



Selección de trabajos de Oskar Liebreich

–Liebreich, O. (1865). Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirns substanz. *Ann. Chem. U. Pharm.*, vol. 134, p. 29.

–Liebrich, O. (1869). *Das Chloralhydrat; ein neues Hypnoticum und Anaestheticum und dessen Anwendung in der Medicin. Eine Arzneimitteln-Untersuchung*. Berlín, Müller.

–Liebreich, O. (1884). Die Behandlung der Syphilis mit mercuriellen Injectionen. *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis*. Vol. 16, n^o (1-4), pp. 399-404.

–Liebreich, O. (1887). *Die historische Entwicklung der Heilmittellehre. Rede, gehalten zur Feier des Stiftungstages der militärärztlichen Bildungsanstalten am 2. August 1887 ...* Berlin,

Oskar Liebreich (1839-1908)

José L. Fresquet Febrer
Universitat de València, España

Versión en pdf de:
http://www.historiadelamedicina.org/liebreich_oskar.html

Diciembre, 2019

Una de las etapas más productivas de la terapéutica farmacológica fue aquella en la que comenzaron a aislarse los principios activos de los productos naturales, especialmente los de origen vegetal. La química y la farmacia jugaron aquí un papel fundamental mientras que la medicina debía explicar el porqué y el cómo actuaban estas nuevas sustancias sobre el organismo. También empezaron a ensayarse sustancias obtenidas en el laboratorio por síntesis. Hubo errores, interpretaciones equivocadas y fracasos, pero las tres ramas de la ciencia implicadas fueron superando los escollos, se hallaron fármacos de gran utilidad y se elaboraron explicaciones científicas de los fenómenos que se estudiaban.

Científicos de varios países participaron en la tarea. En esta ocasión nos ocuparemos de un alemán, Oskar Liebreich. Fue un científico tal como hoy lo entendemos y como tal abordó todos los problemas. Lo que no pudiera explicarse siguiendo el método científico no le servía.

Sus estudios de química previos a los de medicina, fueron decisivos para que se dedicara a la investigación farmacológica. Para él cada examen de una droga debía comenzar con operaciones químicas, seguir con pruebas fisiológicas y terminar en la cama del enfermo para ver si se cumplían las hipótesis sobre la misma.

Liebreich nació el 14 de febrero de 1839 en Königsberg, Prusia oriental. Perdió a sus padres muy pronto. Quiso ser marinero, pero su primer viaje por mar le hizo desistir. Esto le llevó a estudiar ciencias. Después de aprobar sus estudios secundarios se formó en química en Wiesbaden con Carl Remigius Fresenius (1818-1897) como técnico químico.

A. Hirschwald.

–Liebreich, O. (1888). Note sur l'anæsthésie locale. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie de Paris*, vol. 5 (serie 8^a), p. 340-342.

–Liebreich, O. (1890). Note on the Employment of Impure Lanolin (Oesypus) as an External Application in Classical Times. *Glasgow Medical Journal*, vol. 34, n^o 2, pp. 97-99.

–Liebreich, O.; Langgaard, A. (1891a). *Compendium der Arzneiverordnung: nach dem Arzneibuch für das deutsche Reich und den neuesten fremden Pharmacopoeen*. Berlin, Fischer's Medicinische Buchhandlung, H. Kornfeld.

–Liebreich, O. (1891b). Demonstration der therapeutischen Beeinflussung des Lupus durch Cantharidinsäure. *Berl. Med. Wchnschr.*, vol. 28, pp. 57-459. También en: *Verhandl d. Berl. Med. Gesellsch.*, 1892, vol. 22, pp. 45-54.

–Brunton, T.L.; Zechmeister, J.; Liebreich, O. (1893). *Handbuch der allgemeinen Pharmakologie und Therapie*. Leipzig, Brockhaus.

–Liebreich, O. (1896-1900). *Encyklopaedie der Therapie*. Berlín, Hirschwald.

–Liebreich, O. (1899). *Gutachten über die Wirkung der Borsäure und des Borax*. Berlín.

–Liebreich, O. (1899). *Effects of borax and boracic acid on*

Luego comenzó los estudios de medicina en Königsberg en 1859 que continuó en la Universidad de Tübingen y más tarde en la de Berlín. Realizó el examen de estado en esta última universidad con éxito en 1865. Trabajó después como asistente químico en el Instituto de Patología que dirigía Rudolf Virchow (1821-1902) [1].

En 1868 se habilitó como profesor de farmacología. En 1871 se convirtió en profesor titular y tras la muerte de Karl Gustav Mitscherlich (1805-1871), en 1872, fue nombrado profesor de farmacología de la Universidad de Berlín [2]. En esta universidad no había instituto de farmacología y él se encargó de crearlo en 1872 en la Luisenstrasse 25. Fue su primer director hasta 1908 [3]. Mientras fue profesor otros conocidos científicos impartían clases en Berlín. Entre ellos Emil Du Bois-Reymond (1818-1896) de fisiología; Rudolf Virchow (1821-1902), de patología; August Hirsch (1817-1894) de historia de la medicina; Erns von Bergmann (1836-1907) y Adolf von Bardeleben (1819-1895), de cirugía; y Heinrich Wilhelkm G. Waldeyer (1836-1921) de anatomía y de clínica [4].

Entre sus logros científicos especiales está el descubrimiento de los efectos del hidrato de cloral en experimentos con animales (1869). El químico alemán Justus von Liebig (1803-1873) sintetizó esta sustancia en 1832 en la Universidad de Giessen. Liebreich se dio cuenta de que el hidrato de cloral en un medio alcalino daba lugar a la formación de cloroformo y ácido fórmico. Como la sangre es ligeramente alcalina, pensó que tras su absorción el hidrato de cloral se descomponía y liberaría el compuesto anestésico. Investigando con animales vio que a dosis altas, muy cerca de ser tóxicas, inducía anestesia. Publicó sus hallazgos en 1869 y sus posibilidades terapéuticas algunos años después. Hasta entonces los médicos disponían sólo de opio y sus derivados, el alcohol y el cannabis que también se usaban en esta época. Además, la forma de obtener el nuevo medicamento no era fruto de la casualidad o de la suerte sino de un planteamiento científico [5]. En la actualidad se usa en el tratamiento a corto plazo del insomnio y para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una intervención quirúrgica. También se usa después de la cirugía para el dolor y para tratar los síntomas de la abstinencia del alcohol. El fármaco se reduce rápidamente hasta el compuesto activo tricloroetanol, por acción de la deshidrogenasa del alcohol del hígado. No se encuentran cantidades importantes de hidrato de cloral en la sangre después de su administración oral, por lo que sus efectos farmacológicos parece que son causados por el tricloroetanol [6].

En España el hidrato de cloral no se utilizó mucho pero la información sobre el mismo se difundió a través de varias revistas [7]. Los barbitúricos y las benzodiacepinas desplazaron su uso, aunque se emplea en casos muy concretos. Durante esta época Liebreich también investigó el cloruro de etilo y el cloruro de butilo como anestésicos nuevos.

the human system. London, J. & A. Churchill.

–Liebreich, O.; Langgaard, A. (1899). *Compendium der Arzneiverordnung*. Berlin, Fischer.

–Liebreich, O. (1900). Boric acid in food. *The Lancet*, vol. 155, n° 3993, p. 370

–Liebreich, O. (1907). *Compendium der Arzneiverordnung. Nach der Pharmacopœa germanica ed IV. und den neuesten fremden Pharmacopoen*. 6ª ed.. Berlin, H. Kornfeld.

Sus estudios sobre anestesia local también son interesantes. Desarrolló un grupo especial de anestésicos locales para el cual creó el paradójico nombre de “anestésicos dolorosos”, que utilizó para referirse a sustancias que causan callos y dolor local cerca del área inyectada. [8] En su trabajo “Note sur l’Anesthésie locale”, que se presentó ante la Sociedad de Biología de París [9], menciona que Pélican, de San Petersburgo, vio que la saponina gozaba de propiedades anestésicas. Koeller, de Viena, puso de manifiesto las propiedades anestésicas de la cocaína. Dice que él había podido estudiar sustancias obtenidas de productos naturales y otras de síntesis que tenían las mismas propiedades. No está de acuerdo con Filehme de que todas las sustancias próximas a la atropina son anestésicos locales. Después describe los experimentos que había realizado en conejos y cobayas inyectando estos productos bajo la piel o instilados sobre la córnea. Entre las que habían arrojado resultados positivos están el clorhidrato de amoníaco, igual que el bromuro y el sulfato; y el acetato de plomo. En cuanto a sustancias orgánicas se refiere a la hidroquinona, la resorcina y la antipirina. Después de explicar su mecanismo de acción, piensa que es necesario estudiarlas en las personas con el fin de descartar aquellas que producían efectos tóxicos [10].

En 1864 Liebreich preparó un extracto libre de lípidos del cerebro que llamó “protagon” [11]. A diferencia de los numerosos cuerpos con propiedades mal definidas como los que sus autores llamaron cerebrina (J.P. Couerbe y Fremy), ácido cerebroso, lecitina o grasas fosforizadas, este nuevo cuerpo podría extraerse fácilmente en un estado muy puro. También señaló que la colina, para la que propuso el nombre de “bilineurina”, se formaba sólo cuando se utilizaba alcohol o éter. Descompuso el protagon en una sustancia básica, la neurina, ácido glicerofosfórico y ácidos grasos.

Adolf von Bayer la cristalizó y la identificó como acetilcolina [12]. La neurina es un alcaloide que se encuentra en la yema de huevo, el cerebro, la bilis y los cadáveres. Se forma durante la putrefacción de los tejidos biológicos por la deshidratación de la colina.

De gran importancia para la dermatología fueron sus trabajos sobre la lanolina y su efecto protector en plantas y animales. Presentó una comunicación al respecto en la Sociedad Médica de Berlín el 28 de octubre [13]. Creó el “Fetron”, una mezcla de lanolina y vaselina. La lanolina es una cera natural que producen las glándulas sebáceas de algunos mamíferos, especialmente el ganado ovino. Es una mezcla de ésteres de ácidos grasos de colesterol e isocolesterol y también contiene alcoholes e hidrocarburos libres. Tiene usos industriales, farmacéuticos y domésticos. Se empleó en la Antigüedad con el nombre de “Oesypus” y Liebreich la reintrodujo hacia 1885 como “grasa de lana

purificada”. La cera de lana tiene muy buenas propiedades para el cuidado de la piel porque puede regular el equilibrio hídrico transepidérmico. Acelera, por ejemplo, la cicatrización de heridas [14].

El punto de vista de Liebreich sobre la bacteriología y su enseñanza del nosoparasitismo es bien conocido. Introdujo el uso de las cantaridinas, principio activo de las cantaridas (*Cantharis vesicatoria*), como modificador del tejido tuberculoso. Se introdujo en el momento en el que el tratamiento por el suero de la sangre estaba de moda. Para Liebreich la cantaridina producía una exudación de suero por los capilares en estado de irritación y, por consiguiente, en los tejidos atacados de lesiones tuberculosas. Si bien al principio se alabó su uso y se tenían grandes expectativas, con el tiempo fue abandonado porque no demostró su utilidad. Con el mismo principio recomendó este producto para el lupus [15], aunque también tuvo sus detractores [16].

Liebreich hizo otras contribuciones como la introducción de cánulas de platino-iridio para la jeringa hipodérmica (jeringa de Pravaz) (1873), sin las cuales la anestesia intravenosa hubiera sido impensable; el uso de Hydrargyrum formamidatum en el tratamiento de la sífilis [17], el uso de estricnina como antídoto para el hidrato de cloral; el papel de la betaína en la osmorregulación; entre otras.

Liebreich siempre había tenido un vivo interés en la balneología o balneoterapia, probablemente como resultado de su aprendizaje en el Laboratorio de Ciencias de Fresenius. En 1891 fue nombrado miembro del Geheimen Medizinalrat. Desde 1885 presidió la sección de Balneoterapia de la Gesellschaft für Heilkunde als Nachfolger como sucesor de Georg Thilenius, así como de la Hufelandischen Gesellschaft que floreció durante su mandato casi tres décadas. Fundó la Sociedad de Balneoterapia de Berlín en 1889 de la que fue presidente hasta su muerte.

Durante muchos años fue el presidente de la asociación médica de Berlín y más tarde su presidente honorario. Liebreich fue uno de los fundadores de la revista *Therapeutische Monatshefte*, a la que dedicó muchos esfuerzos. También se debe mencionar su *Encyklopaedie der Therapie* que publicó entre 1896 y 1900, y el *Compendium der Arzneiverordnung. Nach der Pharmacopoea germanica* [18].

Liebreich era hermano del oftalmólogo Richard Liebreich (1830-1917), conocido por inventar el oftalmoscopio que lleva su nombre. Se casó con María, hija del químico suizo Hans Heinrich Landolt (1831-1910). Fue un orador brillante. Su forma de hablar era fluida, clara y estimulante. En la discusión fue ágil, ingenioso, en ocasiones divertido y, cuando estaba irritado, mostraba cierto sarcasmo. Es comprensible que con frecuencia algún colega se sintiera molesto. No le faltaron amigos y seguidores, no solo en

Alemania, sino también en el extranjero. Disfrutó de una gran reputación en Inglaterra, que visitó en varias ocasiones. Fue nombrado doctor *honoris causa* de Oxford y Aberdeen [19].

En agosto de 1907, con una aterosclerosis avanzada, tuvo que retirarse al sanatorio de Charlottenburg, donde murió el 2 de julio de 1908. Su sucesor en Berlín fue el químico y farmacólogo Arthur Heffter (1859-1925).

Bibliografía

–Cramer, W. (1904). On protagon, cholin and nbeurin. *Journal of Physiology*, vol. 31, n^o 3, pp. 30-37.

–Donnerer, J.; Lembeck, F. (2006). *The chemical languages of the nervous system*. Basel, S. Karger AG.

–Engel, M. (1985). Liebreich, Oskar. En: Deutsche Biographie. Disponible en: <https://www.deutsche-biographie.de/sfz51228.html>
Consultado el 1 de diciembre de 2019.

–Franco Grande, A.; Álvarez Escudero, J.; Cortés Laíño, J. (2005). *Historia de la Anestesia en España, 1847-1940*. Madrid, Arán.

–Gamgee, A.; Blankenhorn, E. (1879). On the Existence of Liebreich's Protagon in the Brain. *Proceeding of the Royal Society of London*, enero 1879, pp. 151-156.

–Gamgee, A. (1880). A Note on Protagon. *Proceeding of the Royal Society of London*, enero 1879, pp. 111-113.

–Köbner, H. (1895). XVIII Zur kritik des Vortrages desHerrn Prof. O. Liebreich: "Ueber Lupusheilung durch Cantharidin und über Tuberkulose". *Dermatol Z.* Vol. 2, pp. 245-254.

–Kopp, C. (1885). Ueber die Behandlung der Syphilis mit subcutanen Injectionen von Hydrargyrum formamidatum (Liebreich). *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis*, vol. 12, pp. 55-87.

–Hoffman, K.F. (1958). Der Pharmakolog Oskar Liebreich. *Med Monatsschr.*, vol. 12 n^o 7, pp. 475-477.

–Langgard, A. (1908). Oscar Liebreich. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, vol. 41, n^o 3, pp. 4801-4804. doi:10.1002/cber.190804103192.

–Lovinger, DM; Zimmerman, SA; Levitin, M; Jones, MV; Harrison, NL (1993). Trichloroethanol potentiates

synaptic transmission mediated by gamma-aminobutyric acidA receptors in hippocampal neurons. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 264, nº 3, pp. 1097-103.

–Muschong, N. (2013). *Hans Virchow (1852-1940). Leben und Werk eines Anatomen und Anthropologen*. Bonn, Bonn University Press.

–Obituary. Oscar Liebreich, M.D. (1908). *British Medical Journal*, vol. 2, nº 2480, p. 12.

–Schwedt, G. (2019). *Einführung in die pharmazeutische Chemie*. Berlin, Springer, p. 93

Notas

- [1]. Langgard, A. (1908), p. 4801; Obituary. Oscar Liebreich, M.D. (1908).
- [2]. Langgard, A. (1908), p. 4802; Obituary. Oscar Liebreich, M.D. (1908).
- [3]. Schwedt, G. (2019).
- [4]. Muschong, N. (2013), p. 34.
- [5]. Langgard, A. (1908), p. 4802; Obituary. Oscar Liebreich, M.D. (1908).
- [6]. Lovinger, DM; et al (1993).
- [7]. Franco Grande, A.; Álvarez Escudero, J.; Cortés Lafiño, J. (2005), p. 315.
- [8]. Langgard, A. (1908), p. 4802.
- [9]. Liebreich, O. (1888).
- [10]. Liebreich, O. (1888), pp. 340-342.
- [11]. Liebreich, O. (1865); Gamgee, A.; Blankenhorn, E. (1879) y Gamgee, A. (1880); Cramer, W. (1904).
- [12]. Liebreich, O. (1865); Donnerer, J.; Lembeck, F. (2006); Cramer, W. (1904).
- [13]. Liebreich, O. (1890).
- [14]. Liebreich, O. (1890).
- [15]. Liebreich, O. (1891).
- [16]. Köbner, H. (1895).
- [17]. Kopp, C. (1885).
- [18]. Langgard, A. (1908), p. 4803.
- [19]. Obituary. Oscar Liebreich, M.D. (1908).