, en 1881, señala el valor preventivo del Nitrato de plata en la oftalmía neonatorum. En 1882, Cervello introduce con fines hipnóticos el Paralohído y Millardet observa, en 1882, la eficacia del caldo bordelés (mezcla de cal y sales de cobre) sobre el mildiu, iniciando la lucha antifúngica agrícola. La Cocaína de la mano de Hall (1884), Köller, Freud y Halstead (1885), encontró una indicación terapéutica en oftalmología y cirugía permitiendo el desarrollo de los fármacos analgésicos locales. La Acetanilida fue utilizada por primera vez en terapéutica (Cahn y Hepp, 1886) por sus efectos antipiréticos; la Fenacetina o Acetofenetidina (Hinzberg y Kast, 1887) se usó, con el mismo fin, hasta mediados del siglo XX.

Fraser en 1890 introduce las estrofantinas o digitálicas que no se absorben por el intestino. Koch, en 1890, utilizó las sales de oro en la tuberculosis; ahora se administran ocasionalmente en procesos reumáticos. En 1891 Murray aplica por primera vez extractos tiroideos; la operación inicial ha sido sustituida, más tarde, por la hormonoterapia. Von Mering, en 1893, introduce el Paracetamol o Acetominofén con fines analgésicos y antipiréticos. La Aminopirina (Knorr y Filehne, 1894) con intensos efectos analgésicos, antiérmicos y antiinflamatorios, se utilizó ampliamente hasta que Madison y Squier, en 1934, demostraron la capacidad de originar agranulocitosis.

Termina el siglo XIX con la consecución por Dresser (1899) del Acido acetilsalicílico.

### III. SIGLO XX

A) *Primera década.*—Comienza este siglo con la observación del efecto laxante de la Fenofaleína (Vamossy, 1902) y la cristalización, por Nagai (1902), de la Rotenona, un insecticida. Fischer y Von Mering obtienen en 1903 el Barbitol, primer barbitúrico. La Adrenalina, sintetizada por Stolz en 1904, ha mostrado escasas indicaciones terapéuticas, siendo las más importantes las reacciones anafilácticas. La Procaína (Einhorn, 1906) es un analgésico local sin los inconvenientes de la Cocaína.

B) *Segunda década.*—En 1910, Ehrlich demuestra el valor del Dioxidiamidoarsenobenzol (Salvarsán) en el tratamiento de la sífilis. La infección endovenosa del Tártaro emético (Vianna, 1912) permitió mayor eficacia terapéutica antileishmaniásica. La Emetina (Vedder, 1912) fue durante mucho tiempo la única sustancia antiamebiana. Por esta época, Darkin y Carrell estudian la actividad antiséptica de las Cloramínas, obtenidas por Chattaway en 1905. En 1912, Impens, Juliusburger, Loewe y Hauptman, utilizan el Fenobarbital como sedante, hipnótico y antiépiléptico. En 1913, Pal emplea la Papaverina como vasodilatador. Con la Quinina, Wenckebach, en 1914, consigue por primera vez revertir la arritmia completa. En 1915, Burn y Dale estudian el Tetraetilamio, primer compuesto ganglioplético. Bayliss (1917-1920) sustituyó la sangre y el plasma por una disolución de goma arábica, iniciando el capítulo de los expansores del plasma. Frey (1918) introdujo como fármaco antiarrítmico, la Quinidina, un compuesto estereoisómero de la Quinina. La Triparamida (Jacobs y Heilderberger, 1919) fue utilizada en el tratamiento de la tripanosomiasis.

C) *Tercera década.*—Sasevac y Levaditi, en 1920, demostraron el valor antisifilítico del Bismuto. Sax y Leilig (1920) posibilitan los diuréticos mercuriales utilizados durante cuarenta años. Compine (1920) inicia, con el Metam o N-metiliditiocarbamato sódico, los fungicidas agrícolas orgánicos. Con la Suramina (Kleine y Fischer, 1921) comienza la terapéutica eficaz contra la tripanosomiasis.

En el año 1922 se individualizan la Heparina (McLean y Howell) y la Insulina (Banting y Best). Sicard y Forestier, en 1923, utilizan el Lidiodol, como contraste radiológico, abriendo este importante capítulo diagnóstico; en este año, Buelow y Gisvold sintetizan la Dopamina, usada muchos años después como sustancia vasodilatadora.

La Efedrina es introducida en la Medicina Occidental por Chen y Schmidt en 1924; en este año, Stadings y Ranzicka aíslan las Piretrinas I y II, utilizándose como insecticidas domésticos y se objetiva la trascendencia de la vitamina D (Hess y Weinstock) y de la vitamina B<sub>12</sub> (Minot y Murphy). Jansen y Donaty, en 1926, obtienen la vitamina B<sub>1</sub> o Tiamina. La Pamaquina (Muhleus, 1926) fue la segunda sustancia antipalúdica. En 1927 Best y cols. aíslan la Histamina con un valor meramente diagnóstico. Alles (1927) demuestra el carácter estimulante de la Amfetamina sobre la actividad psíquica. En 1929, Crohn introduce el Hidróxido de Aluminio como antiácido gástrico; en el mismo año, Von Euler demuestra que el caroteno, tiene la actividad de la vitamina A.

D) *Cuarta década.*—La Quinacrina o Atebrina (Kikuth 1930) se utilizó ampliamente durante la I y II Guerra Mundial como antimalárico en sustitución de la Quinidina; en estos momentos se emplea en el tratamiento de la giardiasis. Doisy y Butenandt (1931) aíslan la Estrona, una de las hormonas estrogénicas; las aplicaciones de estas sustancias son numerosas. Sen y Bose, en 1931, incorporan a la Medicina Occidental la Reserpina, usada con fines antihipertensivos y antipsicóticos. Waugh y King (1932) identifican el principio antiescorbútico con el Ácido ascórbico. Remen, en 1932, emplea la Neostigmina en el tratamiento de la miastenia gravis. Warburg y Christian (1932) detectan la vitamina B<sub>2</sub> o Riboflavina. En 1932, Butenandt aísla la hormona masculina y Moir la Ergonovina, sustituyendo a los extractos del conejuelo, en la prevención de las hemorragias del parto. Dabis y cols., en 1933, usan el Cloroquinol con fines amebicidas. El tenicida Bitronol (Muth, 1933) es en estos momentos un compuesto de uso alternativo, en los procesos causados por Fasciola hepática y Paragonimus westermani. Damm, en 1934, descubre el factor vitamínico y K. Butenandt (1934) obtiene la Progesterona. Lundy (1935) administra por vía endovenosa el Tiopental para inducir anestesia con rapidez y comodidad. Con las Sulfamidas antimicrobianas (Domag, 1935), se consiguió inhibir las bacterias localizadas en puntos recónditos de la economía humana, hecho imposible con los fármacos antitísicos. En 1936, Szent Gyorgy establece la identidad de la vitamina B<sub>6</sub> o Piridoxina, Von Euler identifica a las Prostaglandinas, Eyan aísla la vitamina E, Mautz describe el efecto antiaritmico de la Procaina superado por un derivado suyo, la Pracaïnamina, y Mutch introduce el Trisilicato de magnesio como antiácido gástrico. La Metacolina, fármaco colinominético (Mayer y Cline, 1936), se indicó en distintas alteraciones; en estos momentos es de utilidad en el estudio de la hiperreactividad bronquial. Elvehjem, en 1937, identifica el factor antipeplagrá con la Nicotinamida. El uso terapéutico de la Fenitoina por Merritt y Putman (1938) supuso un avance importante en la lucha antiepiléptica.

La Pentamidina (King y cols., 1938) demostró su eficacia en el tratamiento de la tripanosomiasis. Inhoffen y cols. obtienen en 1938 el Etilnestradíol, compuesto estrogénico con gran actividad y de amplio uso. El empleo, por Eisleb y Schumann (1939), de la Meperidina supuso un avance en el campo analgésico. El Dicumarol (Campbell y Link, 1939) hizo más cómoda, al absorberse por vía oral, la terapéutica anticoagulante y antitrombótica. En 1939, Muller describe los efectos insecticidas del DDT. La Sulfapiridina (Ewins y Phillips, 1939) tiene como indicación principal la dermatitis herpética.

E) *Quinta década.*—Se inicia este período con la utilización generalizada de la Penicilina, descubierta en 1927 por Fleming. El Melarsoprol (Friedheim, 1940) fue introducido con fines antitripanosomiasis. La aparición del Isoproterenol (Konzett, 1940) permitió aplicar intensos efectos cardiovascularmente y broncodilatadores. El Lindane (Gunther, 1940) ha demostrado, desde su introducción, gran actividad insecticida. El efecto emético de la Apomorfina (Small y cols., 1940) es inhibido por los compuestos antagonistas de los opiáceos. El conocimiento del Ácido fólico (Mitchell y cols., 1941) permitió establecer el doble origen carencial de la anemia megaloblástica. Cowdrig y Ruangsiri (1941), introducen las Sulfonas, posibilitando por primera vez la curación de la lepra. Pokorny, en 1941, obtiene el Ácido 2,4-diclorofenoxiacético, primer herbicida y fitorregulador de amplio y eficaz uso.

Durante la II Guerra Mundial, Schrader, Langer y Krueger estudian, con fines bélicos, los compuestos organofosforados, que más tarde se aplicaron como insecticidas. La D-Tubocurarina, principio activo del curare, es usada en Anestesiología por Griffith y Johnson desde 1942. En 1943, Unna demuestra que la Nalorfina antagoniza la mayor parte de los efectos producidos por la Morfina. Li y Sayers (1942-1948) purifican el ACTH bovino. El Subgluconato sódico (Davis, 1943) fue usado inicialmente en el tratamiento de la tripanosomiasis, si bien ahora es el compuesto de elección en las leishmaniasis. Wintersteiner Kendall y Reichstein (1943) aíslan, en países distintos, los corticoides suprarenales. Bovet, en 1944, introduce en terapéutica la Pirilamina, fármaco antagónico de la Histamina. Dodd y Stillman (1944) aportan los Nitrofuranos antimicrobianos, útiles en procesos infecciosos de vías urinarias. La Es-treptomina (Schatz, Bugie, Waksman, 1944) permitió inhibir los gérmenes gram negativos y el bacilo tuberculoso. La Trimetadona (Lennox, 1945) fue la primera sustancia empleada en el tratamiento del pequeño mal epiléptico. Astwood y Van der Laan, en 1945, observan la eficacia del Propiltiouracilo en el hipertiroidismo; en este momento, Curd y cols. sintetizan la Clorguanida, sustancia antipalúdica iniciadora del

grupo de los fármacos antifólicos. Lehman (1945) introduce el Acido paraaminosalicílico en la terapéutica antituberculosa.

La Griseofulvina (Brian, 1946) fue el primer antibiótico antimicótico utilizado en procesos localizados en piel y faneras. En 1946, Thurston obtiene el Parathion, insecticida organofosforado. La Salazopirina (Astelof y cols., 1946) es el compuesto sulfamídico indicado en el tratamiento de la rectocolitis ulcerosa. Con la Pamaquina (Elderfield y cols., 1946) se intentó la cura radical del paludismo. Goodman y cols. (1947) emplean mostazas nitrogenadas en el tratamiento del linfosarcoma de Hodgkin. La Lidocaína (Lötgren, 1946) ha alcanzado su mayor significado, en relación con la actividad antiarrítmica. Lobe (1946) describe la acción antipalúdica de la Cloroquina, más tarde utilizada, además, como fármaco, antiamebiótico y antirreumático. Stansley (1947) aísla la Polimixina, antibiótico peptídico, activo frente a gérmenes gram negativos. Con el Cloramfenicol (Burkholder, 1947) se trató con eficacia la fiebre tifoidea; su valor antibiótico queda limitado por la capacidad de originar anemia aplásica. En 1947, Gibinski y Lilleszyskowitz emplearon el suero antilinfocítico para tratar la leucemia infóide; ahora se usa para impedir el rechazo de órganos. Duggar, en 1948, aisló la Clortetraciclina, iniciando este numeroso grupo de antibióticos de amplio espectro; en el mismo año, Brotzu obtiene las Cefalosporinas, antibióticos de uso alternativo. Harned y cols. (1948) describen los efectos de la Dietilcarbamacina sobre las filarias y larva migrans visceral, en cuyos cuadros es el fármaco más apropiado. Farber y cols., en 1948, introducen en la terapéutica antineoplásica el Metotrexate, fármaco antifólico. El Trisulfiram (Jacobson, 1948) es un intento de lucha antialcohólica. El Trimetafán (Randall y cols., 1949) es el único compuesto gangliopléjico usado en las crisis hipertensivas. El Litio, como psicofármaco (Cade, 1949) es un hecho de difícil interpretación aún en estos momentos. En 1949, Fayard introdujo la Piperazina, primer fármaco eficaz frente a los nemátodos. La Neomicina (Waksman y Lechevalier, 1949), por su nefrotoxicidad, es un antibiótico usado tópicamente. El Trihexifenidilio (Denton, 1949) encontró su indicación principal en el tratamiento del Parkinson. En 1949 se emplean en Anestesiología los efectos paralizantes de la Succinilcolina, descritos previamente por Hunt y Tavenau en 1906.

F) *Sexta década.*—Delay y Deniker (1950), con la administración de la Clorpromazina a enfermos paranoicos, inician la Psicofarmacología. El Meprobamato (Ludwig y Piech, 1950) con efectos ansiolíticos, relajantes e hipnóticos se ha utilizado ampliamente aún después de la aparición de las benzodiazepinas. La Nistatina (Hazel y Brown, 1950) continúa mostrando gran eficacia en las candidiasis. En 1950 se demuestra

el valor antihipertensivo de la Hidralazina (Drvey y Ringer, 1950). La Pirimetamina (Falco, 1951), compuesto antipalúdico, se usa además en el tratamiento de la toxoplasmosis. En 1952 Maren, demuestra la actividad diurética de la Acetazolamida relacionada con la inhibición de la anhidrasa carbónica. Schmidt, en 1953, describe los efectos laxantes del Bisacodil. La Eritromicina (McGuire, 1952) posee un valor particular a causa de su actividad frente a *Legionella pneumophila*. Miller, en 1951, sintetiza el Probenecid haciendo más cómoda la administración de la Penicilina. El valor antiepiléptico del Primidone (Handley y Stewart, 1952) se debe al Fenobarbital que origina. Selikoff y cols. (1952) demuestran el gran valor terapéutico de la Isoniazida, sintetizada muchos años antes (Mayer y Mally, 1912). El conocimiento de la estructura de la Oxitocina (DuVigneau, 1953) permitió su síntesis y utilización en el parto. La Zoxazolamina (Nagano y cols., 1953) se empleó como relajante de la musculatura esquelética hasta la introducción de las benzodiazepinas. El Acenocumamol (Stoll y Litvan, 1953) es el compuesto anticoagulante oral más usado. Con un año de diferencia se obtienen el Aldrin (Lidov, 1953) y el Dieldrin (Soloway, 1954), insecticidas diénicos. La Alfa-metildopa (Sourkes, 1954), con una actuación antihipertensiva fundada en un mecanismo de acción nuevo, sustituyó a la Reserpina. El Fluoruracilo (Heidelberger, 1957), análogo de las pirimidinas, es una nueva posibilidad antineoplásica. El Iodoquinol o Diiodohidroquinina, obtenido con fines antiamebióticos (Beekman, 1954), se utiliza en este proceso y en los causados por *Balantidium coli* y *Dientamoeba fragilis*. Con la Pralidoxima (Wilson y Ginsberg, 1955) se pueden tratar las intoxicaciones producidas por los fármacos organofosforados. Jensch, en 1955, describe la actividad del Lucantone frente a los schistosomas; diez años más tarde se detectó su metabolito activo o Hycatone (Ross y cols., 1965). Franke y Fuchs (1955) actualizan el efecto hipoglucémiante de las Sulfamidas, introduciéndose muy poco después en terapéutica. El Meirifonato, un compuesto organofosforado (Barthel, 1955), demostró efectos antihelmínticos si bien ahora se utiliza frente a *Schistosoma haematobium*.

La Amfotericina B (Valdeputte y cols., 1956) se usa en el tratamiento de las micosis sistémicas no obstante poseer gran nefrotoxicidad. En 1956 se obtiene el Halothano que en poco tiempo (Raventós, 1955-1956) sustituyó con ventaja a los demás anestésicos inhalatorios. Royer (1956) confirma en el hombre la eficacia antihelmíntica del Pamoato de pirvinio. La actividad antiestafilocócica de la Vancomicina (McCormick y cols., 1956) posee, en la actualidad, gran interés. Wilhemli y Domenjov (1956) demuestran el efecto antiinflamatorio de la Fenilbutazona; la Farmacopatología que origina aconsejó su uso restringido. La Clorhexidina (Rose



y Swain, 1956) es un antiséptico de gran eficacia y amplia utilización. La Dilonaxida furato (Bristow y cols., 1956) es el fármaco de uso alternativo en los cuadros amebiasis asintomáticos. Haynes y cols., en 1957, obtienen el Carbaril, insecticida carbámico inhibidor de las colinesterasas. Con el Clordiazepóxido (Sterubach, 1957) se inicia el grupo de las benzodiazepinas. Novello y Sprague (1957) obtienen la Clorotiazida, diurético que muy pronto sustituyó a los compuestos mercuriales mostrando, además, importantes efectos antihipertensivos. En 1957, Arnold y cols. obtienen la Ciclofosfamida, el fármaco más importante del grupo de las mostazas nitrogenadas. Barry y cols. (1957) sintetizan la Clorafazimina, indicada en el tratamiento de las leproreacciones. Con el Tetradifen (Meltzer y Huisman, 1957) se inicia el grupo de los insecticidas esterilizantes. La Metoclopramida (Besancon, 1957) regula la actividad motora digestiva. En 1957, Duschinsky y cols. obtienen la Fluciosina, usada como antimicótico sistémico. En el año 1958 se introduce la Imipramina (Kuhn), psicofármaco antidepressivo, que continúa siendo el de mayor uso. Janssen, en 1958, descubre las Butirofenonas, fármacos antipsicóticos de gran actividad pero de difícil manejo debido a su estrecho margen terapéutico-farmacopatológico; Vossen, en el mismo año, estableció la mayor eficacia de la Etosuximida respecto a la Metosuximida, en el pequeño mal, sustituyendo a la Trimetadiona. La Beclometasona (Taub y cols., 1958), sustancia glucocorticoidea, tiene en el tratamiento tópico del asma su valor principal. La Espironolactona (Kagawa y cols., 1959) es un antagonista de la Aldosterona, utilizada con fines diuréticos y antihipertensivos, aunque su mayor significado se relaciona con el hiperaldosteronismo. El Metronidazol (César y Jalón, 1959) es un fármaco con efectos frente a las amebas, tricomonas y gérmenes anaerobios. Maxwell y Plummer, en 1959, señalan la capacidad antihipertensiva de la Guañetidina. La actividad trombolítica de la Estreptoquinasa (Johnson y cols., 1959) se ha aplicado en procesos venosos profundos, pulmonares y arterias coronarias. Sensi, en 1959, inicia los estudios que llevaron a la obtención de la Rifampicina con propiedades antituberculosas y antileprosas; su actividad frente a otros gérmenes se halla envuelta por la problemática de las resistencias microbianas. La Aprotinina (Kraut y Korbel, 1959), inhibidor de las cininas, se ha utilizado en el tratamiento de la pancreatitis y síndrome carcinoide. El Clomifeno (Allen y cols., 1959), al estimular indirectamente la secreción de las gonadotropinas, se usa en el tratamiento de la infertilidad femenina. La Paromomicina (Frohardt y cols., 1959) es un compuesto de uso alternativo en cuadros amebiasis y de infestaciones por tenias.

G) *Séptima década.*—Comienza este período con la posibilidad de inhibir, farmacológicamente, la reproducción humana (Pincus y García,

1960). Desde su obtención, la Niclosamida (Gonnert y Schraufstatter, 1960) se utiliza en el tratamiento de las teniasis. La Citarabina (Evans, 1961), análogo pirimidínico, se emplea en la terapéutica de la leucemia y de ciertos linfomas. Rolison y Stevens (1961), obtienen la Ampicilina, derivado penicilínico semisintético, activo por vía oral frente a gérmenes gram positivos y gram negativos. Wöhler, en 1961, describe la gran capacidad quelante del Hierro que posee la Desferrioxamina.

Desde su introducción, el Ethambutol (Thomas, 1961) ha demostrado ser un fármaco antituberculoso de primer orden. El Tiabendazol (Brow y cols., 1961) es un compuesto antihelmínico activo frente a Anisakiasis, Angiostrongylus, Capillaria y Trichostrongylus. El Diazepan (Sterubach y Reeder, 1961) es el compuesto benzodiazepínico más consumido. El Ácido nalidíxico (Leshner y cols., 1962) ha desbancado a los Nitrofuranos en la lucha contra las enfermedades infecciosas de las vías urinarias. En 1962, Raben utiliza la hormona del crecimiento, incrementando la talla en un enanismo hipofisario. La Azatioprina (Hitchins y Elion, 1962) supuso el primer fármaco inmunosupresor importante, usado en los trasplantes para evitar el rechazo. Johnston y cols., en 1963, introduce las Nitrosoureas en la terapéutica antineoplásica, con capacidad de actuar sobre un amplio número de procesos; en el mismo año, Weinstein y cols. aíslan la Gentamicina, que en estos momentos continúa utilizándose debido a su persistente actividad frente a gérmenes gram negativos. Johnson y cols., en 1963, demuestran los efectos antitumorales de los principios activos de la Vinca rosea, Vinblastina y Vincristina. El ácido valproico (Meunier y cols., 1963) iguala, cuanto menos, la eficacia de la Etosuximida en el pequeño mal epiléptico. La Indometacina (Shen y cols., 1963) posee importantes efectos antiinflamatorios. En 1963, Maxwell aplica la Idoxiuridina en la queratitis herpética simple y Bollag observa la actividad antineoplásica de la Procarbina especialmente llamativa en la enfermedad de Hodgkin. La Bromhexina (Keck, 1963) como fármaco mucolítico ha sustituido a los expectorantes clásicos. Con la introducción del Propranolol en 1964 (Black y cols., 1964) se consiguió el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos, lo cual ha permitido importantes consecuencias terapéuticas. Con el Amanadine (Davies y cols., 1964) se ha conseguido actuar eficazmente sobre el virus de la influenza tipo A<sub>2</sub>. El Niridazol (Lambert y cols., 1964), usado inicialmente para combatir la schistosomiasis, se utiliza, ahora, contra *Dracunculus medinensis*. Fleckenstein (1964) estudia el Verapamil como fármaco bloqueante de los canales lentos del ion calcio. Con la Ciprotterona (Wiechert y Neuman, 1965) se inicia el grupo de los fármacos anandrogénos. La Mercaptopurina (Elion, 1965) tiene en la leucemia aguda de los niños, más que en la de los adultos, su indicación principal.

El Cisplatino (Rosenberg, 1965) afecta preferentemente a ciertos tumores testiculares. Corssen y Domino (1965) estudian la Ketamina, compuesto anestésico sólido con intensas propiedades analgésicas. La Clonidina (Zoile y cols., 1965) produce sus efectos antihipertensivos a través de una actuación sobre el SNC. El efecto hipouricémico del Allopurinol (Rundles y cols., 1966) se debe a la inhibición de la síntesis del ácido. El Pamoato de pyrantel (Austin y cols., 1966) está indicado en las parasitosis producidas por Ascaris, Enterobius, Ancylostomas y Trichostrongylus. La Bleomicina (Umezawa y cols., 1966) posee efectos antineoplásicos sin deprimir apenas la médula ósea. El Cromoglicato disódico (Altounyan, 1967) inhibe la liberación de los mediadores alérgicos. Coetzias, en 1967, mediante la Levodopa, enriquece en Dopamina las células responsables de la manifestación del Parkinson, basándose en una nueva concepción patogénica. En 1967, Rolison utiliza la Carbenecilina por sus efectos antipseudomonas y Finnerty demuestra el efecto antihipertensivo del Diazóxido tras su rápida inyección endovenosa. El Dantroleno (Davys y Suyder, 1967) se utiliza en procesos espásticos mostrando gran hepatotoxicidad. El Amiloride (Baba y cols., 1968) posee efectos diuréticos sin pérdida de potasio. Bushby (1968) señala la sinergia de la asociación del Trimetoprim y las Sulfamidas antimicrobianas (Co-trimoxazol) que condujo al relanzamiento de estos quimioterápicos. Collum (1969) introduce el Salbutamol en terapéutica, al mostrar intensos efectos agonistas de los receptores beta adrenérgicos y, por ello, broncodilatadores. En estos años, se generaliza el uso de fármacos adrenérgicos beta estimulantes, con el fin de inhibir la actividad muscular del útero (Baumgartner, 1969). La Bromocriptina (Fluckiger y cols., 1969) es un agonista dopaminérgico que ha demostrado eficacia en el Parkinson y en la galactorrea.

H) *Octava década hasta la actualidad.*—El Mebendazol (Brugmans, 1971) es el compuesto indicado para combatir los Ancilostomas, Ascariis, Capillaria, Enterobius, Gnatostomiasis y Necator y el Nifurtimox (Bock y cols., 1972) los procesos producidos por Trypanosoma cruzi. Por esta época se inicia la utilización de la Lactulosa en la encefalopatía sistémico-portal y como laxante, años después de su obtención por Montgomery y Hudson (1930). La Amikacina (Kawaguchi y cols., 1972) es un antibiótico aminociclitol-aminoglicosídico, con actividad frente a gérmenes resistentes a los demás compuestos del grupo. Bianchi y Snypridakuk (1973) introducen la Benserazida con el fin de inhibir la biotransformación periférica de la Levodopa. Con la Cimetidina (Black y cols., 1973) se abre una nueva actuación antiulcerosa. De Luca y Schnoes, en 1976, señalan al Calcitriol como el principio activo de la vitamina D. El Praziquantel (Seubert y cols., 1977) ha demostrado poseer

grandes efectos antihelmínticos y antischistosomíasicos. El Captopril (Cushman y Ondette, 1977) es una nueva posibilidad antihipertensiva al inhibir el sistema renina-angiotensina. En 1977, Zimmermann introduce el Timolol, fármaco beta bloqueante adrenérgico, en el tratamiento del glaucoma.

Del número de fármacos recogidos en el estudio realizado se deduce que de los miles de compuestos usados por el hombre a lo largo de los siglos, muy pocos, unos 250, han mostrado eficacia. En esta cifra, sorprende la pequeña, hay que resaltar el momento en el que tuvo lugar su aplicación; de las sustancias utilizadas hasta el inicio del siglo XIX, persisten ahora unas 20; de las introducidas en el siglo pasado, sobreviven unas 30, correspondiendo el resto, unas 200, a consecuencias recientes los fármacos apenas han participado en el progreso evolutivo humano. Este dato ya fue considerado a mediados del siglo XIX por dos fenómenos, aparentemente contrapuestos, pero con el mismo significado crítico, como fueron, el nihilismo terapéutico, adoptado por la Neue Wiener Schule, siendo el portavoz más representativo Skoda (1820-1879), y la creación de la Farmacología por Mitscherlich (1805-1871), Buchheim (1820-1878), Falck (1816-1880), Binz (1832-1912) y Schmiedeberg (1838-1912). Un siglo más tarde y gracias al desarrollo de la ciencia farmacológica es fácil interpretar las razones de la escasa eficacia de los fármacos antiguos: 1.º Ignorancia respecto a la cantidad de principio que se utilizaba; 2.º Desconocimiento acerca de la posibilidad de absorción del compuesto por la mucosa intestinal; 3.º Incorrecta evaluación de la respuesta; 4.º Ausencia de principios activos en muchas plantas y 5.º Falta de una apropiada posología. Por estos motivos, la actuación de la mayor parte de aquellos fármacos se redujo a un efecto placebo, es decir, a una respuesta ligada al gesto médico. A esta limitación de carácter conceptual hay que añadir la geográfica al constreñirse los beneficios a los individuos que convivían con los principios activos en un ecosistema; así los chinos pudieron combatir el dolor con el Opio, los indígenas americanos adaptarse a las alturas mediante la Cocaína, los galeses compensar la insuficiencia miocárdica con los digitalicos que se absorbían por vía oral pero no los africanos con las estrofantinas al carecer de dicha cualidad, etc.

Puesto que la utilización de los fármacos en este período se limitaba prácticamente al hombre y considerando que la patología era similar a la actual, se desprende que los fármacos han mostrado escaso valor en el progreso humano hasta el siglo XIX.

A partir de esa fecha, la impronta de los fármacos comienza a manifestarse; el estudio de sus repercusiones sobre el progreso evolutivo humano exige analizar ciertos pormenores que responden a los siguientes interrogantes: ¿Cuándo se han utilizado los fármacos? ¿Cómo han actuado? ¿Qué han producido en su actuación?, y, en última instancia, ¿Qué han conseguido estos elementos?

1. *Situaciones que exigen la utilización de los fármacos.*—Aunque la prevención y curación de la enfermedad es la indicación más frecuente, estas sustancias se han aplicado con otros fines de proporcional trascendencia.

A) *Enfermedad.*—Desde nuestro punto de vista, nos interesa distinguir entre enfermedad de origen ecológico y la que tiene su fundamento en un desorden orgánico. La enfermedad ecológica tiene su razón en causas externas, bióticas unas (virus, bacterias, protozoos, metazoos inferiores, hongos) y abióticas otras (vitaminas y elementos minerales). La patología secundaria al desorden genético se debe a una alteración del programa de dicho sistema, bien en la memoria (herencia) o en el proyecto (plan de formación del organismo) (Jacob, 1970).

B) *Adaptación.*—Este aspecto tiene que ver con la modificación del medio ambiente biótico (animales y vegetales) facilitando y haciendo posible la ocupación de ecosistemas adversos para el hombre.

C) *Actividad permisiva.*—En ocasiones, los efectos de los fármacos carecen de valor en sí mismo aunque son decisivos para conseguir situaciones idóneas, imprescindibles algunas veces.

D) *Otras aplicaciones de los fármacos.*—La utilización de estas sustancias con fines diagnósticos o escrutadores del fenómeno biológico son aspectos importantes que por ser nuestro tiempo limitado solamente seguiremos. En nuestro análisis tiene mayor trascendencia la utilización de dichas sustancias con el fin de inhibir la reproducción.

E) *Actividades humanas.*—Existen ciertas aplicaciones de los fármacos que no suelen ser motivo de análisis a pesar de mostrar gran trascendencia; la utilización de sustancias en Ganadería y en Agricultura se lleva a cabo con el fin de incrementar el rendimiento de ambas actividades.

2. *Tipos de actuación.*—En las enfermedades ecológicas relacionadas con elementos bióticos los fármacos van dirigidos contra los elementos vivos responsables de la alteración, por más que discurren por el sistema orgánico humano. Este tipo de incidencia de los fármacos

soporta la actuación etiológica caracterizada por una gran eficacia; de ahí que esta actividad haya desempeñado el papel más importante en el progreso evolutivo humano; los compuestos representativos de esta opción son: algunos antisépticos, los quimioterápicos antimicrobianos y antiparasitarios y los antibióticos. Similar trascendencia posee la actuación farmacológica en relación con las enfermedades ecológicas cuyo origen radica en la dificultad o imposibilidad de adquirir del medio, a causa de su inexistencia o pobreza, los elementos abióticos imprescindibles, apareciendo la enfermedad carencial, en este caso, el aporte de las vitaminas y de los elementos minerales es sustitutivo, radicando en este carácter su gran eficacia e importante participación en el progreso del hombre.

En las enfermedades por desorden del organismo humano, el grado de intervención de los fármacos en el progreso es dispar; en la alteración ligada a la herencia, los fármacos carecen de eficacia a causa de la dificultad de modificar el genoma y en la relacionada con el proyecto hay que distinguir dos situaciones bien diferenciadas: a. las causadas por déficit o ausencia de elementos propios del organismo, su aporte o terapéutica sustitutiva, valor y, consecuentemente, su implicación en el progreso, es elevada, equiparándose a la que posee, en el caso de las alteraciones ecológicas, la utilización de los elementos abióticos; de ahí la trascendencia, por ejemplo, de los fármacos endocrinos; b. las enfermedades con alteración del proyecto del organismo, los fármacos han sido, en general, menos decisivos pues su actuación es patológica o sintomática; no obstante, existen excepciones, como sucede con los digitales, capaces de normalizar la insuficiencia miocárdica y con los beta bloqueantes adrenérgicos al reducir la mortalidad causada por el infarto de miocardio.

En la adaptación, la eficacia de estos elementos ha sido muy elevada pues se trata de un tipo de actuación ecológica de matiz etiológico —incidencia sobre elementos bióticos— o sustitutivo —implicación de componentes abióticos—. En esta circunstancia los fármacos ejercen su actividad actuando fuera o en el interior del organismo humano; los compuestos que han repercutido sobre el progreso del hombre, facilitando su adaptación son, principalmente, los antisépticos, los quimioterápicos, los antibióticos y, en segundo lugar, las moléculas de actuación patológica o sintomática, como antiérmicos y analgésicos; especialmente decisivos, dentro de los quimioterápicos, han sido los insecticidas.

La eficacia de los fármacos utilizados en Ganadería y en Agricultura, es importante como se desprende de los incrementos productivos en ambas actividades. Los compuestos utilizados en Ganadería, generalmente antibióticos y hormonas, tienen como finalidad primordial incrementar

el desarrollo de las especies, mientras que en Agricultura la actuación se centra en la destrucción de organismos animales (insecticidas) vegetales (herbicidas) o estimulación de las plantas de cultivo (fitoreguladores).

La aplicación permisiva de los fármacos ha conseguido grandes y rápidos avances de la terapéutica quirúrgica; esta permisibilidad no se limita sólo al acto quirúrgico mediante el uso de los anestésicos y paralizantes musculares, sino a las sustancias que se emplean antes de la intervención y sobre todo a los compuestos que se usan en el período postoperatorio o de reanimación.

3. *Aportación de los fármacos al progreso evolutivo humano.*—De los comentarios anteriores se desprende la participación positiva de estos elementos al progreso humano a partir de la segunda mitad del siglo XIX; no obstante, es necesario demostrar este hecho tomando como referencia a los criterios de valor elegidos, es decir, expansión de la vida, adaptación, control y, consecuentemente, creación del medio ambiente.

Respecto al primero de los criterios, los fármacos han participado de forma decisiva; efectivamente, la expansión de la vida, entendiéndose como tal, el incremento del número de individuos y el de la biomasa, es un hecho real como lo demuestra la reducción de las cifras de mortalidad y la prolongación de la vida media del hombre (Schneider y Brody, 1983; Schneider y Reed, 1985). Tan importante como este hecho es, aunque resulte paradójico, la regulación demográfica conseguida al acomodar el número de individuos a los recursos del hábitat, independientemente de la consideración inversa que la realidad ha demostrado imposible. La adaptación así como el control y creación del medio ambiente —aspectos interrelacionados— se ha conseguido en distinta medida según las necesidades o circunstancias; los fármacos han posibilitado, la presencia temporal o perenne en cualquier punto de la tierra y los largos desplazamientos de individuos o colectivos. Aunque la actuación patogénica y sintomatológica de los fármacos carece de relación directa con los criterios escogidos para evaluar el progreso evolutivo humano, han mostrado a lo largo de la existencia humana un valor decisivo, precediendo, como sucede con los analgésicos, al que otros han tenido sobre el progreso.

La aportación de los fármacos al progreso humano es, a todas luces, positiva aunque limitada; la razón se fundamenta en causas conceptuales, relativas a la existencia de amplias lagunas en el conocimiento biológico y médico y a la variabilidad biológica y a motivos prácticos, referidos a su incorrecta utilización. Dentro de las razones conceptuales debemos incluir a los propios fármacos por tratarse, en su mayoría, de estructuras

capaces de ser mejoradas; a esta circunstancia se debe la existencia, en estos momentos, de gran número de moléculas activas con efectos similares; la mayoría de los fármacos considerados como nuevos no son sino moléculas que ofrecen ciertas ventajas sobre las ya existentes, mientras que las totalmente originales en cuanto a su actividad son muy escasas.

4. *Significado final de los fármacos en la evolución.*—De los comentarios precedentes, se deduce una participación positiva de los fármacos en el progreso humano. Pero como colofón a nuestro estudio surge una cuestión más general relativa a las posibles implicaciones que pueden mostrar estas sustancias en el proceso de la evolución. La concepción de este hecho se fundamenta según Darwin en la selección natural o supervivencia del más apto, para Spencer en la lucha por la vida y para los neo-darwinianos en la lucha por la reproducción. Si se considera a la enfermedad como consecuencia y causa de la existencia de organismos humanos débiles o disminuidos y a los fármacos como una posibilidad restauradora de la normalidad o de supervivencia, fácilmente se puede deducir que dichos elementos se oponen a la evolución natural al anular la selección y la lucha por la vida y por la reproducción. Es cierto que la selección natural ha sido superada pues no sobrevive sólo el más apto en términos de reproducción, lo cual pudiera conducir, con el tiempo, a una involución, que, como señala Monod (1970), correría el riesgo de crear una élite con el mayor potencial genético. Tal peligro dista mucho de ser posible dado que la evolución cultural del hombre ha superado con creces la orgánica y por ello la situación hipotética planteada es más teórica que real ya que la cultura y la ética social puede impedirlo. La Farmacología y los fármacos, parte de la evolución cultural, favorecen la supervivencia de los menos aptos somáticamente pero, a la vez, pueden frenar la expansión de los individuos menos dotados genéticamente. La involución en los seres vivos distintos al hombre causado por el uso de fármacos es un riesgo a tener en cuenta, al existir, en estos momentos, hechos que lo confirman como sucede con los desequilibrios causados en los microorganismos, en los insectos, en los guisanos y en las plantas, por la utilización antropocéntrica de los fármacos. Por ello, el desarrollo, la eficacia y las consecuencias del uso de estas sustancias debe situarse dentro de lo que nosotros entendemos como Ecofarmacología (Segarra Domenech, 1981, 1985), que en su acepción más amplia supone contemplar con la misma atención a todos los seres vivos por más que el hombre deba beneficiarse de las posibilidades que los fármacos ofrecen.

## BIBLIOGRAFIA

- SEGARRA DOMENECH, J. *Visión integradora de la Farmacología: Eco-péutica antimicrobianas*. Med. Clin. (Barcelona) 85: 199-206, 1985.
- SEGARRA DOMENECH, J. *Visión ecológica de la farmacología y terapéutica antimicrobianas*. Med. Clin. (Barcelona) 85, pp. 199-206, 1985.
- GOUDGE, TA. *The ascent of life*. University Press, Toronto, 1961.
- AYALA, FJ. y JW. VALENTIN. *Evolving: the theory of processes of philosophy of biology*. Ed. Ayala, FJ. y Dobzhansky, T. MacMillan. London, 1974.
- SIMPSON, GG. *Biology and man*. Harcourt, Brace and World. New York, 1969.
- AYALA, FJ. y JW VALENTIN. *Evolving: the theory of processes of organic evolution*. Benjamin/Cummings. Menlo Park, California, 1979.
- JACOB, F. *La logique du vivant (Une histoire de l'hérédité)*. Editions Gallimard. Paris, 1970.
- MONOD, J. *Le hasard et la nécessité*. Editions du Seuil. Paris, 1970.
- LORENZO VELAZQUEZ, B. *Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental*. 11.º Ed. Científico Médica. Barcelona, 1970.
- CLARKE, FH. *How modern medicines are discovered*. Futura Publishing Co. New York, 1973.
- CLARKE, FH. *How modern medicines are developed*. Futura Publishing Co. New York, 1977.
- PRIMO YUFERA, E. y JM. CARRASCO DORRIEN. *Química agrícola*. II. *Plaguicidas y Fitorreguladores*. Alhambra. Madrid, 1977.
- GOODMAN GILMAN, A., LS. GOODMAN y A. GILMAN. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th. MacMillan Publishing Inc. New York, 1980.
- PARNHAM MJ. y J. BRUINVELS. *Discoveries in Pharmacology*. vol. 2. *Haemodynamics, hormones and inflammation*. Elsevier. Amsterdam, 1984.
- LEVI-STAUSS, C. *La pensée sauvage*. Libraire Plou. Paris, 1962.
- SCHNEIDER, EL. y JA. BRODY. *Aging, natural death and the compression of morbidity: another view*. New Engl. J. Med. 309: 854-856, 1983.
- SCHNEIDER EL. y JD. REED. *Life extension*. New Engl. J. Med. 312: 1159-1168, 1985.