

# Historia

## La terapia antiinfecciosa nace con un color: el malva

J. Prieto

*Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid*

En el siglo XIX dos revoluciones provocaron, por diferentes motivos, la admiración de la gente: la electricidad y los tintes sintéticos. La gran industria de la época era la textil y, lógicamente, los tintes artificiales supusieron una importante aportación a la mayor industria del momento. Las ropas de colores (el púrpura), reservadas casi exclusivamente a los altos dignatarios, se hicieron proletarias. Las ciudades se vistieron de colores, las calles de finales del XIX se llenaron de mujeres que competían en elegancia con sus vestidos color malva, verde, rojo..., que recogían perfectamente los pintores impresionistas, quienes a su vez se beneficiaban con el uso de colores definidos y estables. El romanticismo, el impresionismo y la revolución científica presidían Occidente.

Además se abrieron unas extraordinarias expectativas ante el futuro de la química industrial. No en vano las siguientes grandes aportaciones fueron los fármacos, las fibras sintéticas y los plásticos, y no podemos olvidar que todos siguieron la estela dejada por los colorantes sintéticos; desde la invención de éstos, el futuro fue diferente.

### **EL MALVA, PRIMER COLORANTE SINTÉTICO**

A William Perkin, químico inglés, se le otorga el mérito de la creación del primer colorante artificial, aunque es-

to no es del todo correcto, pues buena parte del mérito lo tiene su maestro, el alemán Hoffmann. El origen de las investigaciones de Hoffmann estaba en la fascinación que en este profesor alemán habían despertado los estudios con anilinas, y las relaciones que él estableció con el alquitrán y la brea de hulla, así como la cresota para impermeabilizar y proteger de la putrefacción las traviesas de madera de los ferrocarriles y desinfectar las aguas residuales. Pero lo que Hoffmann deseaba desarrollar en el laboratorio era la quinina, único tratamiento eficaz conocido entonces contra el paludismo. Hoffmann buscaba la producción de quinina a partir de compuestos derivados de los hidrocarburos (nafaleno, benceno, tolueno...).

Perkin se dio cuenta de la importancia de los trabajos de Hoffmann y pretendió continuarlos, pero rápidamente fue derivando hacia otras aplicaciones de las anilinas, aunque muchas de sus aportaciones, al final, convergieron con lo que Hoffmann postulaba.

En 1856 Perkin patentó su invento: "... tomo una solución fría de sulfato de anilina, o de toluidina, o de xilidina... y una solución fría de un bicromato soluble para convertir el ácido sulfúrico de una de las susodichas soluciones en sulfato neutro. Mezclo entonces... y lo digiero repetidamente con nafta de alquitrán de hulla..." El resultado fue un colorante estable de color malva. Había descubierto el primer tinte de anilina artificial derivado del car-

bón, que inicialmente denominó púrpura de Perkin o violeta de anilina, y que después se conocería con el nombre de *mauve* o *mauveine* (en francés), *mallow* (inglés) y malva (español).

Perkin relataba, como sin darle importancia, su descubrimiento: "Quería convertir una base artificial en química, un alcaloide natural. Pero mi experimento, en lugar de producir la incolora quinina, dio un polvo rojizo. Con el deseo de comprender ese resultado concreto se seleccionó una base diferente, de construcción más simple, a saber, la anilina, y en este caso obtuve un producto perfectamente negro. Se purificó y secó, y al digerirlo con vapores de alcohol dio el tinte malva".

El color púrpura de Tiro o púrpura real, obtenido a partir de moluscos (*Murex*) en Tiro, trajo la riqueza a esta ciudad 1500 años a.C. Más baratos y populares eran en tiempos de Perkin la cochinilla, o entre los colorantes vegetales la rubia, el índigo, el cártamo, el glasto, el azafrán, etc. Otros químicos antes que Perkin habían obtenido colorantes de la destilación del índigo vegetal natural o del alquitrán de hulla, solos o combinados con cloruro cálcico (rojos, azules), pero no les dieron importancia. El mérito de Perkin fue estar en la época adecuada, descubrir el malva en el momento justo y saber sacarle la mayor rentabilidad. Perkin hizo una gran fortuna personal y, gracias a su popularidad, de las anilinas se impulsaron numerosas aplicaciones (sacarina, cumarina, almizcle artificial como fijador de perfumes, fertilizantes, explosivos, conservantes de alimentos, fotografía, etc.). Paradójicamente, la mayor explotación de las aplicaciones se hizo en Alemania a favor del sistema de patentes y desarrollo de la industria química.

No es de extrañar que algunos historiadores fijen en la industria química alemana de los colorantes el arranque del liderazgo de este país, los conflictos de patentes, el espionaje industrial, las tensiones de intereses nacionales, etc., que llevaron a las guerras mundiales.

Pero Perkin no fue el único. Por ejemplo, en 1859, el francés Verguin, a partir de la anilina produjo la fucsina, denominada también salferina, magenta y rosanilina. A partir de entonces se creó un verdadero muestrario de colores. A finales del XIX Bayer se convirtió en un gigante de la química gracias sobre todo a los tintes. Desarrolló la aspirina a partir de un producto intermedio de la fabricación de colorantes, el ácido acetilsalicílico, y además, como novedad de estrategia económica de empresa, con los beneficios de los tintes financió el desarrollo de un extraordinario antiplúdic, la atebriina.

Como una premonición, aunque no tiene ninguna relación con la ciencia, a la flor de malva se le reconocen algunas propiedades curativas. Corre por la España del XIX

una copla de cuatro versos, recogida por M. Municio, a la que algunos añaden un quinto verso, que dice:

*Malvas te doy por remedio,  
con malvas te has de tratar  
y si no curas con malvas,  
mal vas con tu enfermedad  
y malvas te irás a criar.*

## ¿CÓMO SE INICIA LA QUIMIOTERAPIA DESDE LA CARRERA DE LOS COLORANTES?

Hemos visto que el malva fue el primero más importante colorante artificial estable y que después vinieron muchos más. La histología del siglo XIX dio un salto de gigante cuando se demostró que las células de diferentes tejidos fijaban selectivamente algunos de estos colorantes. La opacificación de las células para observar al microscopio lo que antes eran estructuras transparentes permitió definir tamaños, contornos y relaciones, amén de la diferente afinidad tintorial que facilita conocer la madurez, los tejidos y las patologías. No es casualidad que el gran impulso de la histología provenga de científicos alemanes. Beneke, en Marburgo, tiñó por primera vez preparaciones histológicas con malva. Inmediatamente después se utilizaron la fucsina y el azul de anilina. En 1869, Miescher tiñó con anilinas la "nucleína" de las células al unirla al fósforo de aquella sustancia, que no era proteica y más tarde se identificaría con el DNA. Esto permitió a Flemming estudiar los filamentos de los núcleos celulares, que conoceríamos después como cromosomas.

Pero también se beneficiaron los microbiólogos. Gram, Ziehl Neelsen y muchos otros aplicaron diferentes métodos basados en las anilinas que fueron fundamentales para la revolución microbiológica del finales del siglo XIX. Los microbiólogos de la época observaron varios hechos de gran importancia. Las bacterias se opacificaban y teñían de diferentes colores, lo que facilitaba su diferenciación y clasificación. Además, las bacterias que se teñían morían, y algunas se teñen de forma diferente a las células de los tejidos. Esta última observación fue clave en el nacimiento de la quimioterapia. En primer lugar, dio pie a Ehrlich para proponer que la tinción de las células no era una simple impregnación sino que se producía una verdadera reacción química. Lo dedujo cuando, al utilizar la anilina verde de metilo, coloreó de rojo el citoplasma y dejó verde el núcleo. Otra observación fundamental fue la de C. Weigert, familiar de Ehrlich, que en 1875, con violeta de metilo, derivado de la fucsina, aplicado suavemente sobre una preparación de

un tejido infectado, tiñó selectivamente las bacterias. ¡Había colorantes afines, selectivos para las bacterias, que respetan los tejidos!

En este contexto es fácil entender la extraordinaria aportación de Koch a la ciencia con sus demostraciones del bacilo del carbunco, del cólera y sobre todo de la tuberculosis, basándose fundamentalmente en los medios de cultivo y en las tinciones. El manejo del azul de metileno se generalizó en los laboratorios de microbiología y la demostración de sus propiedades antisépticas moderadas le dieron una nueva dimensión.

En este ambiente de los colorantes en la industria y la medicina se formó Ehrlich, en cuyo laboratorio se produjo una especie de matrimonio entre los dos campos. En su laboratorio se probaron muchos desarrollos industriales, la mayoría en fase de investigación, iniciando los trabajos en seres vivos, en los que fue un pionero. Inyectando azul de metileno a ranas vivas observó que el colorante alcanzaba por vía hemática todos los tejidos y se fijaba preferentemente en las células nerviosas, lo que supuso un avance considerable.

### SE DEFINE EL ANTIMICROBIANO

La moda de los científicos de la época de investigar la composición molecular no sedujo a Ehrlich, que ansioso por probar su acción terapéutica ensayaba cualquier nuevo compuesto que caía en sus manos sin esperar posteriores estudios. Sin embargo, pensando si la acción del azul de metileno en las ranas vivas se debía al azufre, propició una serie de investigaciones que dieron como fruto el hallazgo de nuevos colorantes, los derivados de la rodamina. Estudio de la respuesta inmunitaria, Ehrlich combinó la especificidad inmunitaria frente a las bacterias con la afinidad de éstas por determinados colorantes derivados de las anilinas, y estableció el principio de la definición de quimioterápico: sería la toxicidad selectiva, que él gráficamente llamó "bala mágica", es decir, el fármaco que debía matar a las bacterias productoras de infección respetando las células del huésped.

Este aspecto será tratado en otro artículo, pero es preciso señalar que con él se inician, preferentemente en Alemania y siguiendo la doctrina de Ehrlich, un gran número de pruebas terapéuticas con colorantes, los cuales se empezaron a considerar oficialmente como fármacos. A partir de 1917 cambia notablemente el concepto de la industria química de los colorantes (explosivos, fertilizantes, contaminantes) hacia un concepto social positivo de aportación médica.

Se suele citar el primer caso de tratamiento del paludismo con un colorante, el azul de metileno, realizado por Ehrlich, quien casualmente diagnosticó y curó con el citado colorante a un marino alemán enfermo. El paludismo podía ser el paradigma del empleo de los tintes artificiales. Para Hoffman, maestro de Perkin, sería que el éxito del uso de los colorantes para el diagnóstico del paludismo (método de Wright-Giemsa) se siguiera con la investigación del parásito (el naranja de acridina facilitó mucho el trabajo), y culminara con su aplicación en el tratamiento (azul de metileno, quinina, mapacrina y derivados, etc.). En esta línea se pueden encontrar, en textos de la época, recomendaciones sobre el uso del rojo Congo para el tratamiento del reumatismo poliarticular agudo y de la difteria por su posible acción antitóxica. La imagen de un niño con la boca teñida espectacularmente de violeta es inolvidable para muchas generaciones. El violeta de genciana se utilizó, e incluso se sigue usando, como antibacteriano y antifúngico en micosis de piel y mucosas (sobre todo muget).

Desde principios del siglo xx se utilizó el rojo escarlata en úlceras, heridas y quemaduras por su actividad cicatrizante y antiinfecciosa. Este colorante se sustituyó en un buen número de casos por el amarillo de acridina y especialmente por el rojo anaranjado fluorescente o mercurocromo, derivado mercurial de amplio uso como desinfectante de heridas. Fue el comienzo de los tintes desinfectantes empleados en la actualidad, derivados sobre todo del mercurio y del yodo.

### PRONTOSIL Y DOMAGK: REFERENCIAS PARA LA HISTORIA

El colorante que más impacto habría de tener fue el rojo anaranjado o rojo *Prontosil*. En el I.G. Farben Industrie de Wupperthal-Elberfeld se llevó a cabo una larga investigación, que se inició en 1913 con la crisoidina. A Domagk, director de este instituto, se le ocurrió modificar la crisoidina con diferentes radicales, entre otros la paraaminobencenosulfonamida. Con este producto inició en 1932 un estudio en ratas infectadas con un estreptococo hemolítico. Este fármaco fue ensayado por dos químicos del centro (Mietszche y Klarer) y se patentó con el nombre de *Prontosil*. Por aquellas fechas, la hija de Domagk enfermó gravemente, con una infección estreptocócica. Ante la desesperación por la inutilidad de otros tratamientos, Domagk empleó el *Prontosil*, consiguiendo una rápida recuperación. Un año más tarde se publicó el primer trabajo (Foerster, 1933) sobre la eficacia clínica de este fármaco en un niño de 10 meses con una septicemia estafilocócica grave. En 1935, Domagk presentó su famoso artículo *Ein Beitrag zur*

*Chemotherapie der Bakterice Infectionen*. De este modo, el *Prontosil* se convertía en la primera sulfonamida y Domagk obtenía gracias a ella el Premio Nobel en 1939.

Pronto se obtuvo una gran cantidad de derivados. En 1938 se conoció la sulfapiridina, con un mayor espectro e indicaciones en neumonías, meningitis, gonococias e infecciones estafilocócicas, pero tuvo graves efectos adversos y rápidamente fue rechazada. Desde 1938 hasta 1942 surgieron nuevos fármacos como el sulfatiazol, la sulfacetamida y la sulfadiazina o sulfametazina. Muchos de ellos aparecieron ante la necesidad de salvar vidas durante la Segunda Guerra Mundial. La sulfadiazina, introducida en 1941, fue ampliamente utilizada por su escasa toxicidad y tuvo un importante papel en el desenlace de la guerra al salvar a W. Churchill de una neumonía que amenazaba su vida en un momento crítico del conflicto bélico. La sulfaguanidina se empleó en las disenterías bacilares durante las campañas del Medio y Lejano Oriente. En los años anteriores a la generalización del uso de la penicilina, las sulfamidas fueron los agentes fundamentales de la quimioterapia antibacteriana, cambiaron drásticamente la orientación del tratamiento de la enfermedades infecciosas y evitaron millones de muertes. En 1949 se disponía de más de cincuenta formas orales y tópicas, y aunque el advenimiento de los antibióticos redujo considerablemente su campo de aplicación, las sulfamidas han seguido ocupando un lugar destacado en el arsenal terapéutico del médico para algunas infecciones específicas, siendo un ejemplo muy significativo el papel que la asociación del sulfametoxazol con la trimetoprima ha tenido durante el último tercio del siglo xx, tanto en la atención primaria como en la especializada. Todos estos descubrimientos supusieron la culminación de la búsqueda de la famosa "bala mágica" iniciada por Ehrlich a finales del siglo xix.

### ¿PRONTO FINAL DE LAS SULFAMIDAS?

Estas sustancias eran tan conocidas por los ingleses que, en 1936, Fleming trató a un colaborador (Hare), que se había infectado un dedo con estreptococos, con *Prontosil* logrado a través de amigos alemanes de Wright; el resultado fue tan espectacular y el entusiasmo de Fleming de tal

grado, que éste trasladó sus experiencias con penicilina a ensayos con *Prontosil*. Quizás hubiera sido lógica la investigación en torno a las sulfamidas, cuya eficacia ya estaba reconocida y su investigación inicial relativamente resuelta.

Sólo la competencia comercial y científica y la situación política del momento, pueden explicar el empeño por desarrollar una línea de investigación propia con nuevas moléculas. El desencadenamiento de la Segunda Guerra Mundial confirma estos hechos. El liderazgo de los países anglosajones en la producción de antibióticos durante muchos años dio pie a curiosas competencias conceptuales, terminológicas, comerciales...

Muy recientemente se ha intentado introducir una técnica ingeniosa, pero de dudosa eficacia: la quimioterapia fotodinámica, especialmente en tumores pero también en infecciones. Consistiría en administrar un colorante inactivo y aplicar luz roja en el foco para activarlo y conferirle actividad antimicrobiana.

La Primera Guerra Mundial transformó el mundo de los colores, ¿pero qué habría ocurrido si el resultado de la Segunda hubiera sido otro? Es muy posible que la penicilina hubiera quedado como una curiosidad científica y hoy no la utilizaríamos porque la eficacia y economía de las sulfamidas, y la mayor sencillez en la obtención de nuevos productos y derivados con el desarrollo de la ingeniería química, nos habría adelantado la época de los antimicrobianos de síntesis.

### BIBLIOGRAFÍA

- Anissimov, M. Primo Levi o la tragedia de un optimista. Universidad Complutense, Madrid 2001.
- Barberán, J., García Rodríguez, J.A., González, J., Prieto, J. Historia de los antimicrobianos. SCM, Madrid 2003.
- Beward, C. The culture of fashion. Manchester University Press, Manchester 1995.
- Brock, W. Historia de la química. Alianza, Madrid 1998.
- Garfield, S. Malva. Historia del color que cambió el mundo. Península, Barcelona 2000.
- Martín Muricio, A. La química romántica. Diario ABC, 7-12-1998; 3.
- Prieto, J., Gomis, M. Impresionismo y Microbiología. Círculo Médico, Madrid 1999.
- Reinhardt, C., Travis, A. Heinrich Caro and the Creation of Modern Chemical Industry. Kluwer Academic Publishers, Amsterdam 2000.