

Historias de venenos y tóxicos ligados a la urología

Stories of poisons and toxics linked to urology

Norberto Miguel Fredotovich

Profesor Asociado de Urología, Universidad Maimónides. Presidente de la Sociedad Argentina de Urología.

El conocimiento de la historia de dos agentes tóxicos, en este caso de un metaloide, el arsénico, y de una sustancia de origen biológico (el alcaloide de un hongo del centeno, la ergotamina), nos permiten comprender como se llegó a un tratamiento efectivo de la enfermedad sifilítica avanzada. Por otro lado, permite conocer la etiología y epidemiología de la hoy llamada enfermedad de Ormond.

El uso de venenos en fines criminales, suicidas o como método de ejecución no es nuevo. La cicuta, una hierba de hojas blandas y oscuras, era el veneno oficial del Estado ateniense. El ejecutado más famoso fue Sócrates (399 a.C.), condenado por “corromper” a la juventud con sus enseñanzas filosóficas y “despreciar” a los dioses locales.

En la República romana, el asesinato político se hizo tan frecuente que el dictador Lucio Cornelio Sila (I a.C.) estableció una de las primeras leyes contra los envenenadores y traficantes de venenos.

Cuando la reina egipcia Cleopatra quiso averiguar qué veneno era más apropiado para suicidarse, utilizó a sus esclavos como “conejiillos de indias”. De esa manera, averiguó cuáles venenos mataban en

forma dolorosa y los fue descartando. Finalmente, cuando se enteró que su esposo, el bígamo general romano Marco Antonio, se había suicidado, Cleopatra se dejó morder por una serpiente venenosa. Tuvo una muerte rápida y tranquila, según los registros históricos, en el 30 a.C.

El Renacimiento permitió entre otros, el surgimiento de una mente con gran sabiduría, la del suizo Philipus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), también conocido con el seudónimo Paracelso. Hijo de un médico rural, en su juventud había trabajado en las minas de Carelia y el Tirol en Austria, donde había recibido conocimientos importantes de mineralogía, química y metalúrgica que lo convertían en un “alquimista” para la época. No está claro si se doctoró en medicina en la Universidad de Ferrara; era poseedor de una excepcional personalidad de corte extravagante y, por ello, todo en él fue protesta y beligerancia. Hasta su propio seudónimo, PARACELSO -comparable o superior a Celso-, transmite agresividad. Sirvió como cirujano militar en Dinamarca, Suecia y Venecia. Fue médico municipal de Basilea y profesor de la universidad.

Paracelso, con su aguda penetración, impuso a la medicina de su época un criterio basado en el conocimiento total del hombre dentro de su plenaria existencia universal. En uno de sus numerosos libros, *De natura rerum*, los minerales no son materia muerta, enclaustradas en las profundas entrañas del planeta. Poseen vida íntima, su propia acción particular e influyen con su presencia en todas las actividades humanas”.

El biólogo Pende sostiene “que las investigaciones microscópicas sobre los metales y metaloides de nuestro cuerpo ofrecen una clara prueba de la relación indisoluble de la persona humana en el mundo cósmico, hipótesis a la cual se anticipó en siglos el pensamiento paracelsiano”. Uno de los signos imprecendidos de este inquietante hombre de ciencia fue el haber introducido, en la terapéutica, los elementos del reino mineral, el hierro, azufre y mercurio, que se solían administrar en dosis infinitesimales.

A pesar de su vida errante y de su facilidad para ganarse enemigos, Paracelso fue un médico destacado. Estudio las enfermedades que contraen los mineros y reunió sus observaciones en un primer tratado sobre enfermedades profesionales de la historia de la medicina. También rechazó la creencia generalizada de que las enfermedades mentales eran producidas por demonios. Además, Paracelso es considerado el fundador de la iatroquímica -química combinada con la medicina- lo que, sumado a sus violentas críticas a la medicina tradicional y al desprecio por sus colegas, hizo que éstos lo consideraran despectivamente como “un químico disfrazado de médico”.

El historiador Georg Sarton dice que era aborrecido por sus colegas y amado por sus discípulos y seguidores, entre los que se encontraba Jean Baptista van Helmont.

Hoy sólo se habla de los trabajos de Paracelso en las aulas donde se enseña historia de la ciencia. Sin embargo, la mención de su nombre suele provocar una sonrisa cómplice y nostálgica a los toxicólogos, que lo consideran el padre de la ciencia que los ocupa. Esto se debe a una frase que Paracelso escribió en uno de sus libros: “Todas las sustancias son venenos; no hay ninguna que no lo sea. La dosis es lo que determina que una sustancia sea o no un veneno”.

Esta simple observación es la base de la toxicología moderna. Hoy, los toxicólogos no hablan de venenos, sino de agentes tóxicos o simplemente tóxicos. De acuerdo con la afirmación de Paracelso, el daño depende de la dosis; cuanto mayor sea la dosis, mayor es el daño. Sucede como con Jano, el Dios que guardaba las puertas de la Antigua Roma, la toxicología ha tenido siempre dos caras: puede salvar vidas, pero también puede quitarlas.

El arsénico (As) es un elemento químico que ocupa la posición 33 en la Tabla Periódica de MENDELEIEV; con un peso atómico de 74,91 que no se descompone en sustancias más simples. Es un metaloide, por lo tanto, un mal conductor del calor y la electricidad, que en la naturaleza se encuentra frecuentemente unido a otros elementos, como el azufre y el cobre con los que forma piritas o mineral compuesto de color amarillento. Con el tiempo, por la oxidación se vuelve blanco. No se disuelve en el agua y colorea a los líquidos que la contienen. Sus sales o compuestos son altamente tóxicos. El tratadista egipcio Zósimo (300 a.C.) en su enciclopedia de 28 volúmenes, que abarca todo el conocimiento de la química acumulado en los seis siglos precedentes, nombra el arsénico y sus características.

Aparentemente, fue el alquimista (del árabe Al-kimiya) musulmán Jabir Ibn Hayyan (760-815 a.C.) quien describió el “arsénico blanco”, que es una sustancia que no existe pura en la naturaleza y que se obtiene fácilmente calentando minerales con arsénico. Desde ya que su forma impura era conocida también por los griegos y romanos. El primer alquimista europeo importante fue Alberto Bolstad (1200-1280) también llamado “Alberto Magno”, es considerado el descubridor del arsénico en su forma pura, detallando que se trata de un polvo blanco, insípido e inoloro, que se disuelve fácilmente en el agua y otros líquidos sin colorearlos. Por tal motivo, se lo conoció como “el rey de los venenos”.

Está demostrado que el cuerpo humano contiene 7 miligramos de arsénico, 15 veces menos que la dosis letal del arsénico blanco. Todos los días se ingieren pequeñísimas cantidades de arsénico presentes en los alimentos, pero en su mayor parte se eliminan a través de la orina. No es que los alimentos

estén contaminados, sino que los seres vivos contienen arsénico, necesario en muchos de ellos para su desarrollo. Desconocemos cual es su función, pero si se lo elimina por completo de la dieta de las ratas de laboratorio, los animales dejan de crecer.

El arsénico se une a las proteínas, incluidas las que participan en el proceso de respiración celular y altera su funcionamiento. Los síntomas de una intoxicación aguda son vómitos, diarrea, deshidratación, piel fría y húmeda, coma y muerte, generalmente producidas por falla cardíaca con edema pulmonar y daño renal.

Los síntomas de una intoxicación crónica son manchas en la piel, y endurecimiento de las palmas de las manos y los pies. A más largo plazo se desarrolla cáncer de piel, pulmón e hígado o leucemia.

A mediados del siglo XIX varios periódicos en distintas partes del mundo difundieron la noticia de que los habitantes de la región de Estiria en los Alpes austriacos, comían diariamente, con fines medicinales, cantidades de arsénico que hubieran matado a cualquier otra persona. La fuente de la noticia era una publicación de un médico en una revista científica de Austria.

Un médico inglés de apellido Maclogan viajó a Austria para averiguarlo. En un pueblito montañoso de la región de Estiria, observó a dos “comedores de arsénico” en plena actividad, colocando de 4 a 6 granos de una piedra blancuzca en un trozo de pan. El análisis químico de los granos utilizados reveló que contenían arsénico y que, en los 4 granos, había suficiente cantidad como para matar a una persona. Le manifestaron que comían los granos una o dos veces por semana desde hacía años. Habían comenzado en su juventud comiendo sólo medio grano y que fueron aumentando la “dosis” en forma gradual. Además, agregaron que lo hacían porque el arsénico los protegía de las enfermedades, los ayudaba a aprovechar mejor el aire enrarecido de la alta montaña y les estimulaba la digestión y el deseo sexual. Muchas mujeres también comían los granos y decían que las hacía aumentar de peso, volviéndolas más atractivas y con aspecto saludable, coloreando sus mejillas. Maclogan observó que lo que los montañeses ignoraban algo, era que el arsénico afectaba la glándula

tiroides, y que el retardo mental y los trastornos del crecimiento que mostraban algunos de sus hijos eran producto de una intoxicación crónica.

En 1875, la Asociación Alemana de Ciencias organizó en Austria un congreso donde frente a todos los asistentes un habitante de Estiria comió suficiente cantidad de arsénico como para matar a 4 personas. Al otro día, los científicos asistentes comprobaron que el hombre lucía perfectamente normal, pero el análisis de su orina reveló que estaba eliminando grandes cantidades del veneno. Quedó demostrado que es posible tolerar altas dosis de arsénico si uno lo consume en forma regular, comenzando por pequeñas cantidades y aumentando lentamente la dosis. Empíricamente, Mitridates, rey del Ponto (siglo I a.C.), había llegado a la misma conclusión, lo hacía para protegerse de sus enemigos. Hoy se denomina, en Toxicología, “mitridatismo” a la inmunidad contra distintos venenos alcanzada por la habituación administrada.

Lo cierto es que el asunto de los “comedores de arsénico” fue utilizado por algunos abogados de la época para poner en práctica la “defensa estiria” al defender a una persona acusada de cometer homicidio por arsénico. Alegaban que la víctima no había sido envenenada, sino que ella misma ingería arsénico para mantenerse saludable. A su vez, exponían que, si la policía había encontrado arsénico en poder del sospechoso, los abogados alegaban que no lo usaba con fines criminales, sino que lo consumía para conservar la salud.

Entre los siglos XV y XVI, la familia de los Borgia se deshacían de sus adversarios políticos mediante un polvo que ellos mismos preparaban con arsénico blanco y otros venenos, que llevaban en un anillo hueco adornado con dos cabezas de león.

Famosa también fue la química Giulia Tofana, quien a fines de 1650 en Sicilia y Nápoles vendía “agua tofana” como cosmética, recomendado para mejorar el aspecto de la piel y presentada en pequeñas botellitas etiquetadas con la imagen de San Nicolás de Bari. Estas contenían agua y arsénico; por ello, durante años la gente compraba el producto con fines criminales causando la muerte a cientos de personas. Finalmente, la anciana Giulia fue arrestada y torturada hasta confesar la verdadera naturaleza de su negocio y ejecutada en 1709.

Por no descomponerse en sustancias más simples, el arsénico puede ser detectado en los cabellos de una persona intoxicada, aunque haya transcurrido mucho tiempo desde el momento de su muerte. Tal fue lo sucedido con Napoleón Bonaparte, que falleció en la isla de Santa Helena en el Atlántico Sur en la mansión Longwood en 1821, donde se encontraba prisionero de los ingleses después de la batalla de Waterloo. A su muerte, su asistente Louis Marchand le cortó un mechón de sus cabellos y lo guardó en un sobre lacrado. Los médicos ingleses que realizaron su autopsia dijeron que la causa de su muerte fue una “úlceras estomacal”.

Hace 4 años los descendientes de Marchand permitieron el examen de esos cabellos, para probar la hipótesis del historiador canadiense Ben Weider de que Napoleón había sido envenenado. El análisis reveló que contenían cantidades normalmente altas de arsénico, haciendo probable la hipótesis antes mencionada del envenenamiento.

Otra explicación apunta a la “solución de Fowler” que tomaba Napoleón por prescripción de su médico. Thomas Fowler era un médico inglés que desarrolló una fórmula magistral, que contenía 10 gramos de arsénico blanco, 7,6 gramos de una sal de potasio, 1 litro de agua y un poco de aceite de lavanda para evitar que la confundieran con el agua común. Fue incluida por primera vez en la “Farmacopea Británica” en la edición de 1809, recomendando tomar 12 gotas, 3 veces al día durante una semana. Esta dosis no alcanzaba para matar a una persona, y como el arsénico es rápidamente eliminado a través de la orina, no representaba un riesgo importante para los pacientes. Fue promocionada como un medicamento para el paludismo, en esa época el mejor tratamiento era con la quinina, una sustancia de origen vegetal, de sabor muy amargo y efectos secundarios. La ventaja de la solución del doctor Fowler era que no tenía sabor y era tan efectiva como la quinina. También se la recomendaba para la sífilis, el lumbago, la neuralgia, como restauradora general y como afrodisíaco. Entre las mujeres, el éxito era cosmético, porque coloreaba las mejillas. Convertida en uno de los medicamentos más populares del siglo XIX, contaba con el visto bueno del médico de la reina Victoria. Lo que nadie

sabía, y se averiguó demasiado tarde, es que la intoxicación crónica con arsénico produce cáncer. La “solución de Fowler” recién fue prohibida a mediados del siglo XX.

Otra explicación alternativa es que el papel tapiz que cubría las paredes de la mansión Longwood, el edificio donde Napoleón pasó sus últimos años, estaba decorado con dibujos coloreados. Era común que el color verde se obtuviera a partir de un mineral que contenía arsénico. Nadie le prestó atención a ese detalle, hasta que, a fines del siglo XIX, el químico Bartolomé Gosio demostró que ciertos microbios descomponen el pigmento, liberando un gas que contiene arsénico. Este descubrimiento permitió aclarar las misteriosas muertes de niños que vivían en esas mansiones empapeladas.

A lo largo de la historia el arsénico debe su fama y temor a la gran toxicidad que provoca en los humanos, pero también ha tenido otros usos. En el siglo V a.C., Hipócrates describe que usaba el arsénico para tratar ciertas lesiones de la piel y en el siglo XVI nuestro conocido Paracelso también utilizaba el arsénico con fines medicinales. También hemos mencionado en la pintura, en la utilización de minerales compuestos con arsénico, para la elaboración de colores básicos amarillo y verde. Del mismo modo fue utilizado en la industria del vidrio para eliminar el color verde causado por impurezas de hierro.

Los japoneses utilizaron la “lewisita”, un gas letal que contiene arsénico, contra los chinos en la guerra de Manchuria en 1940 y es posible que Sadam Hussein lo haya utilizado contra el pueblo kurdo en la década de 1980. Combinado con el galio se usa para la fabricación de semiconductores. En el año 2001, la FDA aprobó el uso de arsénico blanco en el tratamiento de ciertas formas de leucemia en pacientes que no responden a otros tratamientos.

Por otra parte, el arsénico no sólo está en la tierra formando parte de más de 200 minerales, sino que también está presente en el aire y el agua. En algunas regiones del planeta, el agua en las napas subterráneas contiene concentraciones muy elevadas, representando un verdadero peligro. Por tal motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que los alimentos y el agua deben estar libres de sustancias

cancerígenas. Desafortunadamente para millones de personas que habitan esas regiones les resulta difícil conseguir agua libre de arsénico. Por ese motivo, la OMS debió hacer una excepción con el arsénico y acepto cierto contenido mínimo en el agua que no debía producir efectos nocivos a largo plazo. Esta cantidad segura es hasta una cienmilésima parte de un gramo de arsénico por litro de agua. A pesar de estas medidas, aún hoy millones de seres humanos padecen el arsenismo crónico. En Bangladesh, se estima la presencia de arsénico en alrededor del 25% de la población total del país, con una expectativa de desarrollar un cáncer en un 10 a 20% de los afectados.

El médico Paul Ehrlich (1854-1915), graduado en Breslau, trabajó junto a Robert Koch, de quien aprendió que las enfermedades infecciosas eran producidas por microbios. Ehrlich se propuso encontrar una “bala mágica”; le daba ese nombre a una sustancia hipotética muy tóxica para los microbios y muy poco tóxica para las personas.

El principio que le movió a la búsqueda de una terapia química eficaz fue el mismo que aplicaba en su investigación inmunitaria: las sustancias actúan sobre el organismo por una fijación química estable, por lo que, si hay un elemento químico capaz de fijarse sobre el germen patógeno, sin dañar a la célula huésped tendría la “bala”. Por tal motivo fue uno de los precursores de la quimioterapia. En 1886 puso en práctica una estrategia que se usó muchas veces en la historia de la química: partió de una molécula ya conocida y le fue cambiando su estructura química, con la esperanza de encontrar una variante que tuviera las propiedades positivas de la molécula original, pero que no tuviera las propiedades negativas. La molécula que eligió Ehrlich como punto de partida se llamaba Atoxil, contenía arsénico y se usaba para matar los microbios que producen la fiebre del sueño, enfermedad transmitida por la picadura de las moscas tsé-tsé. La arsfenamina tenía una propiedad buena y otra mala. La buena era su alta efectividad para matar a los microbios; la mala, su alta toxicidad en los humanos: dañaba el nervio óptico, produciendo ceguera.

Los colaboradores de Ehrlich modificaron una y otra vez la estructura química del Atoxil y cada molécula fue probada en conejos infectados por la espi-

roqueta de Shaudim. A lo largo de 3 años, el equipo sintetizó y probó 605 moléculas. La E606 fue la primera que curó a los conejos en forma rápida y efectiva. Luego, fue probada en personas enfermas de sífilis. El resultado fue un gran éxito. Se vio empañado porque algunos pacientes desarrollaron sordera. Analizando la relación riesgo-beneficio, la droga fue aprobada para su uso con el nombre de Salvarsan.

Posteriormente, Ehrlich trabajó con un compuesto de menos toxicidad, la neoarsfenamina y, por primera vez, en la historia, un paciente sífilítico tenía la posibilidad cierta de curar y sobrevivir a la enfermedad. Se continuó utilizando el Neosalvarsan hasta comienzos de 1943, cuando la “penicilina” descubierta por el inglés Alexander Fleming empieza su producción masiva en la llamada era antibiótica. Por sus estudios sobre la inmunidad hereditaria y adquirida, el rol de los antígenos y por la búsqueda de una terapia química, Paul Ehrlich y el ruso Elie Metchnikov -por describir el proceso de la fagocitosis como mecanismo de defensa- compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1908.

El cornezuelo del centeno es el producto de un hongo, que crece sobre el centeno y otros cereales. Durante parte de su ciclo de vida, cuando las condiciones ambientales le resultan adversas, el hongo se transforma en una estructura de supervivencia, se esporula adquiriendo una forma que recuerda al “espolón del gallo” -apófisis ósea que presentan algunas aves gallináceas en el torso-. Esta estructura dura y de color oscuro, castaño o violáceo, crece entre los granos de las espigas. A mediados del siglo XIX, el botánico francés Luis Tulane UIS estudió los espolones del centeno y determinó que eran la forma esporulada del hongo *Claviceps purpurea*, adoptada para pasar el invierno; en el verano al aumentar la temperatura, los espolones germinan y se reproducen. En francés, el nombre del hongo es “ergot”, término que significa “espolón del gallo”. La intoxicación con cornezuelo se llama “ergotismo” y se produce al comer pan hecho con harina contaminada con el hongo. Las sustancias tóxicas son muy estables y soportan la temperatura del horneado. Recién en 1905 fue M. H. Dale, quien descubrió la acción de los alcaloides del cornezuelo del centeno, al que ini-

cialmente denomina “ergotamina”. Posteriormente, se establece que los alcaloides naturales pertenecen a dos grupos: a) los polipeptídicos a los que pertenecen la ergotamina y la ergotoxina, b) los no polipeptídicos como la ergobasina. Todos son derivados del ácido lisérgico, unido a una amina (los no polipeptídicos) o a distintos aminoácidos (los polipeptídicos). Sus acciones farmacológicas son: 1) estimulante del músculo liso (Ocitocica), propiedad común a todos los alcaloides, y 2) simpaticolítica o bloqueante alfa adrenérgico, sólo atribuible a los polipeptídicos.

Existen dos formas de ergotismo: convulsivo y gangrenoso. El convulsivo afecta al sistema nervioso central produciendo vómitos, diarreas, hipertermia, temblores, contorsiones, torcimiento del cuello, convulsiones epilépticas, inconciencia, parálisis respiratoria con falla multiorgánica y muerte. El ergotismo gangrenoso produce una contracción persistente a nivel de los vasos de las extremidades, afectando la irrigación sanguínea con muerte de los tejidos por falta de oxígeno. Cuando esto ocurre, se siente una sensación de ardor, como si la carne se estuviera quemando. Al avanzar la gangrena, los dedos de las manos y de los pies se secan y se caen.

Otras manifestaciones del ergotismo son los abortos, la disminución de la fertilidad, con disturbios mentales, confusión y alucinaciones temporarias o permanentes.

En el año 857 a.C., hubo una epidemia de ergotismo gangrenoso en el valle del Rin. Se ignoró cual fue el origen de la enfermedad, pero sus síntomas fueron bien documentados. La llamaban “fuego sagrado” por la fuerte sensación de quemazón que producía en la piel y porque se la consideraba un castigo divino.

Entre 900 y 1300, el ergotismo fue común en Francia, donde el centeno constituía “el grano de los pobres” para elaborar el “pan negro”, al contrario del “pan blanco” que comían los ricos, hecho con harina de trigo. Algunos de los síntomas descriptos en los registros de la época podían deberse a otras enfermedades, pero se estima que ocurría al menos una epidemia de ergotismo cada 10 años. Solo en el año 944, esta intoxicación puede haber matado unas 40.000 personas.

En 993, el monje Raul Graver describió la enfermedad como un fuego oculto que atacaba las extremidades hasta separarlas del tronco. Es exactamente lo que les sucede a quienes sufren de ergotismo gangrenoso.

En 1039, a raíz de una gran epidemia, se construyó cerca de Viena, un hospital exclusivamente destinado a la atención de los enfermos de ergotismo. La institución fue dedicada a San Antonio y a partir de ese momento la enfermedad fue llamada “fuego de San Antonio”.

En el siglo XVII, un médico francés de apellido Thuiller dedujo que el ergotismo no era una infección, porque la mayoría de los enfermos vivían en zonas rurales, mientras que las infecciones eran propias de las ciudades, donde vivía gran cantidad de gente hacinada y en condiciones poco higiénicas. Thuiller observó que había familias en las que una sola persona contraía la enfermedad; entonces, dedujo que no era contagiosa. Además, que los ricos no la padecían y que en los grupos que bebían agua de un mismo origen algunos enfermaban y otros no, así que no se propagaba a través de ella. Thuiller fue descartando un factor tras otro hasta que concentro su atención en la comida. Se preguntó qué alimento tenían en común los habitantes pobres de las zonas rurales. La respuesta fue el pan de centeno. Sospechó, así, que existía alguna relación entre las epidemias y las estructuras oscuras que crecían entre los granos del cereal...y hasta allí llegó. En conclusión, le explicó a la gente que no debía comer los espolones, pero nadie le prestó atención, ya que estaban acostumbrados a verlos crecer entre los granos y creían que formaban parte de las plantas.

En la segunda mitad del siglo XV dos inquisidores, Heinrich Kramer y Jacob Sprenger, monjes de la orden de los dominicos describían en su libro *Malleus maleficarum* a las brujas más peligrosas: “Esta clase de brujas esta compuesta por aquellos que, contra todos los instintos de la naturaleza humana, tienen la costumbre de comer y devorar a los niños, ofrecen a los demonios o matan a los niños que no devoran, pueden provocar un gran temblor en las manos y horror en las mentes de quienes quieren arrestarlas, pueden eliminar el deseo de engendrar e

inclusive el deseo de copulación, provocar abortos o matar a los niños en el útero por un simple contacto exterior, y es común en todas ellas practicar la copulación carnal con el demonio”.

La obra cuyo título suele ser traducido como “El martirio de las brujas” detalla cómo el demonio desparrama el mal sobre la Tierra, explica por qué las mujeres con su “debilidad natural y su intelecto inferior” son más propensas que los hombres a dejarse tentar por el demonio y recomienda cómo detener, interrogar, torturar, condenar y destruir a las brujas.

Ni la iglesia ni la Inquisición aceptaron este libro. Lo consideraron falta de ética y opuesto a la doctrina cristiana. Esto no desalentó a los autores: publicaron la obra junto a una carta probatoria, firmada por profesores de la Universidad de Colonia y un documento donde Inocencio VII, el papa en funciones, condenaba a la brujería.

La carta probatoria era falsa y el documento papal era anterior a la escritura del *Malleus*, pero la mayoría de los lectores no lo sabía. Creyendo que el libro contaba con la aprobación del Vaticano, muchos jueces civiles lo usaron como manual de procedimientos para perseguir y enjuiciar a supuestas y supuestos brujos.

Entre los siglos XV y XIX, al menos 50.000 personas fueron ejecutadas en Europa, acusadas de ejercer la brujería y/o mantener relaciones con el diablo.

La caza de brujas cruzó el Atlántico junto con los conquistadores y los colonos. Uno de los más famosos casos ocurridos en territorio americano fue el de las brujas de Salem, tema recurrente en la literatura y llevado en varias ocasiones a la pantalla. Entre el 10 de junio y el 22 de septiembre de 1692, veinte vecinos del pueblo de Salem, en Massachussets, fueron acusados de brujería, encontrados culpables y ejecutados. Estas condenas se realizaron en el marco de la ley, luego de juicios en los que varios testigos declararon en contra de los sospechosos. Los jueces y las autoridades de Salem estaban convencidos de que el demonio había metido la cola en el pueblo. Todo comenzó cuando dos niñas de 9 y 11 años de edad comenzaron a comportarse en forma muy extraña. Gritaban frases incomprensibles, se escondían deba-

jo de los muebles de su casa, se retorcían de fiebre y dolor, adoptaban posturas extrañas, decían sentir picaduras y pinchazos. Un médico que las examinó dijo que no tenían problemas físicos y atribuyó sus síntomas a una enfermedad de origen sobrenatural. Otros adolescentes del lugar presentaron ataques similares y revelaron que sus males provenían de algunos vecinos que practicaban brujería, que los visitaban con apariencia de espectros; esto motivó el arresto y juicio de los sospechosos.

En esa época, las colonias americanas no tenían gobierno propio, así que todo se hizo en el marco de la legislación inglesa. Una ley promulgada en 1541 declaraba que la práctica de la brujería era un delito capital. Un mes después de las ejecuciones el Gobernador de la Colonia prohibió los arrestos por brujería, ordenó la liberación de quienes seguían presos por dicho cargo y dispuso que en adelante no fueran aceptados los relatos de apariciones espectrales y alucinaciones como evidencia en un juicio. En 1711, las autoridades coloniales restauraron el buen nombre de los ejecutados y otorgaron una compensación a sus herederos por el lamentable error. En 1957, el gobierno de Massachussets se disculpó formalmente por las ejecuciones.

En un artículo publicado en la revista *Science* de 1976 por la psicóloga estadounidense Linda Caposael se propuso la hipótesis de que, en 1692 hubo en Salem una epidemia de ergotismo convulsivo. Las evidencias utilizadas por Caposael para sostener su hipótesis son indirectas pero muy numerosas. Como, por ejemplo, que el cultivo del centeno estaba bien establecido en la región; que la cosecha se realizaba en agosto, pero el grano no se consumía enseguida, sino que era almacenado para el invierno (época del año en que comenzó el extraño comportamiento de las niñas). La primavera de 1691 fue muy lluviosa, una condición que favorece el crecimiento del cornezuelo. Al año siguiente hubo una fuerte sequía, condición desfavorable para el hongo y que coincide con la súbita desaparición de los síntomas en el otoño de 1692.

Los registros de los juicios describen que, en el transcurso de los interrogatorios, los niños vomitaban y deliraban, tenían alucinaciones, sentían hor-

migueos y picazón bajo la piel (todos síntomas del ergotismo convulsivo). Caposael reconoce que toda la evidencia es circunstancial, pero la hipótesis del ergotismo es posiblemente la mejor explicación que hoy pueda darnos la ciencia.

Las últimas grandes epidemias de ergotismo ocurrieron en Rusia (1926-27) con 15.000 muertes, y en Francia (1951) con 200 intoxicados y sólo 4 muertos. Desde entonces, no ha vuelto a aparecer en los países desarrollados, porque las prácticas agrícolas actuales mantienen a las plantas libres del cornezuelo. Únicamente en los países más pobres se suelen reiterar estos problemas; a comienzos de este siglo en Etiopía, hubo una epidemia de ergotismo.

El médico inglés John Hunter, en 1757, y el suizo Albrecht von Haller, en 1768, estudiaron formas de enfermedades esclerosantes sistémicas de origen desconocido la fibromatosis agresiva. Fue el urólogo cubano Joaquín Albarrán quien, en 1905, realizó la primera descripción conocida de la fibrosis retroperitoneal en un paciente al que debió operar y liberar ambos uréteres, pero no fue reconocida como una entidad clínica. Recién cuando el estadounidense John K. Ormond, en 1948, publicó el caso de dos pacientes con anuria obstructiva, dolor lumbar, malestar general y anemia asociadas a una inflamación perivascular retroperitoneal; esta fue reconocida como tal. Dado que en la mayor parte de los casos no es posible identificar un factor etiológico, se la denomina "idiopática".

Histopatológicamente, se describen tres estadios: 1) inflamatorio, con infiltrado neutrófilo, eosinófilo y plasmocitario, 2) granulomatoso, con granuloma

lipofibroso, y 3) fibroso, con esclerosis extensa y collagenosis.

En 1975, Ormond puntualiza sobre el tema de clasificar las causas etiológicas de la fibrosis retroperitoneal en traumáticas, inflamatorias, neoplásicas, por drogas o tóxicos, enfermedad de Weber, por radiación e idiopática.

En el caso de la metisergida y de la amida del ácido lisérgico (LSD), estas poseen estructuras similares y son derivados de los alcaloides ergotamina y ergotoxina. Actuarían como antagonistas de la serotonina a través de una inhibición competitiva de los receptores, elevando la serotonina endógena, asociada a la fibrosis del carcinoide. La hipótesis más aceptada para los alcaloides ergotamínicos postula que actuarían como haptenos, desencadenando una acción autoinmunitaria o por hipersensibilidad.

Empleando ahora un método deductivo y visto que el "ergotismo" fue padecido desde la antigüedad por cientos de miles de seres humanos por la ingestión de pan con harinas de centeno contaminadas con dichos alcaloides presentes en el cornezuelo de ese cereal, es de suponer que la incidencia de la fibrosis retroperitoneal debió ser muy alta en esa población. A pesar de eso, recién a mediados del siglo XX logro ser reconocida como una enfermedad.

De esta forma, hemos podido demostrar que el arsénico y la ergotamina, un veneno y una sustancia tóxica, respectivamente, se encuentran ligados con nuestra especialidad, la Urología, por accionar sobre distintos tejidos de cuerpo humano.