

Historia

El nacimiento del mayor invento del siglo xx

D. Sevillano y C. Ramos

*Departamento de Microbiología I, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,
Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid*

El afán de superación del ser humano y la constante búsqueda del saber son los pilares sobre los cuales se sustentan los más maravillosos descubrimientos de que somos acreedores. Desde el comienzo de los tiempos, el hombre ha tenido sueños que iban más allá incluso de lo que su propia vista podía alcanzar. Volar era un mito, como el de Ícaro, que se transformó en un sueño, como el de Leonardo da Vinci, y finalmente, pasando por las visiones de Julio Verne, se convirtió en realidad: el avión de Montgomery logró despegar. En éste, como en otros innumerables aspectos, hemos demostrado que los deseos del hombre están hechos a la medida de su imaginación, es decir, sin límites. Igual que nos superamos por nuestras ansias de volar, nos hemos superado en distintas suertes, y entre ellas en la medicina, producto tal vez de la necesidad de conocer el interior de nuestro cuerpo y de tratar aquello que nos afecta.

Durante gran parte de la historia de la humanidad, la interpretación de la enfermedad ha quedado restringida a la tradición hipocrática-galénica. La enfermedad era asociada al medio y se empleaban términos como “contaminación” o “impureza” para definir sus causas. Doctos y profanos compartían las ideas y las prácticas médicas, y aceptaban de modo similar el funcionamiento de sus cuerpos. No existían las enfermedades específicas, simplemente se desarrollaban en individuos específicos como resultado de una disfunción que podía atribuirse a sus hábitos particulares o a la acción de diversos agentes medioambientales sobre ella.

Con Paracelso comienza a definirse la enfermedad como causa de una situación, que él denominó *arqueo*, que invadía el organismo humano, pero todavía dista mucho de la concepción actual que tenemos de causa de la afección.

Los tratamientos, llamados “remedios”, se elegían y empleaban para restaurar el correcto funcionamiento del organismo, y se basaban en el reajuste del equilibrio humoral. Cualquier alteración de la naturaleza del humor presagiaba peligro para el individuo. Se trasvasaban los excesos, se usaban sangrías, purgas, vómitos o “aberturas artificiales”. Pero igual de importante era la profilaxis, ya que el mejor modo de conservar la salud era manteniendo la moderación en todo.

En la edad moderna, las enfermedades infecciosas desencadenaron epidemias que azotaron y diezmaron la población de ciudades pequeñas y grandes. Las más conocidas eran la lepra, la peste, la viruela, la tuberculosis y la gripe; claro está, conceptuadas y originadas por causas diferentes a las ya sabidas, causas divinas, o producto de la inmoralidad y el vicio, debidas a extrañas pautas climáticas, hambrunas, excesos de comida o de ingestión de fruta (dysentería bacilar), movimientos de tropas, guerras, charcas estancadas, emanaciones fétidas, conjunciones especiales de los cuerpos celestes... Manteniendo estas constantes, en la edad moderna estaba generalizado el empleo de remedios naturales y de prescripciones dietéticas, reconstituyentes religiosos, penitencia y oración, mezclados con ordenanzas

de sanidad pública como cuarentenas, fumigaciones de bienes y personas, y cierre de casas, que fueron ampliamente divulgados con la aparición de la imprenta. En algunas infecciones, como la sífilis, pronto se impusieron otros remedios como el guayaco o el mercurio (bien sabido que a veces el remedio es peor que la enfermedad), y en procesos como la viruela se comenzó a emplear un método primitivo de vacunación, denominado inoculación, que originaba una enfermedad más leve que no ponía en peligro la vida, pero cuyas secuelas eran evidentes.

Las medicinas hipocrática y galénica apenas daban importancia al contagio, que fue un concepto que convivió con teorías más próximas a las nuestras a partir de Fracastoro en 1546 (el Pasteur del renacimiento), o de Anton van Leeuwenhoek y Anatanio Kircher, que defendían posturas “contagionistas” al pensar que las enfermedades infecciosas estaban producidas por “gérmenes” o “fomites”, o por lo que encontraron en sus observaciones microscópicas, que llamaron “animáculos”.

En esta tendencia se mantuvieron Davaine y Cohn hablando de bacteridios o bacterias, y Müller en 1786 de bacilos, pero no fue hasta el siglo XIX cuando comenzó a generalizarse el hecho de que cada afección es real y con existencia independiente. Pasteur, por aquel entonces, empleó la palabra “microbio” para denominar a los causantes de estas enfermedades.

Una nueva era había nacido, la de la defensa de la razón y de la tecnología, que juntas posibilitarían el progreso humano. La era de la búsqueda del microorganismo había comenzado. Pronto se conocieron muchos de los patógenos causantes de la mayor parte de las infecciones y otros aspectos básicos de la bacteriología. Se comenzó a imponer la vacunación de Pasteur, entendida como un proceso eficaz de inmunidad antes de manifestarse el agente infeccioso y no una vez declarada la enfermedad, la sueroterapia y, por supuesto, dada la constante rivalidad entre las escuelas alemana y francesa, la síntesis química. Los discípulos de Koch, contemporáneo de Pasteur, defendían que por medio de la síntesis química se podían obtener sustancias no naturales que ayudasen en la infección, evitando los efectos tóxicos evidenciados por Lister con los desinfectantes cuando eran administrados por vía general. Pronto Ehrlich encuentra el *Salvarsan*, compuesto arsenical eficaz frente a la sífilis, al que sigue el *Neosalvarsan*, mejor y menos tóxico, que nos lleva al concepto de la “bala mágica” y de éste a la quimioterapia actual. A pesar de estos maravillosos hallazgos, muchos insistían, sobre todo los no pertenecientes a esta poderosa escuela alemana, en que las enfermedades tratadas con quimioterapia eran las excepciones, y que la posibilidad de combate era más bien casualidad que regla para todas o muchas enfermedades infecciosas.

Lo cierto es que el comienzo del cambio se produjo en 1929, cuando tuvo lugar el milagro, la observación casual de Fleming (la observación fue casual, pero la casualidad siempre favorece a los científicos preparados), la comprobación de la actividad inhibitoria de un contaminante fúngico (*Penicillium notatum*) sobre las colonias de estafilococos sembradas en una placa.

Lo más trágico es que durante el decenio de 1930 a 1940 el “remedio milagroso” fue ignorado por todos, en parte por la demasiada eficacia que su descubridor le atribuía, lo cual le hacía perder crédito, y sobre todo por falta de recursos económicos, pues ni gobiernos ni industria se comprometían a invertir dinero en nuevas experiencias que prometían poco beneficio. Por este motivo, quizás uno de los momentos más determinantes para la humanidad fueron los años anteriores al comienzo de la Segunda Guerra Mundial. Por aquel entonces aparecieron las sulfamidas, sin duda las primeras “balas mágicas” aplicables a una gran cantidad de enfermedades infecciosas. Con aquella primera síntesis de Domagk (1895-1964), el *Prontosil*, se acallaban las dudas de los que cuestionaban la quimioterapia. Su uso fue masivo en las infecciones durante la Segunda Guerra Mundial.

El comienzo de la Segunda Guerra Mundial y la rivalidad, en todos los aspectos, con Alemania, forzó a los aliados a buscar nuevos enfoques terapéuticos y alternativas a las sulfamidas que ya se utilizaban ampliamente. Alguien se acordó de aquel remedio milagroso, la penicilina, y puso todo su empeño en purificarla. Su producción masiva con la financiación de la industria americana introdujo de lleno a la humanidad en la era de la antibioticoterapia.

EL EQUIPO DE OXFORD Y LA PRODUCCIÓN EN MASA DE PENICILINA

La introducción clínica de la penicilina fue posible gracias al equipo de Oxford, constituido, bajo la coordinación y dirección de H.W. Florey y E.B. Chain, por N.G. Heatley, E.P. Abraham, A.D. Gardner, J. Orr-Ewing, M.A. Jennings, A.G. Sanders, C.M. Flecher y M. Florey, los ayudantes técnicos J. Kent, D. Gallow y G. Glister, algunos cirujanos y clínicos, y por supuesto las “muchachas de la penicilina”, como las llamaba Florey.

En 1938 ya se conocían numerosos detalles sobre la penicilina, como que no era tóxica, que era de fácil producción, que como sustancia activa en el medio original se conserva durante varias semanas, y que hasta la fecha no se había podido purificar. Ese año, tras recibir una subvención de la Fundación Rockefeller, Chain y Florey se decantan, para sus nuevos estudios, por la penicilina descubierta por

Fleming. Así, Chain se encargó de aislarla y determinar su estructura, y Florey de llevar a cabo las pruebas biológicas.

Chain se puso a trabajar en el año 1939 con la cepa del primitivo moho, y confirmó, al igual que sus predecesores, que la penicilina era una sustancia muy inestable. Sin embargo, a diferencia de ellos, Chain disponía de nuevos métodos, como la liofilización, que le facilitó eliminar impurezas sin alterar la estructura de la molécula y obtener una penicilina parcialmente purificada. Su prisa por comenzar a ensayar con ella le impidió esperar a Florey, y probó la penicilina inyectando 30 mg del fármaco concentrado en la vena de un ratón, y observó con asombro que no era tóxica. Florey repitió dos veces más la misma operación y demostró que no era tóxica, confirmando de esta manera que ni la penicilina de Fleming, no purificada, ni la concentrada de Chain, producían reacciones tóxicas en el ratón, pero a diferencia de la de Fleming, la obtenida por el equipo de Oxford poseía un gran poder antibacteriano.

Florey y Chain publicaron en *The Lancet*, en 1940, los resultados y conclusiones sobre los métodos de purificación de una nueva “bala mágica”, la penicilina, concentrada, estable y en parte purificada. Aunque demostraron que era muy eficaz *in vitro* por sus propiedades bacteriostáticas, y su acción quimioterápica en animales, hay que reconocer que sólo corroboraron previas observaciones realizadas por el propio Fleming, quien además aseguraba que era bactericida.

PRIMERAS PRUEBAS EN HUMANOS

Era necesario ensayar la penicilina en enfermos humanos. Se necesitaban grandes cantidades de penicilina lo más pura posible, y sin perder un minuto Heatley, Chain y Abraham se pusieron manos a la obra. Aplicaron todos sus conocimientos, su intuición y el estímulo constante, y consiguieron un polvo amarillo, una sal de bario, que contenía 500 unidades Oxford de penicilina por miligramo. No resultaba suficiente para realizar un ensayo en humanos, por lo que pidieron ayuda a la industria para poder fabricar penicilina. No la obtuvieron, era una mala época, las condiciones no eran las adecuadas, Europa estaba en guerra... Tuvarion que continuar obteniéndola con sus propios medios.

El 12 de febrero de 1941 realizaron el primer ensayo clínico en humanos. El paciente era un policía de Oxford, Albert Alexander, que se estaba muriendo a causa de una infección por *Staphylococcus aureus*. La respuesta a la penicilina que se le administró fue extraordinaria, pero la escasez de ésta, aun recogiendo la que el paciente eliminaba por la orina, fue insuficiente para poder terminar el tratamiento. Como consecuencia de la interrupción del tratamiento, el paciente falleció el 15 de marzo.

Pero el equipo de Oxford continuó con su empeño, siguió obteniendo penicilina y aunque las cantidades eran pequeñas realizó nuevos ensayos, si bien con un número muy limitado de enfermos, en los que demostraron la acción eficaz y curadora de la penicilina.

A partir de ese año el fármaco comenzó a aplicarse en seres humanos, pero su uso no se generalizó hasta la Segunda Guerra Mundial, cuando la necesidad de curar las heridas de los soldados hizo que se aplicara en diferentes soluciones.

En el verano de 1941 Florey viajó a Estados Unidos con la intención de aumentar la producción de penicilina. Los investigadores utilizaban todos los mohos que caían en sus manos, hasta que un día *Mouldy Mary* les llevó un melón podrido de donde extrajeron el *Penicillium chrysogenum*, un estupendo productor de penicilina.

Así, con el apoyo del Departamento de Agricultura y de varias compañías farmacéuticas y universidades, un año después fue posible la producción de penicilina a gran escala. En 1943 comenzó la producción comercial en Estados Unidos, y en 1944 ya había suficiente penicilina para

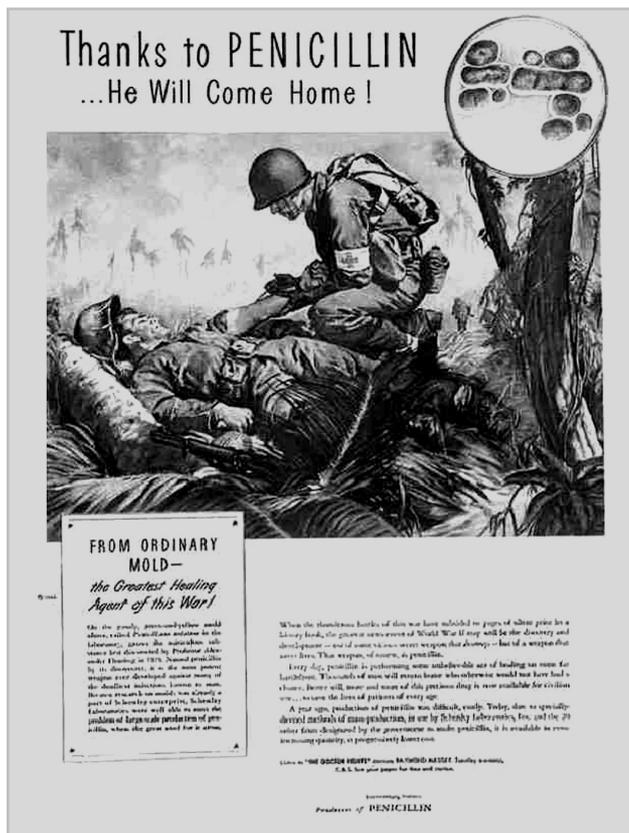


Figura 1. Cartel de agradecimiento a la penicilina durante la Segunda Guerra Mundial.



Figura 2. Frascos de penicilina del ejército de Estados Unidos.

tratar a todos los heridos de los ejércitos aliados en la invasión de Europa.

La penicilina comenzaba a ocupar su lugar en la historia, era de gran potencia, muy poco tóxica y solucionaba procesos que no respondían adecuadamente a las sulfamidas: era eficaz contra neumococos, estreptococos, gonococos, meningococos, clostridios del tétanos y la espiroqueta de la sífilis. La fama estaba ganada, y algunos se atrevían a decir que incluso la guerra. Gran parte de este reconocimiento, sin menospreciar sus propiedades, fue debido a la publicidad que envolvió su aplicación clínica, quizás por significar un triunfo frente a Alemania en las inmediaciones de la guerra. El revuelo que ocasionó el nuevo milagro fue reconocido de forma casi inmediata al concederse el Premio Nobel en 1945 a sus descubridores, y probablemente el mismo revuelo fue el desencadenante de un negocio próspero para la industria farmacéutica.

Hoy día existen más de mil productos en nuestro *va-demécum* que incluyen penicilina en su composición: más de 150 antibacterianos y más de un millar de especialidades agrupadas en función de su actividad sobre protozoos, parásitos, hongos y virus.

CONSECUENCIAS

Seguramente el descubrimiento de la penicilina fue algo inevitable vinculado al progreso social, producto de nuestra acción, de nuestro esfuerzo por conocer más y mejor, por mejorar nuestras condiciones de existencia y hacerlas

menos azarosas, más sometidas a nuestro control. Por eso, el término “casualidad” no estaría bien aplicado: fue un descubrimiento buscado. Si no hubiese sido la penicilina, nuestra búsqueda habría dado otros frutos, quizás por un camino totalmente distinto.

La penicilina no sólo supuso salvar millones de vidas, y eso es lo que aquí nos ocupa al denominarla “el mayor descubrimiento del siglo xx”. La penicilina supuso un punto de inflexión, originó un cambio radical en el modelo a seguir en el trabajo científico, provocando un notable cambio en el desarrollo metodológico. Fue modelo de búsqueda de otras sustancias de origen natural, pues hasta la fecha las moléculas activas únicamente eran de carácter químico. Así se encontraron rápidamente la penicilina V, la estreptomocina y el cloranfenicol, y más tarde las modificaciones químicas de la estructura principal de esta penicilina permitieron la producción selectiva de sustancias con actividad y espectro mejorados. Se empezaron a investigar sustancias naturales con actividad frente a protozoos, parásitos u hongos, como la quinina y la amfotericina B. La penicilina fue un modelo a seguir en el estudio de los mecanismos de acción de los nuevos antibióticos, pues la creciente resistencia a la penicilina de determinados microorganismos hizo que se perfeccionaran otros antibióticos para evadir estos mecanismos.

Gracias a los antibióticos, la esperanza de vida ha aumentado al menos treinta años en los últimos cincuenta, y sin ellos muchos de nosotros no estaríamos hoy aquí. Gracias a la penicilina se elimina el enemigo fundamental de la cirugía y se facilita el desarrollo de los trasplantes. Las infecciones dejan de ser consideradas como una amenaza mayor y se controlan procesos devastadores en nuestra historia, como la sífilis o las faringoamigdalitis, éstas últimas muy frecuentes en pediatría, reduciendo o eliminando la fiebre reumática con sus procesos cardiacos y articulares, o la glomerulonefritis con sus insuficiencias renales. Gracias a ellos se comienza a investigar su aplicación en procesos de la industria alimentaria, en ganadería y agricultura, que nos permiten disponer de mayores recursos alimentarios, salvando vidas y mejorando su calidad.

Por la penicilina, los lazos de la genética, la microbiología y la bioquímica quedaron firmemente establecidos y condujeron, en las siguientes décadas, a la tecnología de los hibridomas que permiten obtener anticuerpos monoclonales específicos frente a un único determinante antigénico de un microorganismo. En definitiva, la aparición de la penicilina fue uno de esos descubrimientos que cambió la ciencia y, en definitiva, nuestra historia.

Los antibióticos son casi esas “balas mágicas” de las que hablaba Ehrlich, pero solamente cuando son empleados de

forma adecuada, pues su uso indiscriminado y la autome-dicación elevan al máximo los riesgos de que los microor-ganismos adquieran resistencia a ellos. El mismo Fleming, en su visita a España en 1948, ya nos advertía: “Si la dosis es demasiado pequeña los gérmenes no sucumbirán, y existe el peligro de que resulten habituados a resistir a la penicilina. Una vez que un germen determinado ha resul-tado adiestrado en esta forma para resistir la acción del fár-maco, no pierde fácilmente esta propiedad”; y continuaba: “De este modo, el primer paciente, gracias al uso irreflexi-vo de la penicilina, sería moralmente responsable de la muerte del amigo más querido”. En la actualidad, diversas bacterias han desarrollado resistencia a la penicilina y a otros antimicrobianos, causando preocupación entre médi-cos y científicos por un posible regreso a nuestra vulnera-bilidad del pasado frente a las enfermedades e infecciones. Tal vez su evolución nos lleve al punto de volver a necesi-tar un segundo milagro, un nuevo descubrimiento de esta envergadura.

Nuestro ilustre Gregorio Marañón definió la penicilina como un nuevo y milagroso remedio, “el comienzo de una era nueva que, llena de esperanzas, se abre ante nosotros”, pero no olvidó tampoco sus peligros futuros al afirmar que

“es necesario hacer un esfuerzo para que el maravilloso progreso de la terapéutica no se desvíe o se frustre por ex-cesos de los que todos somos responsables”.

BIBLIOGRAFÍA

- Camacho Arias, J. La prodigiosa penicilina. Nivola Libros y Edicio-nes, S.L., Madrid 2001.
- Errell Wallace, E. Clínica de la penicilina y otros agentes antibióticos. Espasa-Calpe, España 1947.
- Fleming, A. Penicilina, su aplicación práctica. Editorial Saturnino Calleja, Madrid 1946.
- Grandes personajes. A. Fleming. Labor, Barcelona 1962.
- Mann, J. The elusive magic bullet. Oxford University Press, Oxford 1999.
- Maurois, A. La vida de Sir Alexandre A. Fleming. Ediciones CID, Madrid 1963.
- <http://www.diariomedico.com/grandeshist/avancesmedicos/doce.html>
- <http://www.bbc.co.uk/spanish/seriesigloxx02a.shtml>
- <http://fai.unne.edu.ar/biologia/bacterias/micro4.htm>
- <http://www.paginadigital.com.ar/articulos/2002rest/2002sept/hor9-8/36salud2.html>
- <http://www.britanialab.com/varios/bantar.doc>
- http://redescolar.ilce.edu.mx/redescolar/publicaciones/publi_quepaso/alexander_A.Fleming.htm