



A. E. Garrod.

Welcome Images

Imagen procedente de la Wellcome Library

Obras de Garrod

An introduction to the use of the laryngoscope. London, Longmans, Green, 1886.

A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis, London, Charles Griffin, 1890 (Edinburgh: Ballantyne, Hanson).

Con Gowland Hopkins, On urobilin. Part II. The per-centage composition of urobilin, *Journal of physiology.* Vol. XXII. (No. 6, April 25) 1898

The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet*, 1902; 2: 1616-1620.

Inborn errors of metabolism, London, Frowde, Hodder & Stoughton, 1909.

Archibald Edward Garrod (1857-1936)

José L. Fresquet Febrer

Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universitat de València-CSIC).

Versión en pdf de <http://www.historiadelamedicina.org/garrod.html> (Agosto, 2007).

En la confluencia de la clínica, la genética y la bioquímica encontramos a Archibald Garrod, quien proporcionó explicación a una serie de enfermedades que entonces los médicos consideraron como “curiosidades”. Las ideas de Garrod implicaron una relación directa entre los genes, las unidades hereditarias y los enzimas o unidades de catálisis bioquímica. En 1923 señaló que “Nosotros hemos concebido la patología en términos de “célula”, pero ahora empezamos a pensar en términos de molécula”.

Nació en Londres el 25 de noviembre de 1857. Su padre fue Alfred Baring Garrod, médico del *King's College Hospital*, conocido por haber descubierto exceso de ácido úrico en la sangre de enfermos afectados de gota. Su madre fue Elisabeth Ann Colchester. Estudió en la *Marlborough School*, donde ya mostró su interés en las ciencias. Estuvo después en la *Christ Church*, de la Universidad de Oxford, donde se graduó en 1880 en ciencias naturales. Se formó como médico en el *St Bartolomew's Hospital*, donde obtuvo el título en 1884.

Garrod completó su formación en Viena, en el *Allgemeines Krankenhaus*, donde conoció y aprendió a utilizar el recién inventado laringoscopio, instrumento sobre el que escribió una especie de introducción sobre su uso que se publicó en 1886: *An Introduction to the Use of the Laryngoscope*. Obtuvo los grados

Editado con Frederick E. Batten y Hugh Thursfield, *Diseases of children: a short introduction to their study*, London, Edward Arnold, 1913.

Inborn Errors of Metabolism. 2ª ed. London, Henry Frowde and Hodder & Stoughton, 1923.

Editado con Hugh Thursfield y Donald Paterson, *Diseases of children*, 2ª ed., London, Edward Arnold, 1929.

The inborn factors in disease: an essay, Oxford, Clarendon, 1931.

BM, MA en Oxford, y el *MRCP* en Londres en 1885. Garrod pudo combinar después la práctica clínica con la investigación. Era un excelente observador y escribía las historias clínicas con todo detalle. Cultivó, como su padre, el estudio de las enfermedades de las articulaciones. En varios trabajos estableció las diferencias existentes entre el reumatismo y la artritis reumatoide; sobre el tema publicó en 1890 *A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. Su padre había diferenciado la artritis reumatoide de la gota. Durante veinte años formó parte de las plantillas de varios hospitales de Londres. Estuvo en el Hospital de niños enfermos de la calle *Great Ormond*, en el *St Bartholomew's Hospital*, en el *Marylebone General Dispensary* y también fue médico ayudante en el *West London Hospital*.

Siguió en el *St Bartholomew's Hospital* donde fue médico asistente en 1903. Fue elegido *Fellow* del *Royal College of Physicians* en 1891. Entre 1904 y 1910 estuvo en el Departamento de pediatría del *St Bartholomew's* con Herber Morley Fletcher. Llegó a ser médico pleno en 1912. También colaboró con el *Great Ormond Street Hospital* y con el *Alexandra Hospital for Children*.

En esta época hizo amistades como la de Frederick Gowland Hopkins, quizás uno de los fundadores más importantes de la bioquímica, que le hizo interesarse en la química de los pigmentos. El examen de la orina ha sido una constante en la historia de la medicina. Los médicos, con o sin fundamento científico, la han examinado con los cinco sentidos a lo largo de los siglos. La situación dio un importante vuelco a finales del siglo XIX: la química había experimentado avances importantes y los médicos disponían de nuevas técnicas e instrumentos de análisis. En la última década del siglo XIX Garrod estudió la coloración de la orina, tema sobre el que publicó "A Specimen of Urine Rendered Green by Indigo". En 1896 utilizó la espectroscopia para el análisis químico de su composición tanto en personas sanas como enfermas.

La alcaptonuria, descrita en 1822, es una alteración que se manifiesta a través de la orina. Entre los síntomas podemos mencionar que la orina en el pañal se oscurece después de varias horas (incluso puede volverse casi negra) en contacto con el aire. En el adulto aparece oscurecimiento de la oreja, artritis progresiva y puntos oscuros sobre la esclerótica, entre otros signos.

Garrod estudió un caso que tuvo en el hospital. En 1898 describió una técnica simple para extraer ácido homogentísico de la orina. Revisó otros casos observados por él o por sus colegas y presentó los resultados en un breve artículo que publicó en *The Lancet* en 1899. Los padres del niño parecían sanos. La enfermedad no podía demostrarse que era por contagio, pero parecía ser congénita. El niño la padecía poco después del nacimiento y más de un niño de la familia podía sufrirla. Garrod siguió investigando el tema y supo que los padres era también primos (sus madres eran hermanas). Descubrió que otra familia con niños enfermos cumplían el mismo patrón. En un trabajo Garrod afirmó que esta consanguinidad tenía un claro significado y que no podía deberse a la casualidad. Descartó que la presencia de ácido homogentísico se debía a una bacteria intestinal, hipótesis que se aceptaba en esa época. Todos estos hallazgos los presentó ante la *Medical and Chirurgical Society* en 1899; entre el público se encontraba Gowland Hopkins, quien le apoyó con sus comentarios. Ese mismo año Garrod comenzó a hablar de “individualidad química”, haciendo hincapié en la naturaleza congénita y metabólica.

El redescubrimiento de las leyes de Mendel arrojó luz sobre el asunto y, especialmente, la publicación del libro de William Bateson, *Mendel's Principles of Heredity*. Algo que había permanecido tanto tiempo en olvido se convirtió en un modelo para la nueva ciencia de la genética. Bateson, amigo de Garrod, se dio cuenta de que la alcaptonuria se detectaba con mayor frecuencia en los hijos de individuos emparentados (primos hermanos). Garrod pensó que debía haber un factor recesivo y era consciente del impacto potencial de este hallazgo. Podía explicar determinadas enfermedades. Entre estas, algunas poco graves como el albinismo o la pentosuria, y otras más graves como la cistinuria. También pensó que aunque algunas se manifiestan de forma grave, otras podían existir pero sin mostrar signos. Publicó “The Incident of Alkaptonuria: A Study of Chemical Individuality”, que recoge sus ideas sobre la genética de la alcaptonuria. A partir de aquí Garrod participó con frecuencia en las reuniones de la *Genetical Society* de Gran Bretaña.

Resumiendo podemos decir que entre 1902 y 1904 Garrod habló de la alcaptonuria como un desorden metabólico congénito. A partir de aquí describió otros desórdenes como el albinismo, cistinuria, la porfiria y la pentosuria, llamándoles “errores innatos del metabolismo”. Hoy se conocen defectos de este tipo en gran número, pero su descripción bioquímica puede ser más complicada que la forma en que lo hizo Garrod.

Cuando en 1908 impartió las *Croonian Lectures* en el *Royal College of Physicians*, utilizó el término “errores innatos del metabolismo”. Al año siguiente estas conferencias se publicaron en forma de libro con el mismo título. Describió una serie de enfermedades infantiles que se comportaban como si estuvieran provocadas por un factor mendeliano recesivo. Cada una de estas alteraciones parecía ser debida a una incapacidad innata por parte del individuo de llevar a cabo uno de los procesos químicos normales que en suma constituye el metabolismo. Era sabido que muchos de estos procesos, o bien no tenían lugar, o bien se producían muy lentamente si no estaba presente o activa un enzima especial. Garrod razonó que en cada una de las alteraciones que estaba describiendo faltaba un enzima determinado. Como resultado, ciertas sustancias químicas que hubieran sufrido una transformación, se acumulaban en el organismo y se expulsaban por la orina. Respecto a la alcaptonuria Garrod sugirió que ésta era una etapa normal de la rotura de dos de los aminoácidos hallados en alimentos que contienen proteínas, la fenilalanina y la tirosina. Si se dan dosis altas de estos aminoácidos a un sujeto enfermo de alcaptonuria, las excreta en forma de ácido homogentísico. En los individuos normales este ácido se descompone en anhídrido carbónico y agua y no se excreta como tal. Por tanto, Garrod dedujo que los enfermos con alcaptonuria carecían del enzima responsable de la conversión de homogentísico en anhídrido carbónico y agua.

Aunque hoy reconocemos la importancia de los trabajos de Garrod tanto en el terreno de la clínica como de la genética, al principio no fueron demasiado bien aceptados. Garrod fue conocido por los conceptos de “individualidad química” y “errores congénitos del metabolismo”. La segunda edición de *The Inborn Errors of Metabolism* se publicó en 1923. Contiene éste los capítulos “The Chemistry of the Species and of the Individual”, “The incidence and heredity of inborn errors of metabolism”, “Albinism”, “Alcaptonuria”, “The theory of Alcaptonuria”, “Cystinuria”, “Cistinuria and Diaminuria”, “Haematophyria congenita”, “Congenital Steatorrhoea”, y “Pentosuria”. Garrod continuó refinando sus ideas y, en 1931, publicó *The Inborn Factors in Disease*.

Sin embargo, despertó poco interés entre los médicos e investigadores de su tiempo, como hemos dicho. Quizás la alcaptonuria no era muy frecuente y los genetistas investigaban otros temas en organismos simples y eran algo reacios a explicaciones de tipo bioquímico. Las pruebas directas de la relación entre genes y enzimas no se pusieron de manifiesto hasta principios de los años cuarenta del siglo XX, con los trabajos de

Beadle y Tatum acerca del moho del pan *Neurospora crassa*. Desarrollaron métodos que hacían posible obtener numerosos linajes mutantes de *Neurospora*, en cada uno de los cuales se había bloqueado alguna reacción especial.

En 1912 Garrod fue nombrado profesor pleno en *St Bartholomew's Hospital*. Durante la Primera Guerra Mundial dejó el hospital para servir en el *London General Hospital* de Camberwell. En 1915 fue promovido al rango de coronel del Servicio Médico del Ejército. Fue enviado a Malta para atender a las fuerzas mediterráneas hasta 1919. Sin embargo, esta Guerra fue para Garrod una nefasta experiencia; dos de sus tres hijos murieron en combate y, al final de la contienda, el tercero falleció por la gripe española. Él y su esposa Laura Elisabeth Smith, mujer con la que se casó en 1866, tuvieron el consuelo que les proporcionó el éxito que alcanzó su hija Dorothy. Fue una gran arqueóloga conocida por sus estudios sobre el Pleistoceno y por ser la primera mujer profesora de la Universidad de Cambridge.

Finalizada la Guerra Garrod regresó al *St Bartholomew's*, pero en 1920 fue nombrado Profesor regio de medicina en Oxford, sucediendo al gran clínico William Osler. Permaneció en este puesto durante siete años.

En 1907 formó parte del comité editorial de la revista *Quarterly Journal of Medicine*, en el que permaneció por espacio de veinte años. Publicó además en el *Journal of Pathology*, *Journal of Physiology*, y en *Proceedings of the Royal Society*, entre otras revistas. Fue coeditor, junto con F.E. Batten y Hugh Thursfield, de la primera edición de *Diseases of Children* (1913).

Durante su carrera recibió varias distinciones. Llegó a ser vicepresidente de la *Royal Society* entre 1926 y 1928. En 1931 fue elegido *fellow* honorario del *Royal College of Physicians*. También fue miembro honorario de la *American Association of Physicians* y del *Arztlicher Verein*, de Munich. Recibió, además, grados honoríficos de las Universidades de Dublín, Aberdeen, Glasgow, Padua y Malta. En 1935 fue premiado con la Medalla de Oro de la *Royal Society of Medicine*.

Garrod murió el 28 de mayo de 1936, después de una corta enfermedad.

Bibliografía

—Archibald Garrod. En: Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Archibald_Garrod). Consultado en Julio de 2007.

—Bearn, A.G.; Miller, E.D. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull Hist Med*, 1979; 53: 315-328.

—Bearn, A.G. *Archibald Garrod and the individuality of man*. Oxford, Clarendon Press, 1993.

—Dronamraju, K. Profiles in Genetics: Archibald E. Garrod (1875-1936). *Am J Hum Genet*, 1992; S1: 216-219.

—Garrod, Sir Archibald Edward (1857-1936). Royal College of Physicians (http://www.aim25.ac.uk/cgi-bin/search2?coll_id=7107&inst_id=8). Consultado en Julio de 2007.

—Grande Covián, F. Bioquímica y medicina, En: Laín Entralgo, P. (dir), *Historia Universal de la Medicina*, Barcelona, Salvat, vol. 7, pp. 164-168), 1975.

—Vela Amieva, M.; Velázquez Arellano, A. No hay enfermedades sino enfermos: la sagacidad de Sir Archibald Garrod. *Acta Pediátrica de México*, 2002; 23(6): 339-40.

—Wiedermann, H.R. Sir Archibald Garrod. *Eur J Pediatr* (1993) 152: 625