

HISTORIA DE LA MEDICINA

Evolución de las ideas en medicina

Arturo Heidenreich

Servicio de Cirugía del Hospital Alemán. Profesor Titular Consulto de la Facultad de Medicina de la UBA. Director de la Carrera de Médicos Especialistas en Coloproctología de la Facultad de Medicina de la UBA.

La silla es el aparato que contribuyó más al progreso de la medicina: médico y enfermo se sientan para entablar el diálogo, punto de partida para un buen diagnóstico y en consecuencia una adecuada terapéutica.

Gregorio Marañón (1887-1960)

• III Parte

La radioactividad de una sal de uranio fue observada por primera vez en 1896 por Antoine Henri Becquerel (1852-1908). El *radium* de número atómico 88, el más pesado de los metales alcalinos, intensamente radioactivo, fue descubierto en 1898 por los esposos Marie (1867-1934) y Pierre Curie (1859-1906), que compartieron con Becquerel el Premio Nobel de Física en 1903. Después de la muerte de Pierre, Marie fue nombrada en su misma Cátedra y se convirtió en la primera mujer en enseñar en la *Sorbonne*. Al recibir en 1911 el Premio Nobel de química por descubrir el polonio, de número atómico 84, y aislar el radio puro, fue la primera y única persona que hasta la actualidad ha sido galardonada con dos premios Nobel y la familia Curie fue la única en recibir 5 Premios Nobel (*Marie 2, Pierre, Irene-hija y su esposo Frédéric Joliot-Curie 1 cada uno*). Estos descubrimientos abrieron un campo importantísimo en el tratamiento del cáncer. Marie Curie murió de leucemia causada por su larga exposición a la radioactividad. En 1995 se convirtió en la primera mujer que mereció el honor de que sus cenizas tuvieran su relicario en el Panteón de París. (Figura 37)^{18,28,113}

Figura 37.
Marie Sklodowska Curie.



En 1902 Sir Ernest Rutheford (1871-1937), Premio Nobel de Química en 1908, encontró que la radioactividad se debía a la desintegración espontánea del *radium* e identificó los rayos alfa, beta y gamma.¹¹³

La endoscopía moderna nació en Viena en 1879 cuando Maximilian Nitze (1848-1906), urólogo alemán, minimiza la lámpara incandescente creada por Thomas Edison (1847-1931) y coloca la *mignon* en el extremo del cistoscopio. Con esta nueva e importante fuente de iluminación consigue mejorar la visión endovesical.^{125,127}

El primero en transmitir imágenes, poco claras, por un haz de fibras ópticas fue Heinrich Lamm, estudiante de Medicina de Munich en 1930. En 1954 Lawrence Curtiss, estudiante de física de la Universidad de Michigan, inventa el procedimiento por el que las fibras de vidrio se pueden agrupar de manera coherente como para transmitir imágenes bien definidas.⁶⁰

A partir de Basil Isaac Hirschowitz, gastroenterólogo sudafricano (1925), el crecimiento técnico ha sido enorme. Éste desarrolló los manojos de fibras de vidrio e inventó en 1957 un prototipo de gastroscoPIO flexible, donde las imágenes se transmiten por 150.000 fibras ópticas de 11 micrones de diámetro.

Michael V Sivak Jr y David E Fleischer crean en 1983 el endoscopio electrónico que sustituye el haz de fibras de vidrio por un microtransmisor fotosensible, con lo que se modifica totalmente la endoscopia. El videoendoscopio y el videolaparoscopio se hicieron posibles.⁶⁰

La sensibilidad a la albúmina ajena denominada anafilaxia (término derivado del griego que significa sin defensa) fue descubierta en 1902 por Charles Albert Richet (1850-1935), fisiólogo francés, Premio Nobel de Medicina en 1913.¹¹⁵

William Stewart Halsted (1852-1922), cirujano del John Hopkins Hospital de Baltimore, tiene el gran mérito de haber introducido en 1889 las Residencias Quirúrgicas como sistema educativo. Sus modelos fueron los destacados cirujanos alemanes Bernhard von Langenbeck (1810-1887) y Theodor Billroth (1829-1894).^{17,124} (Figura 38).

En 1890 Emil Adolf von Behring (1854-1917),

Correspondencia: Arturo Heidenreich
E-mail: arturo@heidenreich.com.ar

Figura 38.
William Halsted.



bacteriólogo alemán, Premio Nobel de Medicina en 1901 (primero de los otorgados), y Shibasaburo Kitasato, japonés que trabajaba en Berlín (1852-1931), probaron que el suero de los animales inmunizados contra el tétano al ser inyectado a otro animal, le confiere la misma inmunidad. A este elemento hostil a la bacteria lo denominaron antitoxina. von Behring descubrirá el suero antidiftérico, perfeccionado por Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), colaborador de Pasteur. En 1896 von Behring administrará el suero con antitoxinas diftéricas por primera vez a un ser humano.¹³¹ (Figura 39).

Figura 39.
Emil Adolf von Behring.

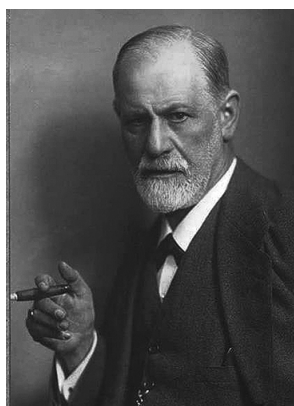


Sigmund Freud de Freiberg, Moravia, actual Príbor de la República Checa (1856-1939), influido por las teorías de Darwin que prometían un gran progreso en la comprensión del mundo y por el hermoso ensayo de Goethe "Sobre la naturaleza", decide estudiar medicina en la Universidad de Viena. Ya recibido fue becado para concurrir 6 meses al prestigioso Servicio de Neurología de Jean-Martin Charcot (1825-1893), cuyo trabajo sobre la histeria indujo a

Freud a pensar que los factores psicológicos podrían ser la única causa de los trastornos mentales. En 1899 publicó *Die Traumdeutung* (La interpretación de los sueños) que con la *Zur psychopathologie des alltags-leben* (Psicopatología de la vida diaria) aparecida en 1901, constituyen los fundamentos del **Psicoanálisis**. Desarrolló algunos conceptos y técnicas psicoanalíticas claves, como la asociación libre, el inconsciente, la resistencia y la neurosis. Analizó los complejos procesos simbólicos subyacentes en la formación de los sueños y propuso que éstos constituirían la expresión encubierta de los deseos inconscientes. Asoció moral, sexualidad, religión y temperamento artístico con los conflictos de la infancia, desarrollando la teoría del yo gobernada por el juego recíproco del ego, el ello y el superego. El ego o yo es el mediador consciente entre una persona y la realidad; el ello es el aspecto primitivo de la personalidad dominado por los instintos y tendencias inconscientes; y el superego es el control moral parcialmente consciente de las actitudes sociales, que incluye la autocritica, y el concepto del bien y del mal. Planteó que el individuo no maneja todos sus actos, sino que el inconsciente, tierra ignota, condiciona su conducta. Con Carl Gustav Jung (1875-1961), que crea el término "*complejo*", estiman que los complejos son las estructuras básicas inconscientes que todos los individuos tienen que confrontar en su adaptación con la realidad. En su texto crucial *Trauer und Melancholie* (Duelo y melancolía) de 1917, manifiesta que el duelo es un proceso psíquico fundamental a través del cual cada uno tiene que negociar las tendencias agresivas, destructivas y envidiosas propias y ajenas. Freud desde 1923 sufre de un cáncer de maxilar y paladar que requiere numerosas operaciones. Por consejo de su discípulo el psicoanalista inglés Ernest Jones (1879- 1958) emigra en 1938 a Londres, con la ayuda de importantes personalidades como fueron la princesa Marie Bonaparte (1882-1962), Franklin D Roosevelt (1882-1945) y Benito Mussolini (1883-1945). La última exigencia de la Gestapo para permitirle salir del país fue que firmara un documento que decía que había sido tratado con todo respeto y consideración. Después de firmarlo Freud le agregó una línea que decía sarcásticamente: "*Recomiendo sinceramente la Gestapo a todo el mundo*". Por sus sufrimientos solicita a su médico le administre una dosis letal de morfina en septiembre de 1939 (suicidio médico asistido),^{18,133} (Figura 40).

La forma más común de demencia senil se debe a los cambios en la disposición de las neurofibrillas intraneuronales que se acumulan en madejas densas y los depósitos de proteínas en placas en la corteza cerebral, descrita en 1906 por Alois Alzheimer (1864-1915). El genetista inglés John Hardy identifica una mutación del gen APP (*Amyloid precursor protein*) implicada en la enfermedad de Alzheimer.^{23,40}

Jerome Lejeune, de París (1926-1994), descubre en 1959 que el síndrome de Down se debe a una co-

Figura 40. Sigmund Freud.

pia adicional del cromosoma 21 (*trisomía 21*).²³

En 1900 Karl Pearson (1857-1936) desarrolla el test estadístico del chi cuadrado (X^2). Este test contrasta los resultados obtenidos en una investigación con un conjunto de resultados teóricos calculados bajo el supuesto que las variables fueran independientes. La diferencia entre los resultados observados y esperados se resume en el valor que adopta el estadístico X^2 , el que tiene asociado un valor p, por debajo del cual se acepta o rechaza la hipótesis de independencia de las variables.¹⁰⁶

En Francia en 1904 el psicólogo Alfred Binet (1857-1911) publicó el primer test de inteligencia moderno basado en las mediciones de las habilidades sensitivo-motoras. Con la colaboración del psiquiatra Theodore Simon (1872-1961) efectuó revisiones de su escala de inteligencia, apareciendo la última en 1911. Las escalas de Binet-Simon fueron la base de todos los tests intelectuales posteriores. En 1912 la abreviatura de cociente intelectual o CI, una traducción del alemán *intelligenz-quotient* o IQ, fue acuñada por el psicólogo alemán Wilhelm Stern (1871-1938). Los estudios del psicólogo social estadounidense David Clarence McClelland (1917-1998) sobre la competencia, a la que prefiere a la inteligencia, inauguran en 1973 una modificación a la "medición de la excelencia" identificando competencias específicas como son la empatía, la autodisciplina y la iniciativa.^{25,90}

Tiempo después el norteamericano-neocanadiense James Robert Flynn (1934) descubrió que en todo el mundo las puntuaciones de cociente intelectual subían a razón de 3 puntos por década. Esto se ha atribuido a la mejor nutrición, a una tendencia hacia familias más pequeñas, a la mejor educación y a una mayor complejidad ambiental. En 1983 el norteamericano Howard Gardner (1943) critica los tests de inteligencia y sostiene que existen numerosos tipos de inteligencia: verbal, lógico-matemática, espacial, cinestésica, musical y personal. Por eso cada individuo manifiesta niveles variables en distin-

tas inteligencias y tiene un perfil cognitivo único.²⁵

El biólogo norteamericano Thomas Hunt Morgan (1866-1945) experimentando con la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) descubre en 1910 la existencia de los caracteres recesivos. De sus experiencias concluyó que algunos caracteres se heredan ligados al sexo, que el gen responsable del carácter reside en el cromosoma X y que probablemente otros genes también residían en cromosomas específicos. Demostró la disposición lineal de los genes en los cromosomas, la posibilidad que los genes puedan mutar y que las mutaciones se heredan. Con Alfred Sturtevant (1891-1970) prepararon el mapa genético de un cromosoma en 1913. Oswald Theodore Avery (1877-1955) descubre y aísla en 1944 la estructura primaria del ADN, donde se almacena la información genética. Halla por primera vez un ADN responsable de una mutación genética. Se comienza a reconocer la naturaleza química de los genes.^{23,100}

Harvey William Cushing (1869-1939), neurocirujano norteamericano en 1912 publica su obra *The Pituitary Gland and its Disorders* donde describe el síndrome causado por tumores del ángulo ponto-cerebeloso, caracterizado por ruidos metálicos auditivos, hipoacusia, vértigo y parálisis de los pares craneales VI y VII del lado de la lesión, que después recibe su nombre. Sus inquietudes literarias lo hacen escribir la biografía de uno de los padres de la medicina moderna: Sir William Osler (Montreal 1849- Oxford 1919) por la que es laureado con el Premio Pulitzer.^{23,29}

El inicio del descubrimiento de los oncogenes fue a través de los estudios del patólogo norteamericano Francis Peyton Rous (1879-1970), Premio Nobel de Medicina en 1966. Rous transmitió el sarcoma del pollo a docenas de gallinas, mediante la inyección de un extracto de cultivo celular tumoral que no contenía células vivas. Consiguió con este procedimiento reproducir el tumor y sospechó y luego comprobó que el agente causal era un virus. Fue, en 1911, la primera evidencia de la etiología viral de algunos tumores. Hecho confirmado en 1970 por Peter H Duesberg, alemán (1936) y Peter K Vogt, checoslovaco (1932) en Berkley, California, donde actúan. Los oncogenes virales son en realidad genes celulares que en algún momento fueron secuestrados por un virus y mutaron dando como resultado un oncogen. Los oncogenes no mutados que se encuentran en las células normales se llaman protooncogenes y a los mutados, que pueden precipitar la transformación maligna de la célula, se los denominan oncogenes.^{23,100}

Las graves dehiscencias de las anastomosis digestivas por sutura manual trataron de ser solucionadas con anillos o botones de compresión en 1826 por F N Denans de Marsella y en 1892 por John B Murphy (1857-1916) de Chicago. Florian Hahn de Nüremberg en 1910 crea un aparato para suturar el

estómago que consiste en una máquina de coser en miniatura adosada a un *clamp* intestinal que efectúa una sutura continua, con seda, en un plano. Los aparatos de sutura mecánica aparecen en 1908 cuando Humer Hütl de Budapest presenta un pesado instrumento con doble hilera de agrafes metálicos, perfeccionado en 1921, por Aladár von Petz (1888-1956), húngaro también, mucho más liviano y de fácil manipulación.⁶⁰ (Figuras 41 y 42).

Figura 41.
Botón Anastomótico de Murphy.

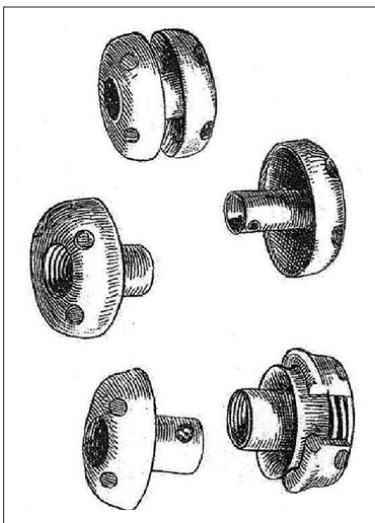


Figura 42. Instrumento de sutura mecánica lineal de von Petz.



El gran avance de las suturas mecánicas se produce en 1950 y se debe al Instituto de Investigación de Aparatos e Instrumentos de Moscú, donde se crean instrumentos de sutura vascular en 1956 y suturadoras circulares para el tracto intestinal en

1960. Estas últimas fueron mejoradas y simplificadas en Baltimore por Marc Michael Ravitch, norteamericano (1910-1989) y Felicien M Steichen de Luxemburgo (1926) al colocar todas las partes móviles de la pistola rusa STPU en un cartucho en 1979, fecha en la que comienza la gran difusión de estas suturas.⁶⁰ (Figura 43).

Figura 43. Autosuturadoras mecánicas circulares curvas descartables.



En el año 3 d.C. el poeta Publio Ovidio Nasone (43 a.C.-17 d.C.) en su libro *Metamorfosis* esboza la posibilidad de efectuar **transfusiones sanguíneas**. Éstas fueron practicadas con sangre de perros y ovejas desde 1665 con enorme riesgo y elevada mortalidad, por el cirujano de la corte de Luis XIV, Jean-Baptiste Denis (1643-1704) y por Richard Lower, médico de Oxford (1631-1691), por lo que se las prohibió en Francia por ley en 1670.

Se las volvió a emplear cuando Karl Landsteimer (1868-1943) Premio Nobel de Medicina en 1930, demostró en 1900 la importancia inmunológica de los antígenos y de los iso anticuerpos sanguíneos, describiendo los Grupos A, B y O. En 1903 dos de sus discípulos, el vienés Alfred von Decastello-Rechtwehr (1872-1960) y el triestino Adriano Sturli (1873-1964), individualizan el Grupo AB.

En 1937 Karl Landsteimer y Alexander S Wiener (1907-1976) descubren en los glóbulos rojos de una especie de monos de la India los *Macacus Rhesus* el factor Rh, una proteína integral de membrana que actúa como aglutinógeno. Cuando está presente en los humanos, cosa que ocurre en el 85% de los casos, se denomina Rh+ y en caso contrario Rh-. Para evitar las muertes en los recién nacidos por incompatibilidad materno-fetal desarrollaron la exanguinotransfusión, que consiste en reemplazar totalmente la sangre del neonato por la de un dador sano.^{23,36,145}

Luis Agote (1868-1954) en 1914 realizó en el Hospital Guillermo Rawson de la Ciudad de Buenos Aires la primera transfusión de sangre citratada, (Figura 44). El banco de sangre fue creado al finalizar la Primera Guerra Mundial (1914-1918) e instalado en el frente aliado en 1918 por Oswald Hope Robertson (1886-1966), oficial médico de las Fuerzas Armadas Americanas.^{82,124}

Figura 44. Luis Agote.

La poliomielitis anterior aguda o enfermedad de Heine-Medin fue descrita en 1840 por el médico alemán Jacob Heine (1800-1879) y alertó sobre su carácter epidémico en 1890 el médico sueco Karl Oskar Medin (1847-1928).³⁶

Karl Landsteimer, junto con el patólogo Erwin Popper, descubren el virus de la parálisis infantil en 1909. Este virus fue cultivado en tejidos humanos por John Franklin Enders (1897-1985) Premio Nobel de Medicina de 1954. La vacuna inyectable inactivada de polio-virus fue hallada en 1955 por Jonas Edward Salk (1914-1995), que demostró que los virus muertos podían inducir la formación de anticuerpos específicos, sin producir la enfermedad.²³

Con posterioridad Albert Bruce Sabin (1906-1993) encuentra que el virus de la poliomielitis es un enterovirus que tiene la puerta de entrada por el tubo digestivo. Postuló una vacuna oral que actuaría antes y por más tiempo que las inyecciones de virus muertos de Salk. Aisló cepas atenuadas que se emplearon desde 1960.²³

Alexis Carrel (1873-1945) cirujano francés, Premio Nobel de Medicina de 1912, en el Instituto Rockefeller de New York fue el pionero, en 1902, en realizar suturas vasculares y transplante de órganos. Descubrió métodos de conservación para los órganos separados del dador y consiguió realizar cultivos de tejido nervioso y colágeno. Con la ayuda de Charles Lindbergh (1902-1974) -aviador norteamericano que cruzó por primera vez el Atlántico de Long Island a París en 33 horas a bordo del *Spirit of St Louis*- construyeron una bomba de vidrio, esterilizable que oxigenaba el fluido nutriente con el que pudo mantener vivos, durante períodos prolongados, a distintos órganos. Con Henry Drysdale Dakin (1880-1952) concibió en 1915 una solución de hipoclorito de sodio amortiguada con bicarbonato de sodio para la irrigación de las heridas, con la que disminuyó considerablemente la infección de las lesiones de la Primera Guerra Mundial. Regresó a Francia en 1939 y estuvo al servicio del Gobierno de Vichy, por lo que en 1944 fue detenido, muriendo poco después.^{20,39,40} (Figura 45).

La cirugía torácica moderna comienza cuando el cirujano alemán Ernst Ferdinand Sauerbruch (1875-

1951) idea en 1903 una cámara de baja presión que posibilita las operaciones a tórax abierto sin que se produzca el colapso pulmonar.^{36,121} (Figura 46).

Figura 45. Alexis Carrel.**Figura 46.**
Ernst Ferdinand Sauerbruch.

El pediatra vienés Clemens Freiherr von Pirquet (1894-1929) utilizando extractos de *Mycobacterium tuberculosis* que inyecta en pequeñas dosis por vía intradérmica y observa una zona rojiza en el área de aplicación, para referirse a esta actividad inmunológica alterada, introduce en 1906 el término alergia.²³

Kiusaku Ogino (1882-1975) ginecólogo japonés, comenzó en 1920 a estudiar las variaciones diarias que se producen en el ciclo menstrual y en 1923 dio a conocer el método anticonceptivo basado en los períodos de relativa infecundidad. Este método, descubierto casi al mismo tiempo por el austriaco Hermann Hubert Knaus (1892-1970), por ser totalmente natural, fue el único aceptado por la Iglesia Cató-

lica. Ogino también estudió la duración del poder fecundante de los espermatozoides que estimó entre 30 y 48 horas.⁹⁹

En el laboratorio de Investigación de la I G Farben en Eberfeld, Gerhard Domagk (1895-1964), brandeburgués, Premio Nobel de Medicina de 1939, que recién pudo recibir en 1947, realizó en 1932, una síntesis de las sulfamidas con propiedades antibacterianas a la que en 1935 bautizó *Prontosil*, eficaz en el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus* y *Streptococcus hemolíticos*, sobre todo en las erisipelas. En ese año publicó su trabajo sobre *Prontosil* que es un clásico ejemplo de experimentación y análisis de un nuevo agente terapéutico. Con posterioridad interesado en las drogas antituberculosas, halló el Conteben muy efectivo, pero con efectos colaterales tóxicos, que luego dio origen a la Isoniazida, potente tuberculostático.^{53,124} (Figura 47).

Figura 47.
Gerhard Domagk.



Sir Alexander Fleming fue un escocés, (1881-1955) que obtuvo el Premio Nobel de Medicina de 1945 compartido con los Sir Howard Florey, australiano de Adelaide (1898- 1968) y Sir Ernst Chain, químico alemán emigrado a Inglaterra (1906-1979). Fleming actuó en la Primera Guerra Mundial y utilizó distintos antisépticos en el tratamiento de las heridas, llegando a la conclusión que la mayoría de los antisépticos dañan menos a las bacterias que a los tejidos de las heridas, interfiriendo en la curación de éstas. Descubrió en 1928, por contaminación casual de un cultivo de *Staphylococcus*, que el crecimiento de un moho, el *Penicillium notatum*, llegaba a disolver las colonias bacterianas. Extrajo un principio activo: la penicilina. Florey y Chain la aislaron, concentraron y purificaron en 1940, y en 1942 se la comenzó a utilizar, inaugurando la era de los antibióticos (término acuñado por Selman Waksman en 1942). Como dijera Pasteur: "La casualidad favorece a la mente preparada".^{18,79,124} (Figura 48).

Pionero en la cirugía cardiovascular fue Michael Ellis DeBakey (1908-2008). Creó en 1934 la bomba de circulación extracorpórea y contribuyó a la fabri-

Figura 48.
Sir Alexander Fleming.



cación de las prótesis de plástico para sustituir las arterias. Popularizó o inventó operaciones para tratar los aneurismas de la aorta abdominal y torácica, y para puentear o desobstruir las arterias ocluidas del cuello y de los miembros.¹⁷

La primera hipótesis sobre la selección clonal de la inmunidad adaptativa la propuso Frank MacFarlane Burnet (1899-1985). La técnica de obtención de **anticuerpos monoclonales** (ACM) fue descubierta en 1975 por Georg Franz Köhler, biólogo alemán, (1946-1995) y César Milstein bioquímico argentino de Bahía Blanca (1927-2004), ambos Premio Nobel de Medicina de 1984 compartido con Niels K Jerne, inmunólogo danés (1911-1994). Estos anticuerpos monoclonales posibilitaron la obtención de nuevos métodos para el diagnóstico inmunopatológico.¹⁸

E B Gutman en 1930 pudo cuantificar la Fosfatasa Ácida Prostática (PAP) y M C Wang y col en 1979 también cuantifica el Antígeno Prostático Soluble (PSA) que obtiene por purificación del semen humano. Ambos marcadores biológicos del cáncer prostático se imponen y difunden rápidamente. En 1991 los sustituye el PSA-libre descubierto y aislado por U H Stenman y H Lilja.^{18,84}

El estudio de las bacterias del suelo probó ser una excelente forma de descubrir microbios con propiedades antibióticas. Selman Waksman (1888-1973), fue un ucraniano emigrado a los EE.UU. que recibió el Premio Nobel en 1952 por su descubrimiento de la estreptomycin extraída del *Streptomyces griseus* en 1944, eficaz antibiótico para el tratamiento de la tuberculosis. En dicho hallazgo colaboraron Albert Schatz y E Bugie. Piero Sensi (1920) descubrió la rifamicina en 1959 y diez años después obtuvo la rifampicina, activo tuberculostático que halla en un microorganismo recogido en un terreno de la Costa Azul.^{23,79}

En 1928 comienza a adquirir importancia diagnóstica la **citología exfoliativa** cuando George Nicholas Papanicolaou (1883-1962), de origen griego emigrado a los EE.UU., toma extendidos de células de la vagina y del cuello uterino en búsqueda de anomalías que indiquen la presencia de herpes o de cáncer genital en un período precoz.¹⁸

El descubrimiento de la hormona insulina segregada por los islotes de Langerhans del páncreas se

debe, en 1921, al médico canadiense Sir Frederick Grant Banting (1891-1941), Premio Nobel de Medicina de 1923 y a su colega, un estudiante de medicina, Charles Herbert Best (1899-1978). En las experiencias con perros pancreatectomizados observaron que la insulina provocaba una evidente reducción de la hiperglucemia y mantenía durante meses con vida al animal. Banting compartió con Best la mitad del monto del Premio Nobel en reconocimiento a su participación.¹⁰

Por sus investigaciones sobre el lóbulo anterior de la hipófisis y su importancia en la regulación de la glucemia y el mecanismo que da lugar a la hipertensión arterial nefrótica, el farmacéutico y médico argentino Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) recibió el Premio Nobel de Medicina en 1947, compartido con el matrimonio checo Carl Ferdinand Cori (1896-1984) y Gerta Theresa Radnitz de Cori (1896-1957), que habían descubierto el ciclo catalítico del metabolismo del glucógeno (ciclo de Cori). Houssay es el primer argentino y latinoamericano laureado con este premio en ciencias.⁴⁰

Luis Federico Leloir, investigador argentino (1906-1987) Premio Nobel de Química en 1970 y colaborador de Houssay, halla el papel que desempeñan las glándulas suprarrenales en el metabolismo de los glúcidos, investiga los nucleótidos y la enfermedad congénita galactosemia.³⁹

El primer test para las enfermedades del colágeno se debe a Waaler en 1940, seguido en 1948 por uno similar de Rose basados en la aglutinación de los hematíes de carnero causada por anticuerpos IgG. Con posterioridad J M Singer y C M Plotz emplean una versión que utiliza el látex como aglutinador -Test del Látex-.

El ultrasonido fue utilizado por primera vez en 1942 para detectar tumores cerebrales por el neurólogo vienés Karl Theodor Dussik (1908-1968).²³

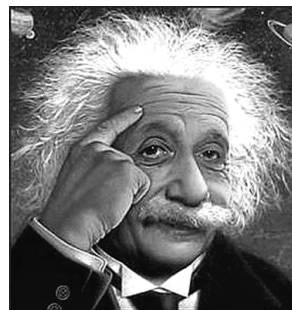
Helen Brooke Taussig (1898-1986) y Alfred Blalock (1899-1964) crean un procedimiento quirúrgico en 1944 para obtener el alivio de la cianosis producida por la Tetralogía de Etienne-Louis Arthur Fallot (1850-1911), conocida como del *blue baby* o **síndrome del recién nacido cianótico**.²³

Era atómica 1945

Albert Einstein (1879-1955) obtuvo el Premio Nobel de Física de 1921, alemán de Ulm, recibido en Zürich, donde tuvo por maestro al fisiólogo y patólogo alemán Oskar Minkowski (1858-1931). En 1905 publicó dos trabajos excepcionales: la interpretación cuántica del efecto fotoeléctrico y su teoría de relatividad especial o restringida. En 1916 publica su teoría general de la relatividad, seguida por la de la gravitación, las cuales representaron un gran avance sobre la física newtoniana y revolucionaron la investigación científica y filosófica. Emigrado a Princeton,

persuadió al Presidente Franklin D Roosevelt (1882-1945) en 1939 para iniciar la producción de la bomba atómica, una tecnología a cuyo desarrollo contribuyeron sus teorías, aunque él no trabajó en el proyecto.^{39,40} (Figura 49).

Figura 49. Albert Einstein.



La patología tiroidea fue uno de los primeros campos de aplicación diagnóstica y terapéutica de la **Medicina Nuclear**. En 1946 Samuel M Seidlin (1895-1955), Leonidas Marinelli y Eleanor Oshry por primera vez utilizaron yodo-131 en el tratamiento del cáncer tiroideo metastático. Demostraron que es posible destruir las metástasis de cáncer tiroideo con este procedimiento.²³

La cirugía laparoscópica evoluciona paso a paso como ocurre con la mayoría de las cosas. La primera visión endoscópica del cuello uterino fue realizada por Abulcassis en la España musulmana (936-1013). La primera laparoscopia realizada por Georg Kelling de Dresden (1866-1945) introduciendo un cistoscopio en el abdomen de un perro en 1901. La primera celioscopia en humanos se debe a Hans Christian Jacobaeus de Estocolmo (1879-1937). Janos Veress (1903-1979), cirujano torácico húngaro, inventa una aguja con mandril retráctil, que salta al entrar en la cavidad pleural. Este fue el instrumento apropiado para obtener el neumoperitoneo necesario para la cirugía laparoscópica. Karl Kurt Semm (1927-2003), tocoginecólogo alemán de Kiel, introduce en 1960 el aparato de insuflación automática, capaz de monitorear las presiones intraperitoneales y reducir los peligros de la distensión brusca de la cavidad abdominal.¹²³ (Figura 50).

Las primeras colecistectomías experimentales en ovejas las realiza Aldo Sergio Kleiman (1957), de la provincia de Entre Ríos, Argentina, en 1985. En el mismo año Erich Mühe (1938-2006) del Hospital de Böblingen en Alemania efectuó la primera colecistectomía laparoscópica en el hombre. Le siguen en esta senda Phillipe Mouret de Lyon en 1987 (1838-2008), François Dubois de París y Jacques Perissat de Burdeos, y los norteamericanos John Barey McKernan y Bill Saye en 1988, al año siguiente Eddie Joe

Figura 50. Kurt Karl Stephan Semm.



Reddick y Douglas O Olsen popularizan el procedimiento.⁶⁵

La cirugía laparoscópica colorrectal se inicia cuando Karl Kurt Semm realiza en 1982 la primera apendicectomía laparoscópica durante el desarrollo de un procedimiento ginecológico. La primera colec-tomía laparoscópica la efectúa Moses Jacobs, emi-grado cubano, en Miami en 1990.^{71,123}

En el nuevo milenio la cirugía laparoscópica se transformó en un paradigma (*ejemplo, modelo o patrón aceptado*), que revolucionó la cirugía.

Las alteraciones metabólicas de las células can-cerosas fueron estudiadas por el bioquímico alemán Otto Heinrich Warburg (1883-1970), Premio Nobel de Medicina en 1931. Descubrió en 1923 que las cé-lulas neoplásicas presentan un aumento exagerado de la glucólisis anaerobia con gran formación de ácido láctico. En 1925 revela el papel del hierro co-mo transportador de electrones en la respiración ce-lular, en 1930 estudia los mecanismos de deshidro-genación y aísla las enzimas flavínicas y en 1931 descubre la acción catalítica de las ferroporfirinas.¹⁴¹

El primer cultivo de virus y *rickettsiae* en la mem-brana corio alantoidea de los embriones de pollo fertilizados los realizan en 1931 Alice Miles Woo-druff (1903-1960) y Ernest William Goodpasture (1886-1960). Este último describió en 1919, una ra-ra enfermedad, habitualmente letal, en la que el sis-tema inmunitario ataca por error y destruye tejidos sanos. Los anticuerpos actúan contra la membrana basal glomerular lo que implica una insuficiencia renal rápidamente progresiva. Por su acción sobre el colágeno de los alvéolos pulmonares éstos san-gran.⁵⁴

La quimioterapia, intuita por Paracelso, se origi-na cuando Louis Goodman (1905-2000) y Alfred Gil-man (1908-1984), después de experimentar la mos-taza nitrogenada con ratones, observando en ellos profunda mielosupresión linfoidea y mieloidea, y la aplican en 1946 a un paciente con linfoma no Hodg-kin. Este fue el primer paso en el tratamiento del cán-cer con agentes farmacológicos,^{53,79} (Figura 51).

Con brillante intuición el joven cirujano cana-diense Wilfred Gordon Bigelow (1913-2005) nota que

durante la hibernación los osos reducen la frecuen-cia cardíaca y que en ese período disminuyen las ne-cesidades de oxígeno de su tejido cerebral. En 1946 en Toronto sus investigaciones demostraron que al disminuir la temperatura corporal descendía el me-tabolismo cardíaco. Este fue el inicio de la técnica hi-potérmica en la anestesia para las operaciones car-diovasculares. F John Lewis (1916-1993) efectúa la primera operación a corazón abierto, con hipoter-mia, en 1952, en una niña de 5 años con defecto au-ricular septal. Desde 1954 Clarence Walthon Lillehei (1919-1999) expandió esta técnica corrigiendo defec-tos ventriculares septales y tetralogías de Fallot.¹³

Figura 51. Louis Goodman - Alfred Gilman.



La píldora anticonceptiva de noretisterona fue desarrollada en Méjico en 1951 por los químicos Carl Djerassi (1913), vienés, Luis Ernesto Miramon-tes (1925-2004), mejicano, y George Rosenkranz (1916), húngaro. Se diferencia de la progesterona porque por vía oral tiene un efecto prolongado.^{34,93}

La insuficiencia valvular aórtica se evitó en un 70% con la válvula que Charles A Hufnagel, ciruja-no norteamericano (1914-1989), creó e instaló en la aorta descendente en 1946. En 1952 colocó la prime-ra válvula cardíaca artificial.⁶⁸

Charles Heidelberger, de Nueva York (1920-1983), sintetizó el 5 fluorouracilo en 1957, este anti-metabolito se emplea desde entonces asociado a otras drogas en el tratamiento de los cánceres de es-tómago y colon.⁹⁴

Los virólogos Alick Isaacs, escocés de Glasgow (1921-1967), y Jean Lindenmann, suizo (1924), ob-servan, en 1957, cómo en un cultivo de células em-brionarias de pollo infectadas con virus de la in-fluenza, el interferón protege a las células adyacen-tes de la infección viral. El interferón es un conjunto de proteínas relacionadas, producidas por todos los vertebrados, que bloquea o inhibe las infecciones por virus, frena la proliferación celular y modula la respuesta inmune.¹⁸

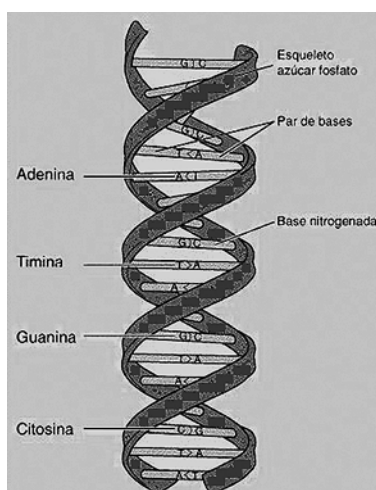
En un hospital de Londres se interna un marine-ro con infección por *Pneumcystis carinii* y *Citomegalo-virus* que proviene de África y es atendido por G Wi-liam en 1960. Es el primer caso publicado de SIDA.

Michael S Gottlieb (1948), inmunólogo de la UCLA, descubre en 1981 en San Francisco, California, una rara neumonía fatal por *Pneumocystis carinii* en cinco jóvenes pacientes homosexuales. Observa que ésta sólo aparece en enfermos con depresión del sistema inmunitario (*homosexuales, drogadictos que se inyectan y receptores de transfusiones de sangre infectada*), confirmando lo sospechado por William. Se denominó a esta enfermedad Síndrome Inmune de Deficiencia Adquirida (**SIDA**) o **AIDS** en inglés.^{23,55}

En 1983 Robert Charles Gallo, norteamericano (1937), la atribuyó a un retrovirus. Al año siguiente Luc Montagnier, virólogo francés (1932), con Françoise Barré-Sinoussi (1947) del Instituto Pasteur de París descubrieron el virus causante de la enfermedad, el **HIV human immuno-deficiency virus**, y compartieron el Premio Nobel de Medicina en 2008 con Harald zur Hausen (1936) que halló en 1977 el *Papilloma virus humano*, principal causante del carcinoma de cuello de útero.³

La estructura molecular en doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN) fue descubierta en 1953 por James Dewey Watson (1928), genetista y zoólogo americano, Maurice Hugo F Wilkins (1916-2004), físico neozelandés educado en Inglaterra, y Francis Harry Compton Crick (1916-2004), bioquímico inglés, ganadores del Premio Nobel de Medicina en 1962. Desentrañaron que la molécula del ADN está formada por compuestos químicos enlazados que llamaron nucleótidos. Éstos constan de tres partes: un glúcido, la desoxirribosa, un compuesto de fósforo y 4 clases de bases: adenina, timina, citosina y guanina,¹ (Figura 52).

Figura 52. Estructura molecular en doble hélice del ADN.



En 1960 James F Holland, Emil J Freireich y Emil Frei consideraron que la quimioterapia anticancerosa debería seguir la misma estrategia de la terapia

antibiótica en la tuberculosis, con una combinación de drogas, cada una de ellas con diferentes mecanismos de acción. Concebían que las células cancerosas podían mutar para hacerse resistentes a un determinado agente, pero con el uso simultáneo de drogas diferentes, se haría más difícil para el tumor desarrollar resistencia a la combinación. Administraron simultáneamente en la leucemia linfoblástica aguda infantil methrotrexate (*un antifolato*), vincristina (*un alcaloide Vinca de Madagascar*), 6-mercaptopurina y prednisona, obteniendo remisiones prolongadas.⁵³

Gordon Zubrod (1914-1999) en 1964 descubre los taxanos antimetabólicos efectivos en el tratamiento del cáncer de ovario y en 1966 las camptotecinas, cuyo análogo más estable es el irinotecan, hallado en 1996, de uso en el tratamiento del cáncer de colon.⁵³

En las células de algunos tumores del colon dos científicos canadienses, Phil Gold (1936) y Samuel O Freedman (1928), aíslan en 1965 una proteína que se encuentra en la sangre de los enfermos con cáncer digestivo, sobre todo colorrectal, se trata del marcador tumoral CEA (*Antígeno Carcino Embrionario*).⁵¹

El cisplatino conocido como cloruro de M Peyrone, químico francés que lo había sintetizado en 1845, fue redescubierto en forma casual en 1965 por el investigador norteamericano Barnett Rosenberg (1926-2009). Es de importancia fundamental en el tratamiento del cáncer de testículo. Con Eve Wilshaw, oncóloga británica (1929-2009), extendieron su uso al desarrollar el carboplatino de amplia actividad antitumoral y de menor nefrotoxicidad.³¹

Sir Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004) ingeniero electrónico inglés, en 1967 desarrolló la técnica diagnóstica de la tomografía computada y creó la escala de medida cuantitativa de radiodensidad que lleva su nombre.⁶⁷

La revascularización miocárdica fue resuelta mediante la anastomosis de la arteria mamaria interna con la arteria coronaria anterior en 1964 por el cirujano Vasilli Ivanovich Kolesov (1904-1992), nacido en Volodga, provincia de Rusia y formado en la Universidad de Leningrado. Efectuaba anastomosis manual término terminal sin requerir el uso de la bomba de perfusión extracorpórea, por haber observado que el miocardio humano con isquemia crónica resiste bien la oclusión coronaria, cosa que no ocurre con el de los perros.⁷³

Tres años después en 1967, en la *Cleveland Clinic* de Ohio, el cirujano argentino René Gerónimo Favalloro (1923-2000) resolvió la revascularización miocárdica con un procedimiento diferente, el puente venoso aorto-coronario,²¹ (Figura 53).

La existencia de linfocitos de actividad supresora (*linfocitos T o killer*) fue hallada en 1970 por Richard K Gershon (1932-1983) y Kazumari Kondo. Ellos demostraron también que la respuesta inmuno-específica para un determinado antígeno puede ser transferida de una célula a otra y formularon la hipóte-

Figura 53.
René Gerónimo Favalaro.



sis de la **modulabilidad** tras la respuesta inmunoestimulante y de la inmunosupresora (*equilibrio de los linfocitos Helper con los Killer*).²³

Basándose en los valores de relajación de los protones en la resonancia nuclear magnética, Raymond V Damajian (1936), norteamericano de origen armenio, en 1971 diferencia el tejido canceroso del normal.³⁸

En el *New England Journal of Medicine* de 1971, Moses Judah Folkman (1933-2008) emite la hipótesis según la cual el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis. El primer inhibidor angiogénico lo obtienen del cartílago el neurocirujano Henry Brem y Moses Judah Folkman en 1975. En 1989 Napoleone Ferrara, norteamericano (1956), y Jean Plouët de Bretaña, Francia (1952-2008), aíslan uno de los factores angiogénicos más importantes, el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, descubrimiento fundamental para efectuar la Terapia Antiangiogénica en las neoplasias malignas. En el 2003 el anticuerpo monoclonal Bevacizumab (*Avastin*®) descubierto por el grupo biotecnológico norteamericano *Genetech*, se transforma en la primera droga antianangiogénica que inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos tumorales y prolonga la vida de los enfermos cancerosos.^{5,44,48}

La **ingeniería genética** se funda al crear en 1972 Paul Berg E N Jackson y F E Simmons la primera molécula de ADN recombinante. Ésta es una molécula de ADN formada por 2 moléculas heterólogas provenientes de 2 organismos distintos unidas artificialmente *in vitro*. La ingeniería genética se concentra en el estudio del ADN con el fin de manipularlo.²³

El marcador tumoral CA 19.9 del cáncer de páncreas es identificado por H Koprowski en 1979.²³

En 1980 comienzan a aparecer en las infecciones hospitalarias las bacterias *Meticillino* resistentes (*Staphylococcus aureus*). Renacen entonces los antibióticos entre los que se destacan el alcohol, la clorhexidina y la povidona yodada.¹²⁴

C Paul Swain, gastroenterólogo de Londres, y el

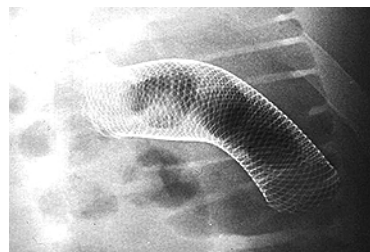
ingeniero mecánico Gabriel Iddan de Israel en 1981 inventaron y desarrollaron el primer prototipo de video cápsula. Esta microcámara endoscópica transmite 50.000 imágenes durante las 8 horas de recorrido intestinal que permiten observar zonas de yeyuno-íleon de difícil acceso para la endoscopia tradicional,^{114,136} (Figura 54).

Las prótesis metálicas autoexpandibles diseñadas por el médico napolitano Cesare Gianturco (1905-1995) fueron utilizadas en las estenosis vasculares por K C Wright en 1985 y en las de las vías biliares en 1993. Con posterioridad se aplicaron a las estrecheces del árbol tráqueobronquial, del esófago y del recto-colon,^{22,35,147} (Figura 55).

Figura 54. Video Cápsula.



Figura 55. Prótesis metálica autoexpandible dilatando una estenosis neoplásica colónica próxima al ángulo esplénico.



La radioterapia intraoperatoria IORT se utiliza desde 1900, tiene sobre la pre o postoperatoria la ventaja de emitir las radiaciones durante la cirugía sobre el tumor, con dosis decrecientes sobre los tejidos sanos que lo rodean. Su gran difusión se produce en 1965 cuando en Kyoto comienzan a irradiar los tumores con electrones producidos por un betatrón.⁷⁵

La radioterapia adyuvante postoperatoria iniciada por B Fisher, N Wolmark, H Rockette y col en 1988, que obtuvo una disminución del 10% de las recidivas, es la que se utiliza con mayor frecuencia y tiene la ventaja de actuar sobre un estado patológico conocido. La radioterapia neoadyuvante (*preoperatoria*) disminuye la posibilidad del implante qui-

rúrgico y al estar intacta la anatomía vascular del paciente, tiene menos toxicidad y mayor radiosensibilidad.³¹

En 1938 Hans Spemann, embriólogo alemán (1869-1941), Premio Nobel de Fisiología en 1935, realiza el primer experimento de clonación mediante el procedimiento de transferencia nuclear en células de huevo de gallina. En 1993 se realiza la primera clonación de un gen humano. Los estadounidenses Jerry Hall y Robert Stillman presentaron los resultados de la escisión gemelar artificial de 2, 4 y 8 embrioplastos inviables. *Clonación es el sistema de reproducción que permite obtener familias de individuos prácticamente iguales, llamados clones.*²³

El equipo del Instituto Roslin de Escocia constituido por los Dres Jan Vilmot y Keith H S Campbell obtiene, en 1997, por clonación el primer mamífero, una oveja llamada "Dolly". Fue bautizada en honor a la exuberante cantante norteamericana Dolly Parton, figura destacada de la música country. Hay que recordar que Dolly provenía de una célula diferenciada de la glándula mamaria de una oveja adulta.⁴⁰

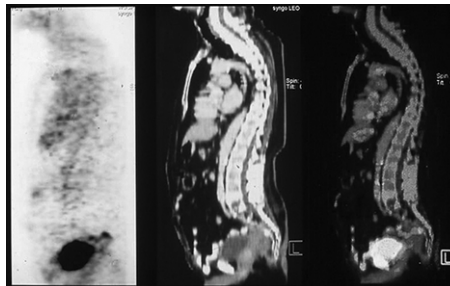
Los positrones fueron detectados experimentalmente en 1932 por el físico norteamericano Carl David Anderson (1905-1991), Premio Nobel de Física en 1936. A comienzos de los años 50 Gordon Bronwell (1922-200) y Charles Burnham contribuyeron en forma importante al desarrollo de la tecnología de la **Positron Emission Tomography (PET)**. A fines de esa década David E Kuhl y Roy Edwards introdujeron el concepto de emisión y transmisión tomográfica. En 1970 Tatsuo Ido describe la síntesis de la 18F-fluorodesoxyglucosa y en 1976 Abass Alavi administró a voluntarios este análogo de la glucosa.⁷⁴

En 1994 F M Falk y col comienzan a emplear la tomografía por emisión de positrones PET que se basa en detectar la distribución que adopta en el interior del organismo un radioisótopo administrado por vía endovenosa. Como la glucólisis aerobia está incrementada en las células tumorales, se utiliza F-fluorodeoxyglucosa que obtiene la evaluación directa del metabolismo celular. Su gran utilidad reside en que detecta los carcinomas primitivos colorrectales y diferencia las recidivas de las fibrosis pelvianas. También distingue las lesiones hepáticas benignas de las malignas.⁷⁴ (Figura 56).

En Inglaterra en 1996 estalla la epidemia de la vaca loca (*encefalopatía espongiforme bovina*), con su variante humana la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La origina el prion que modifica una proteína sana y ataca el cerebro. Los priones fueron descubiertos en 1982 por Stanley B Prusiner (1942), Premio Nobel de Medicina en 1997. Son partículas proteicas, sin ácido nucleico, de carácter infeccioso capaces de autorreproducirse provocando desórdenes neurodegenerativos progresivos.¹¹¹

Los abordajes moleculares y genéticos para comprender la biología celular descubrieron nuevas redes que regulan las actividades celulares como son

Figura 56. Tomografía por emisión de positrones que muestran una masa pelviana que invade el sacro.

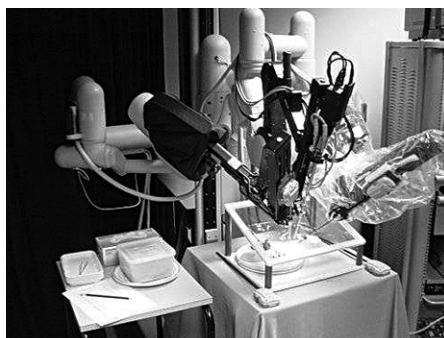


la proliferación y la supervivencia. Ejemplo de la investigación con este objetivo es el *mesilato de imatinib*, una pequeña molécula que inhibe la tirosin kinasa. Esta droga hallada en 1996 por Brian J Druker, oncólogo norteamericano, y Nick B Lydon, bioquímico inglés, fue la primera que actuaba sobre los defectos genéticos de un determinado tumor maligno sin dañar las células vecinas. El mesilato de imatinib (*Gleevec®*) es, en la actualidad, la droga de elección para tratar la leucemia mieloide crónica y los GIST (*gastrointestinal stromal tumors*).⁵⁰

Los anticuerpos monoclonales murinos (derivados de los ratones) no pudieron ser utilizados hasta ser humanizados (por transformación genética de un anticuerpo lo más parecido posible a uno similar humano), momento en que se creó una nueva familia de anticuerpos monoclonales muy efectivos. El Rituximab, que actúa contra la proteína CD 20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B del linfoma no Hodgkin y promueve por reacciones inmunológicas la lisis de estos linfocitos, es un ejemplo de los anticuerpos monoclonales. Se utiliza para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, la artritis reumatoide y la trombocitopenia idiopática.¹¹⁶

El ejército americano deseaba desarrollar un nuevo mecanismo para tratar quirúrgicamente las hemorragias graves en el campo de batalla. Al comienzo en 1993, Phillip S Green, ingeniero electrónico y sus colegas del Standford Research Institute de Menlo Park tuvieron éxito en desarrollar un prototipo capaz de efectuar telemanipulación quirúrgica remota. En 1997 se probó el primer prototipo en el género humano. En 1998 al equipo de telerrobótica se le agregó el endoscopio binocular y en 1999 se completó el sistema da Vinci. Este sistema robótico combina 3 brazos que son capaces de dirigir una variedad de instrumentos articulados y una consola que ofrece visión tridimensional. En el 2001 se efectúan las 2 primeras colectomías telerrobóticas asistidas por sigmoiditis diverticular y diverticulitis cecal respectivamente,¹²⁰ (Figura 57).

El primer cultivo de células madre se realiza en la Universidad de Wisconsin en 1998. Se espera que estas células se podrán aplicar con éxito en el trata-

Figura 57. Equipo telerrobótico da Vinci.

miento de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson.¹³²

La investigadora saudita de Jeddah Ilham Saleh Abuljadayel que trabaja en Cambridge, descubre en el 2001, un procedimiento para producir células madre a partir de células adultas.²³

En el 2001 se publica la secuencia del genoma humano haploide que consta de 3.000 millones de pares de bases y de 30.000 a 40.000 genes.²⁷

Giuliano Avanzini de Milán descubre en el 2003 que la epilepsia se origina por un desorden del equilibrio iónico de las células, producido por una alteración genética.²³

Por último, las células madre nerviosas, inyectadas por vía endovenosa a los ratones, tienen la capacidad de reconstruir la mielina. Con el resultado de esta experimentación realizada en 2003 los investigadores milaneses Gianvito Martino y Angelo Luis Vescovi creen haber hallado la ruta de la esperanza que los conducirá a mejorar la terapia de la esclerosis múltiple.²³

Bibliografía

1. Ácido desoxirribonucleico. <http://es.wikipedia.org/wiki/Adn>
2. Agnodice, primera mujer médica y ginecóloga. ...lacocelera-.net/...agnodice-primeramujer-medica-y-ginecologa
3. AIDS. www.wikipedia.org/wiki/AIDS
4. Amherst Jeffrey. U-s-history.com/pages/h1185.html
5. Angiogenesis. <http://www.lymphedemapeople.com/thesite/angiogenesis.htm>
6. Arte paleolítico. http://es.wikipedia.org/wiki/Arte_paleol1%3ADico
7. Asimov I y Barros P. Grandes ideas de la ciencia <http://www.librosmaravillosos.com/grandesideasdelaciencia/index.html>
8. Asurbanipal. es.wikipedia.org/wiki/Asurbanipal
9. Bacon Roger, filósofo inglés. www.torredabel.com
10. Banting, Frederick Grant. <http://encyclopedia.farlex.com/Banting,+Frederick+Grant>
11. Bellini Lorenzo. www.biografiasyvidas.com/biografia/b/bellini_lorenzo.htm
12. Berzelius Jöns Jacob Freiherr von. http://en.wikipedia.org/wiki/%C3%B6ns_Jacob_Berzelius
13. Bigelow Wilfred Gordon. <http://www.hrsonline.org/News/ep-history/notable-figures/wilfredbigelow.cfm>

14. Borelli Giovanni Alfonso. http://es.wikipedia.org/wiki/Giovanni_Alfonso_Borelli
15. Braille, sistema de lecto-escritura. www.libreopinion.com/.../elbraille.html
16. Brian T. The pisse-prophet, or, Certain pisse-pot lectures. R. Thrale, London, 1637.
17. Brieger G H. The development of Surgery: Historical aspects in the origin and development of modern surgical science. In Sabiston D C. Textbook of Surgery. W B Saunders Co., Thirteenth Ed., Philadelphia 1986;1:1-22.
18. Británica, Enciclopedia Universal Ilustrada. Ed. Santiago, Chile, 2007.
19. Buzzi A. Evolución histórica de la Medicina Clínica. Talleres Gráficos Gadola. Buenos Aires, Argentina, 1968.
20. Buzzi A. El tratamiento de las heridas a través de la historia. *Rev Asoc Méd Arg* 2006;119:16-22.
21. Buzzi A, Corbelle J L, de los Santos R, García Querol A, Mertonoff R y De Simona G G. El cuidado paliativo – El fin de la vida y la muerte digna. *Rev Argent Cir* 2009;96:215-233.
22. Carrasco C H, Charnsangavel C, Wright K C Wallace S and Gianturco C. Use of the Gianturco self expanding stent in stenoses of the superior and inferior vena cava. *Vasc Interv Radiol* 1992;3:409-419.
23. Carugo, B. Breve storia della medicina, della diagnostica e delle arti sanitarie. www.qualitologia.it/attivita/27.pdf
24. Codeine. es.wikipedia.org/wiki/Codeine
25. Coeficiente intelectual. http://es.wikipedia.org/wiki/Coeficiente_intelectual
26. Creighton Harriet. www.answers.com/topic/harriet-creighton
27. Cronología de la genética y de la biología molecular. www.geocities.com/ResearchTriangle/Lab/2513/historia/hum
28. Curie È. La vida victoriosa de Marie Curie. Ed. Espasa-Calpe, Barcelona, 1945.
29. Cushing Harvey. http://en.wikipedia.org/wiki/Harvey_Cushing
30. Darwin y la evolución. <http://www.libros.maravillosos.com/grandesideasdelaciencia/capitulo15.html>
31. DeVita V T, Hellman S and Rosenberg S A. Cancer, Principles and Practice of Oncology, 6th Ed. Philadelphia 2001;1:1245-1262.
32. Diccionario Enciclopédico Abreviado. Ed. Espasa Calpe Argentina. Buenos Aires, 1940.
33. Diccionario Nuevo Espasa Ilustrado. Ed. Espasa Calpe, Madrid, 2005.
34. Djerassi Carl. http://es.wikipedia.org/wiki/Carl_Djerassi
35. Dodd G D. Cesare Gianturco, 1905-1995. Memorial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:59-61.
36. Dorlands Illustrated Medical Dictionary. WB Saunders Co, 24th Ed. Philadelphia, 1965.
37. Dunant Henry. http://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Dunant
38. Eisenberg R. Radiology. An illustrated History. Mosby Year Books, St Louis, Missouri, 1992.
39. Enciclopedia Salvat, Diccionario. Salvat Ed, S. A., Barcelona, 1972.
40. Enciclopedia Universal. Ed. Salvat, Madrid, 2009.
41. Estultolitos. Las piedras de la locura. http://idd0073h.eresmas.net/public/artic10/artic1o_5html
42. Eutanasia. <http://www.foro3k.com/salud/83262-articulo-eutanasia.html>
43. Familia de Gennaro Gazzo. Pruebas de embarazo. http://de-gennaro.net/?page_id=42
44. Ferrara Napoleone. http://WWW.zoominfo.com/people/Ferrara_Napoleone_12105260.aspx
45. Ferrater Mora J. Diccionario de Filosofía. Ed. Sudamericana, Buenos Aires, 4ª Ed, 1958.
46. Fick Adolf Eugen. www.answers.com/.../adolf-eugen-fick
47. Flemming Walter. http://es.wikipedia.org/wiki/Walther_Flemming
48. Folkman Moses Judah. http://en.wikipedia.org/wiki/Judah_folkman
49. Geschichtstabelle Medizin. www.mta-1.de/geschichte/mh-tab,ttm
50. Gleevec. <http://www.newcmldrug.com>

51. Gold P and Freedman S O. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Experiment Med* 1965;122: 467-481.
52. Gondolesi G E, Rumbo C, Fernández A, Mauriño E y Ruf A. Transplante intestinal. Revisión y descripción de su evolución en Latinoamérica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39:63-80.
53. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*. Mc Graw-Hill Co., New York 10th Ed., 2001.
54. Goodpasture Ernest William. www.wikipedia.org/wiki/Ernest_William_goodpasture
55. Gottlieb M S. Pneumocystis Pneumonia- Los Angeles. *Am J Public Health* 2006;96:2-3.
56. Graham H. *Historia de la Cirugía*. Iberia-Joaquín Gil Ed., Barcelona, 1942.
57. Graunt J. *Gaceta matemática* John Graunt. www.arrakis.es/~mcj/graut.htm
58. Guthrie D. *Historia de la medicina*. Salvat Ed S.A., Barcelona, 1953.
59. Haggard H W. *El médico en la Historia*. Ed. Sudamericana, Buenos Aires, 1941.
60. Heidenreich A. Historia de la Coloproctología. *Rev Soc Argent Coloproct* 2008;19:183-254.
61. Helmont Jan Baptista van. www.crystalinks.com/helmont.html
62. Historia de la Medicina. http://es.wikipedia.org/wiki/Historia_de_la_medicina
63. Historical basis of hemodialysis. The first steps toward peritoneal dialysis. fmc-ag.com/.../Dialysis_Compact...
64. History of Hyperbaric Medicine & Hyperbaric Therapy. mild-hyperbaric-oxygen-therapy.com
65. History of Minimally Invasive Surgery. www.mssm.edu/mis-c/history.shtml
66. History of Transplant. marylinstransplantpage.com/hist...
67. Hounsfield Godfrey N. The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1979. <http://nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/laureates/1979/hounsfield-autobio.html>
68. Hufnagel Charles A. Who Was Who in America. Chicago: Marquis Who's Who 1993;10:171-172.
69. Introducción a la inmunología. <http://portales.educared.net/wikiEducared/index.php?>
70. http://es.wikipedia.org/wiki/Ibn_Nafis
71. Jacobs M, Verdeja J C and Goldstein H S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Rndosc & Percutaneous Techniques* 1991;1:144-150.
72. Klebs Edwin. http://www.biografias_yvidas.com/biografia/k/klebs.htm
73. Konstantinov I E. Vasilli I Kolesov a surgeon to remember. *Tex Heart Inst J* 2004;31:349-358.
74. Kostaglu L, Hardoff R, Mirtcheva R and Goldsmith S J. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004;24:1411-1413.
75. Krengli M, Masini L and Beldi D. Radioterapia intraoperatoria. IORT: clinical indications. *Oncología (Barcelona)* 2004;27: 64-70.
76. Kruif P de.: *Los cazadores de microbios*. Ed. Claridad, Buenos Aires, 1940.
77. La acupuntura. Naturamedic.com/acupuntura.htm
78. Laënnec René. http://es.wikipedia.org/wiki/Ren%C3%A9_La%C3%ABnec
79. Laín Entralgo P. *Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea*. Ed. Científico - Médica, Segunda Ed., Barcelona, 1963.
80. Larousse P et Augé C. *Petit Larousse*, Librairie Larousse, 24^o tirage, Paris 1966.
81. *La Sagrada Biblia*. Edición Barsa. The Catholic Press, Chicago, Illinois, 1969.
82. Laurence A E. *Grandes Figuras de la Cirugía Argentina*. Editorial Lea, Buenos Aires, 1987.
83. Lavoisier y los gases. <http://www.librosmaravillosos.com/grandesideasdelaciencia/capitulo06.html>
84. *Le Petit Larousse Illustré*. Ed. Larousse, Paris, 1995.
85. Linnneo y la clasificación. <http://www.librosmaravillosos.com/grandesideasdelaciencia/capitulo14.html>
86. Lombroso Cesare. answers.com/biography/cesare-lombroso
87. Lossetti O A, Treza F C, Patitó J A y Cámara J C. La autopsia: un ensayo sobre su evolución histórica desde los comienzos de la antigüedad hasta el final del siglo XIX. *Prensa Méd Argent* 2003;90:736-745.
88. Lyons A S and Petrucelli R J. *Medicine an illustrated History*. Harry N Abrams, Inc. Publishers, New York, 1978.
89. Marietan H R. Doxografía de Alcmeón de Crotona. *Rev Argent Clin Neuropsiq* 1998;6:1-16.
90. McClelland David. http://www.newworldencyclopedia.org/entry/David_McClelland
91. Medicina en la prehistoria y la protohistoria. http://es.wikipedia.org/wiki/Medicina_en_la_prehistoria_y_la_protohistoria
92. Medicina hiperbárica. http://es.wikipedia.org/wiki/Medicina_hiperb%C3%A1rica
93. Mexico's Pill Pioneer. http://www.paho.org/english/DPI/Number13_article4_7.htm
94. Miller E C and Miller J A. Charles Heidelberger. *A Biographical Memoir*. National Academy of Sciences, Washington, 1989.
95. Morgan, Thomas Hunt. Enciclopedia.com/.../1G2-34065...
96. Müller Johannes Peter. http://en.wikipedia.org/wiki/Johannes_Peter_M%C3%BCller
97. Müller Otto Friedrich. http://en.wikipedia.org/wiki/Otto_Friedrich_M%C3%BCller
98. Nettesheim Heinrich Cornelius Agripa von http://es.wikipedia.org/wiki/Enrique_Cornelio_Agripa_de_Nettesheim
99. Ogino Kiusaku. Biografiasyvidas.com/.../ogino.htm
100. Oncogén. <http://es.wikipedia.org/wiki/Oncogén>
101. Organ transplant. wikipedia.org/wiki/Organ_transplantation
102. Palasciano Ferdinando. http://en.wikipedia.org/wiki/Ferdinando_Palasciano
103. Paracelsus Theophrastus. www.newadvent.org/cathe-n/11468a.htm
104. Paskalev D N. Georg Haas (1886-1971): The forgotten hemodialysis pioneer. *Dial & Transpl* 2001;30:828-832.
105. Patañjali. es.wikipedia.org/wiki/Patañjali
106. Pearson's chi-square test. http://en.wikipedia.org/wiki/Pearson%27s_chi-square_test
107. Pepys S. *The diary 1666*. Harper-Collins Pub., London, 1995
108. Piterá F. *Cronología medica italiana*. Antropos & Iatria. Luglio - Septiembre 2002; Anno 6: Numero 3.
109. Prebisch R. Evolución de las ideas médicas. <http://homeoint.org/articles/spanish/evolucion.htm>
110. Prignano A O. *El inodoro y sus conexiones*. Ed. Biblos, Buenos Aires, 2007.
111. Prion. <http://es.wikipedia.org/wiki/Prion>
112. Querol M A. la ciencia de la Paleontología. http://cvc.cervantes.es/el_rinconete/antiores/abril_07/20042007_01.htm
113. Radium. <http://en.wikipedia.org/wiki/Radium>
114. Raju G S and Nath S K. Capsule endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:358-364.
115. Richet Charles Albert. *Descubrimientos científicos y tecnológicos*. <http://html.rincondelvago.com/descubrimientos-cientificos-y-tecnologicos.html>
116. Rituximab. <http://en.wikipedia.org/wiki/Rituximab>
117. Rossi A. Los médicos y la Revolución Francesa. *Marat, médico y político revolucionario*. *Rev Asoc Méd Argent* 2001;120:13-19.
118. Rutkow I M. *Surgery an Illustrated History*. Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, USA, 1993.
119. Saints Cosmas and Damian. www.wikipedia.org/wiki/Sts_Cosmas_and-Damian
120. Satava R M. The future of surgical simulation and surgical robotics. *Bull Am Coll Surgeons* 2007;92:13-19.
121. Sauerbruch F. *Das war mein Leben*. Kindler und Schiermeyer Verlag, München, 1951.
122. Schrödinger E. .../Edwin_Schrödi...
123. Semm K. Antecedentes históricos de la laparoscopia. En Sepúlveda A, Lizama C, Semm K y Dubois F. *Cirugía laparoscópica avanzada* 2001;2:1-15.

124. Senfelder L. Catholic Encyclopedia: History of Medicine. www.newadvent.org/cathen/10122a.27/04/07.
125. Shah J. Endoscopy through the ages. *BJU International* 2002; 89:645-652.
126. Skeptic Dictionary. Acupuncture. skepdic.com/acupuncture.html
127. Skopec M. The Nitze-Leiter Museum of Endoscopy. www.univie.ac.at/medizingeschichte/nitzeimuseum_long.htm
128. Snow John Biography (1813-1858). faqs.org/health/.../John_Snow.html
129. Soulié de Morant George. <http://trueacu.com/morant/>
130. Sournia J-C, Poulet J et Martiny M. Histoire de la Médecine, de la Pharmacie, de l'Art Dentaire et de l'Art Vétérinaire. Albin Michel-Laffont-Tchou Ed, Paris, 197.
131. Stedman T L. Stedman's Medical Dictionary, 25th Ed, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1990.
132. Stem cells. http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell
133. Stone I. The passions of the mind. Doubleday & Co, Garden City, NY, 1971.
134. Strahey L. Eminent Victorians (Florence Nightingale Pages 111-161) Penguin Books, 1986.
135. Susruta Biography. 4to40.com/legends/index.asp?id...
136. Swain P. The future of wireless capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:4142-4145.
137. Teem W H. La vida de los Incas. <http://instructl.cit.cornell.edu/courses/spanr207/incas.html>
138. The fundamentals of peritoneal dialysis. fmc-ag.com/.../Dialysis_Compact...
139. Timeline of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori. "http://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_peptic_ulcer_disease_and_Helicobacter_pylori"
140. Vallery-Radot R. Vie de Pasteur. Ed. Flammarion, Paris, 1937.
141. Vanzetti Tito. it.wikipedia.org/wiki/Tito_Vanzetti.
142. Vienken J, Klinkmann H and Rakhorst G. "Inventions can't wait": A tribute to Willem Johan Kolff. *Int J Artificial Organs* 2009;32:191-196.
143. Warburg O H. fiscanet.com.ar/.../Warburg.php
144. Webb T. When theories collide: Experts develop different models for carcinogenesis. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:92-94.
145. Wiener Alexander S. http://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_S._Wiener
146. WorldOrtho. Historia de la Cirugía Ortopédica. http://www.traumazamora.org/articulos/historiatrauma/paginas_1_a_12.html 17/0/2009.
147. Yasumori K, Mahmoudi N, Wright Kc, Wallace S and Gianturco C. Placement of covered self expanding metallic stents in the common bile duct : a feasibility study. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:773-778.