

Las Crónicas de un Fármaco: Glonoinum, el Óxido Nítrico y el Nobel

* M. en C. Hugo Arturo Aldana-Quintero

PALABRAS CLAVE:

Óxido nítrico,
Nitroglicerina, Glonoinum,
Altas diluciones.

Resumen

El óxido nítrico (NO), primariamente identificado como un factor relajante derivado del endotelio, es un radical libre que actúa en la señalización de diferentes procesos biológicos. La subsecuente caracterización de los mecanismos de activación celulares posibilitaron la comprensión de las interacciones fisiológicas, así como la comprensión de mecanismos patológicos, en que se involucra el NO.

Desde su descubrimiento se le ha catalogado como la molécula del año, lo que hizo que un gran número de científicos lidiaran con esta evasiva partícula. El médico homeópata Constantino Hering, gracias a los ensayos clínicos reportados en la época, ayudó a posicionar a la nitroglicerina (NG) o Glonoinum, como él la renombró, en el ojo de la terapéutica médica convencional. Así, con el paso del tiempo y gracias a los avances tecnológicos y el conocimiento científico, fueron adjudicados tres premios Nobel por el descubrimiento de esta molécula y el mecanismo de acción de los nitratos, incluida la NG.

En realidad se puede decir que, en mayor o menor grado, el NO sigue siendo la molécula del año o la década. Este artículo es una revisión actualizada sobre la NG, el Glonoinum y el NO, comenzando por sus antecedentes históricos y siguiendo con su estructura molecular, metabolismo y posible mecanismo de acción desde el punto de vista de las altas diluciones que conforman y fundamentan la farmacología homeopática.

Abstract

Nitric oxide (NO), was identified as an endothelium-derived relaxing factor, is a free radical that acts in the signaling of different biological processes. The subsequent

* Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav).

Recibido: diciembre, 2012. Aceptado: enero, 2013

characterization of the mechanisms of cellular activation of both enzymes enabled the understanding of physiological interactions as understanding of disease mechanisms in which NO is involved, since its discovery has been labeled the molecule of the year as among the large number of scientists who dealt with this elusive molecule is the homeopath Constantine Hering, thanks to clinical trials reported at the time this drug is positioned to the Nitroglycerin (NG) or Glonoine as he renamed in the eye of conventional medical therapy.

Thus, over time, technological advances and scientific knowledge were awarded three Nobel laureates for the discovery of this molecule. In fact it can be said that a greater or lesser degree, NO molecule remains the decade. This article is an update on the NO, beginning with its historical background and according to its molecular structure, metabolism, and possible mechanism of action from the point of view of the high dilutions which form a fundamental part of homeopathic pharmacology.

KEYWORDS:

Nitric oxide, Nitroglycerin, Glonoine, High dilutions.

Introducción

La nitroglicerina (NG) fue descubierta en 1847 por el químico italiano Ascanio Sobrero; el trabajo siguió con el francés Théophile-Jules Pelouze.

Sobrero observó por primera vez que la exposición a esta sustancia desencadenaba un fuerte dolor de cabeza, síntoma que llamó la atención del doctor Constantino Hering, que en 1849 inició la experimentación de la NG y observó que a dosis diminutas por vía sublingual generaba un fuerte dolor de cabeza, tan preciso y reproducible, que Hering renombró a la NG con el acrónimo Glonoinum, y lo patentó como un remedio homeopático.

Durante el siglo XIX, los científicos del Reino Unido mostraron interés en el nitrito de amilo recientemente descubierto, reconocido como un potente vasodilatador. Lauder Brunton, el padre de la farmacología moderna, utilizó este compuesto para aliviar la angina de pecho en 1867; no obstante, se reportó resistencia farmacológica a dosis repetidas. William Murrell repitió el uso de NG para la angina de pecho en 1876, y obtuvo resultados satisfactorios.

En el siglo XX, la comunidad científica trató de dilucidar el posible mecanismo de acción de la NG; sin embargo, no se obtuvieron grandes avances.

En 1977, Ferid Murad descubrió la liberación de óxido nítrico (NO) así como su acción sobre el músculo liso vascular. Robert Furchgott y Zawadzki John reconocieron la importancia del endotelio para la respuesta vasodilatadora inducida por acetilcolina en 1980; por su parte, en 1987 los doctores e investigadores Louis Ignarro y Salvador Moncada identificaron que el llamado "factor de relajación derivado del endotelio" (FEDER) no era otra cosa sino el NO, hecho que les valió el premio Nobel de Medicina en 1998^{1,2}.

Así, en la actualidad el trinitrato de glicerol sigue siendo el tratamiento de primera elección para aliviar la angina de pecho. Por lo tanto, el fármaco homeopático Glonoinum (NG), que tuvo por primera vez un uso terapéutico en la doctrina homeopática y posteriormente un impacto en la farmacología cardiovascular (todavía vigente) en pacientes con enfermedad isquémica, es también, indirectamente responsable del establecimiento de un premio importante que reconoce los beneficios de la investigación científica para la humanidad.

Desarrollo

La NG, sintetizada inicialmente por Ascanio Sobrero, fue utilizada por Alfred Nobel para la fabricación de dinamita. El célebre personaje experimentó el efecto antianginoso de la NG a finales de 1860.

Al respecto, se pueden rescatar dos observaciones interesantes: primero, que los trabajadores de la fábrica, a partir del lunes por la mañana, se quejaban frecuentemente de dolores de cabeza que desaparecían durante los fines de semana. En segundo lugar, que había obreros en dichas instalaciones que sufrían angina de pecho o insuficiencia cardíaca, y que experimentaban alivio del dolor en el pecho durante el trabajo semanal, molestia que reaparecía los fines de semana.

Ambos efectos se atribuyeron a la acción de la NG, descubrimiento que pronto se hizo evidente para los médicos y fisiólogos de las comunidades locales. Uno de los especialistas que estuvo al tanto de esta información fue el médico homeópata Constantino Hering, nacido en Alemania en 1800.

Hering estudió en las universidades de Leipzig y Würzburg, y se recibió como médico en 1826. Irónicamente, se convirtió en homeópata cuando leyó los escritos de Samuel Hahnemann, mientras preparaba una refutación a la Homeopatía.

Después de emigrar a Estados Unidos, Hering se estableció en Filadelfia y se convirtió en el factor más poderoso para el crecimiento de la Homeopatía en ese país norteamericano.

Hering, junto con el químico Morris Davis, sintetizó la NG y, de acuerdo con la doctrina homeopática establecida por Sammuel Hahnemann (*simillia similibus curentur*), decidió colaborar con varios médicos homeópatas en una serie de auto-experimentos para probar los efectos de dicha sustancia, así como su posible valor terapéutico.

El Glonoinum de Hering era diluido sobre una base alcohólica a la escala decimal 1/10, es decir, 10D sobre glóbulos de sacarosa impregnados. Esta nueva sustancia generaba un tipo de dolor de cabeza, pulsante como un latido.

En el examen físico que se realizaba el pulso se veía alterado, de tal forma que se observó que la administración de Glonoinum, incluso en cantidades

muy pequeñas, ejercía influencia sobre la actividad cardíaca.

Al principio, el interés por esta sustancia fue mínimo, debido en gran parte al escepticismo en torno al dogma homeopático. Sin embargo, tras la publicación de los experimentos en una revista de medio impacto, el interés por Glonoinum se incrementó y produjo gran sensación entre los miembros de la profesión médica convencional.

Hering y William Jackson, un estudiante de medicina en el *Jefferson Medical College*, experimentaron los efectos de la NG en sí mismos y con modelos animales. Jackson informó que la NG le había causado efectos cardíacos con un peculiar sentido de opresión torácica y taquicardia, además de que observó el desarrollo de un severo y pulsante dolor de cabeza, apenas segundos después de la ingestión de una pequeña cantidad de la sustancia.

En 1851, Hering publicó los resultados de cuatro años de experimentación que fueron supervisados por 100 homeópatas. Dicho artículo se publicó en una revista alemana especializada en Homeopatía y fue traducido al inglés en 1874.

Aunque los efectos secundarios más impresionantes relacionados con Glonoinum se enfocaban al dolor de cabeza, numerosos experimentadores registraron síntomas cardíacos como la “opresión en el pecho”, más caracterizado como “contracción de todo el pecho, como si cadenas estuvieran colocadas a su alrededor apretando más y más, como si el pecho se atornillara entre sí”. También se reportó irradiación hacia el brazo izquierdo.

Todos estos reportes y referencias de los voluntarios hicieron posible que los ojos de la comunidad médica de la época se posaran en la NG, y su posible uso como anti-anginoso. En 1858, el médico Alfred Campo publicó un estudio sobre los efectos de la nitroglicerina y se interesó por esta sustancia después de colocar una pequeña cantidad de ella en la lengua, a sugerencia de un homeópata.

Campo describió los efectos secundarios que experimentó, entre ellos un sentimiento de plenitud en el cuello, náuseas y dolor de cabeza. Luego, el investigador, inspirado por los efectos experimentados por Glonoinum, inició una serie de estudios sobre animales y consigo mismo; sin embargo, sus estudios en animales no fueron concluyentes. Su primera paciente, una mujer de 68 años de edad que sufría “un intenso dolor en el epigastrio que se exten-

día hasta la parte superior del pecho y luego hacia el lado interno del brazo izquierdo, de inicio súbito y con una duración de 30 minutos”, fue tratada con Glonoinum vía sublingual, con lo cual se obtuvo un gran alivio. Campo no tenía conocimiento del mecanismo de acción de este medicamento, pero especulaba sobre un probable efecto anti espasmódico^{3, 4}.

A partir de ese momento y gracias a las contribuciones de Hering y colegas, surgió un gran interés por dilucidar el mecanismo de acción de los nitratos, incluida la NG, sobre el sistema cardiovascular.

Con el paso del tiempo y el desarrollo de nuevas técnicas de investigación, así como el advenimiento de la biología molecular y las estrategias farmacológicas clásicas, se ha constatado que la NG se relaciona con cierta actividad vascular y que posiblemente sea en los vasos sanguíneos donde ejerza su mayor efecto.

Dichos acercamientos tomaron mayor relevancia cuando la evidencia primaria mostró que el endotelio era un componente indispensable en la regulación del tono vascular, lo cual surgió gracias a los análisis experimentales donde se expuso que ante la ausencia de esta monocapa de epitelio pavimentoso, la vasodilatación inducida por la acetilcolina no ocurría.

En aquel momento, Furchgott y Zawadzki documentaron que, cuando se estimulaba, el endotelio era capaz de liberar una sustancia vasoactiva que fue denominada factor relajante derivado del endotelio (EDRF, del inglés *endothelium-derived relaxing factor*).

Pasados algunos años, el EDRF fue identificado por Ignarro y colaboradores como el NO, un compuesto caracterizado en 1977 por Ferid Murad, el cual es liberado por los nitratos y causante de la relajación en las células musculares lisas. Fue en ese contexto que Robert F. Furchgott, Ferid Murad y Louis J. Ignarro recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en 1998.

Una serie de estudios fueron responsables de la caracterización del endotelio, donde se hizo evidente la liberación de otros EDRF como la prostaciclina (PGI₂) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, del inglés *endothelium-derived hyperpolarizing factor*), además de factores constrictores derivados del endotelio (EDCF, del inglés *endothelium-derived contracting factors*), como la endotelina (ET-1), productos de la vía de la ciclooxigenasa, como el tromboxano A₂ (TXA₂), y especies

reactivas de oxígeno como el anión superóxido (O₂⁻).

Esos descubrimientos asociados a la caracterización del endotelio como un sensor biológico capaz de detectar cualquier estímulo mecánico, físico o químico, y responder a él, lo elevó al puesto de un tejido multifuncional que desempeña un importante papel en la homeostasia de todos los sistemas fisiológicos^{5, 6}.

El NO es una molécula gaseosa que se ve involucrada en la señalización de diferentes procesos biológicos. Descrito como un gas lábil y capaz de circular a través de las membranas celulares, se catapultó como una molécula que colabora en diversas actividades biológicas.

El reconocimiento del endotelio vascular como un órgano activo que favorece algunos efectos benéficos, como una acción antioxidante, antiinflamatoria, anticoagulante, profibrinolítica, y con una actividad inhibitoria de la adhesión y migración de leucocitos, de la proliferación y migración de las células musculares lisas y de la agregación y adhesión plaquetaria, vino a ampliar aún más las múltiples acciones del NO. Así, la armonía entre las sustancias liberadas por el endotelio tiene gran relevancia.

Caracterizado como un desorden sistémico que antecede a la arteriosclerosis y sus complicaciones, la disfunción endotelial en arterias coronarias arterioescleróticas fue inicialmente demostrada por Ludmer y, después, relacionada con la alteración en la biodisponibilidad del NO.

En la literatura actual hay concordancia en que la reducida actividad biológica del NO, causada tanto por la reducción en la síntesis como por el aumento en su degradación por estrés oxidativo, ha sido identificada como el mecanismo de mayor relevancia en el proceso multifactorial en la disfunción endotelial y en la participación de las principales disfunciones cardiovasculares.

Así, la reducción en la biodisponibilidad del NO y la consecuente disfunción endotelial determinan, en el ambiente vascular, el desencadenamiento de eventos como alteraciones en el tono, disfunciones trombóticas, proliferación y migración de células musculares lisas (CML) y adhesión de leucocitos.

En la disfunción endotelial ocurre también el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), y éstas pueden reducir la disponibilidad de NO endotelial por diferentes vías: inactivación

directa del NO por superóxido, con formación de peroxinitrito (ONOO⁻); reducción en la expresión y en la actividad de las sintasas del NO.

El entendimiento de la complejidad de la función endotelial y la dificultad de estudiar cada uno de sus componentes aisladamente están siendo superados. En ese contexto, modelos animales capaces de reproducir una disfunción endotelial fueron desarrollados, posibilitando, por ejemplo, el funcionamiento del sistema en condiciones de baja o aumentada biodisponibilidad de NO.

Además de eso, estudios *in vivo* en humanos, a través de la infusión intra-arterial de compuestos con potencial de modular la función endotelio-dependiente o endotelioindependiente, han hecho posible la investigación de los mecanismos moduladores de la función vascular en las diferentes condiciones fisiológicas y enfermedades de mayor prevalencia^{7, 8, 9}.

En realidad se puede decir que, en mayor o menor grado, el NO sigue siendo la molécula protagonista de la primera década del siglo XXI y muchos agentes deben su bondad terapéutica a que favorecen la acción del NO. En este sentido, los nitratos como Glonoinum aumentan su biodisponibilidad y a partir de este hecho deben, en gran medida, su mecanismo de acción.

Tomando como marco de referencia lo expuesto anteriormente, y si consideramos que Constantino Hering utilizó la escala de dilución decimal para experimentar Glonoinum, es decir, la concentración 10⁻¹⁰, los efectos desencadenados y reportados por pacientes y colaboradores hacen suponer que este nivel de dilución 10D aún contiene soluto en el solvente, de tal manera que los efectos de esta dilución se debieron muy posiblemente a los efectos del NO sobre el endotelio vascular ya mencionados.

Es importante recordar que la utilización de este tipo de diluciones, conocidas como altas diluciones, forman parte de las bases farmacológicas de la Homeopatía, las cuales, conforme avanza el conocimiento y la tecnología, han mostrado su eficacia en diversos estudios clínicos y básicos validando con ello su utilización, de tal manera que la escala de dilución que utilizó Hering evocó efectos farmacológicos clásicos que se encuentran en el umbral de la curva dosis respuesta, donde la transición de materia a energía está al límite.

Conclusión

Hering y sus colaboradores demostraron que la utilización de la NG en cantidades mínimas podía ser ingerida de manera segura por seres humanos, y ser utilizada con fines terapéuticos. En definitiva, este suceso fue un paso crítico para la introducción de este agente a la farmacología clínica. No debe pasarse por alto que el químico sueco Alfred Nobel, impresionado por los avances y efectos fisiológicos de la NG, organizó la primera fábrica de este compuesto fundamental para la elaboración de la dinamita y, a partir de este hecho, dejó establecido que su fortuna se utilizaría para otorgar premios a la comunidad científica e incentivar el desarrollo de tecnología a favor de la humanidad.

Por lo tanto, el fármaco homeopático Glonoinum (NG), que tuvo por primera vez un uso terapéutico en la doctrina homeopática y posteriormente un impacto en la farmacología cardiovascular (aún vigente) en pacientes con enfermedad isquémica, es también, indirectamente, responsable del establecimiento y adjudicación de un premio importante que reconoce los beneficios de la investigación científica para la humanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(4): 313-319. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03240.x
2. Gonçalves DR, Negrão CN. Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(1): 68-75.
3. Marsh N, Marsh A. *Op cit*.
4. Fye WB. Nitroglycerin: a homeopathic remedy. *Circulation*. 1986; 73(1): 21-29.
5. Gonçalves DR, Negrão CN. *Op cit*.
6. Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(4): 304-310.
7. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation*. 2003; 108(17): 2060-2061.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789): 373-376.
9. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(24): 9265-9269.