

La prehistoria de los antimicrobianos

Joaquín Ruiz Blázquez

En la historia hay momentos puntuales que, por su simbología o relevancia, se toman como puntos de inflexión, como lindes que delimitan y amojonan espacios temporales. Así, se toma como punto final de la Edad Media la llegada de Colón a América en 1492. No obstante cabe decir que algunos historiadores discrepan, considerando que ese honor corresponde a la caída definitiva del depauperado, por esas fechas, Imperio Bizantino en 1453. Personalmente, y sin entrar en disquisiciones filosóficas, que no creo correspondan a este texto, considero que el final de la Edad Media, en España al menos, no es ninguna de esas fechas, y de hecho no es una fecha exacta, si no que sería un periodo de transición paulatina que tendría lugar a lo largo del reinado de la última reina de la casa Trastámara, la tristemente famosa Juana I (más conocida por el desafortunado nombre de Juana la Loca).

En el mundo de la medicina también existen hechos que marcan un antes y un después. Entre estos se encuentra el descubrimiento de los antibacterianos. Es de común consenso tomar como inicio de la llamada era antibiótica el momento en el que la penicilina se introdujo en la práctica clínica, allá por los años 40, durante la II Guerra Mundial y considerar a Fleming como el descubridor de la misma en 1929 y, por extensión, padre de la citada era.

Aparentemente nadie discrepa, todo el mundo otorga a esa fecha y a ese investigador el privilegio de ser tomados como punto de arranque de una época en la que por fin se podía atacar a los gérmenes de una manera directa y eficiente (evidentemente, el hecho de que los microorganismos desarrollen mecanismos de resistencia a los antibióticos es harina de otro costal).

No obstante, esa consideración, ese común consenso, esa idea tan extendida, esa visión utópica, que más de uno tiene en la calle, de un Fleming triunfal tras el descubrimiento de la penicilina, no tiene por que ser correcta, y a decir verdad no lo es. Por

ejemplo, la penicilina no la introdujo Fleming en la práctica clínica cuando la descubrió, allá por 1929, si no que esa labor fue obra de Florey y Chain, y que por ello en el año 1945 compartieron con Fleming el Nobel de Medicina. Sin embargo, los nombres de Florey y Chain, por mucho que ganasen el máximo galardón científico, y pese a que en el mundillo de los antibacterianos se les reconozca su mérito, fuera de él permanecen en el más perfecto de los olvidos. La penicilina es para todo el mundo patrimonio exclusivo de Fleming.

Esto por lo que hace a la parte de los méritos de introducir la penicilina en la práctica clínica habitual, y por ende al inicio de la actual era antibiótica. ¿Pero, que pasa si nos remontamos a épocas anteriores a 1940? A lo que se podría dar en llamar era preantibiótica. De entrada, aunque sea algo contradictorio, nos encontraríamos con productos bactericidas utilizados de manera regular en clínica para tratar diversos tipos de infección. Así, en 1939, Dubos introdujo la tirotricina, mezcla de dos péptidos: la gramicina y la tirocidina. Ambos son productos naturales producidos por *Bacillus brevis*, activos frente a bacterias Gram-positivas. Dada su toxicidad, sólo tuvo, y aún tiene, aplicaciones tópicas.

Bastante más conocido es el prontosil (primera sulfamida utilizada en la clínica) que se empezó a utilizar en 1935, de la mano de Domagk, hecho por el que se le concedió un Nobel en el año 1939. El que por avatares de la historia no pudiese recoger su diploma y medalla hasta 1947 es algo que no viene al caso. Podemos remontarnos más en el tiempo, y llegar, por ejemplo, a los vuelos de 1899, donde nos encontraríamos con la piodianasa, substancia producida por *Pseudomonas aeruginosa*, que Emmerich y Low empezaron a utilizar para tratar diferentes infecciones, aunque por su toxicidad pronto se vio relegada a ser utilizada únicamente como tratamiento tópico primero, y al olvido después.

Pero, ¿Y si en vez de mirar los productos que se utilizaban en la clínica, en mayor o menor medida, paramos mientes en las polvorientas y ajadas publicaciones que se adocen en los anaqueles de herrumbrosas bibliotecas? Si exhumásemos textos anteriores a 1929 encontraríamos que una serie de perfectos desconocidos había publicado interesantísimos resultados en el área de los antimicrobianos. Yéndonos atrás en el tiempo, hasta los últimos estertores del siglo XIX, encontraríamos la tesis doctoral de Ernst Duchesne, un médico militar francés que hoy en día da nombre a la facultad de Medicina de la Universidad de Lyon. En su tesis, defendida en 1897, Duchesne, no ya tan sólo describe la capacidad de *Penicillium glaucum* de producir una substancia capaz de eliminar bacterias patógenas, si no que efectuó estudios sobre la capacidad curativa que poseía en ratones infectados experimentalmente. Si leemos su trabajo, vemos que describe la penicilina 31 años antes que Fleming y que comprueba in vivo su capacidad terapéutica 43 años antes de que la demostrasen Florey y Chain. Su trabajo podría ser la más antigua descripción, con conocimiento de causa, de la penicilina, si no fuese por el pequeño detalle de que todavía existe, al menos, un trabajo anterior, el de Vincenzo Tiberio, otro médico militar, en este caso italiano, absolutamente desconocido, el cual publicó sus resultados en 1895. Al igual que Duchesne demostró no ya tan sólo la capacidad bactericida de las substancias secretadas por *Penicillium*, si no que también efectuó estudios curando infecciones experimentales en ratones.

Podemos no centrarnos de manera tan específica en la penicilina, si revisamos otros trabajos en nuestra labor de arqueólogos nos topáramos con que en 1925, sólo cuatro años antes de la aparición del paradigmático artículo de Fleming, Gratia, Dath y Rosenthal publicaron sus estudios sobre la actividad bactericida de sustancias producidas por actinomicetos, la luego llamada actinomicetina, como similarmente había hecho en 1921 Lipsky. En 1889 Woodhead y Wood comprobaron que medios de cultivo donde había crecido *Pseudomonas aeruginosa* tras ser esterilizados por filtración, devenían inservibles para hacer crecer determinados microorganismos (*Vibrio cholerae*, ...). Resultados similares ya habían sido obtenidos con anterioridad en 1888 por Freudenreich y Soyka de manera independiente. En 1887 Guignard y Charrin demostraron que tras la capacidad de *Pseudomonas aeruginosa* de inhibir el crecimiento de *Bacillus anthracis*, subyacía la implicación de toxinas (la piocianasa, ulteriormente introducida en clínica con escaso éxito, como ya se ha citado). Ese mismo año Emmerich demostró que se podía curar el carbunco, ese hogaño tan mal llamado, en nuestra prensa diaria, ántrax, en conejos, mediante la coinfección con *Pseudomonas aeruginosa*. Por último, citar los trabajos de Garré, que también en 1877 publicó sus resultados demostrando el “antagonismo” vital entre microorganismos (la capacidad de unos de inhibir el crecimiento de otros).

Por aquello de dar una nueva vuelta de tuerca a la historia de los antibióticos en general y de la penicilina en particular, podemos recrearnos en estudios aún más antiguos, simples observaciones empíricas, aunque muy sugerentes, en que ya se empieza a denotar la existencia de sustancias bactericidas. Así Pasteur y Joubert en 1877 observaron la inhibición de cultivos de *B.anthraxis* por contaminación de hongos. Tyndall en 1876 describe la capacidad de *Penicillium* de inhibir el crecimiento bacteriano. En 1874 Roberts constató que los cultivos de *Penicillium glaucum* no se contaminaban con bacterias. En 1871 Lister observó que en orinas contaminadas por hongos no podían crecer bacterias. Por las mismas fechas Billroth describió que la aparición de *Penicillium* en cultivos de *Streptococi* impedía el crecimiento de estos últimos, sugiriendo, no tan erróneamente, que *Penicillium* podía modificar el medio haciéndolo inservible para el crecimiento bacteriano.

Es sumamente curioso que, con todos estos datos a nuestro alcance, se considere a Fleming y a la penicilina como el punto de arranque de la era antibiótica. Ello posiblemente se deba a un par de factores básicos: la amplia utilización de la misma durante los últimos años de la II Guerra Mundial, que dio carta de naturaleza a la penicilina como el antibiótico por antonomasia y la necesidad humana de poner fechas, antes y después, de marcar lindes que permitan una interpretación fácil y cómoda. Y aquí tal vez influya el hecho de que los trabajos de Florey y Chain se llevaron a cabo en Gran Bretaña, lo cual posiblemente hizo que tuviesen mejor conocimiento de los resultados de Fleming que de los de Duchesne o Tiberio, por ejemplo.

Siempre es más cómodo decir que la era antibiótica nació en los años 40, y que el padre de la misma fue Fleming, gracias a su hallazgo en 1929, que no decir que desde el siglo XIX se tenía constancia de la existencia de productos antibacterianos, incluyendo la propia penicilina y que; disponiendo de medios para intentar buscarles un uso en la terapéutica humana, habiéndose concluido en trabajos realizados por diferentes investigadores el enorme potencial al respecto, comprobándose su efecto curativo en el

tratamiento de infecciones experimentales en animales de laboratorio; se dejaron en el olvido. Dejar en el olvido los descubrimientos es algo que no acaba de encajar en muchas mentalidades, aún cuando sea un hecho sumamente frecuente. A quien dude de la vigencia de esta frase le reto, por ejemplo, a que se adentre en cualquier hemeroteca universitaria y revise las tesis depositadas, seguro que encontrará trabajos de un gran interés, que jamás han sido divulgados, o, sin ir más lejos, que revise publicaciones de hace 30 ó 40 años, en sus paginas seguro que duermen resultados de gran valor.

¿Acaso las leyes de Mendel, publicadas en 1866, eran conocidas en el umbral del siglo XX? Estaban perdidas en las estanterías de numerosas bibliotecas, y si no hubiese sido por la disputa acaecida en 1900 entre Hugo de Vries, Carl Correns y Erich Von Tschermak por la paternidad de esas leyes, difícilmente el reconocimiento hubiese recaído en el monje austriaco, con suerte, y recalco lo de suerte, pasaría como con Gratia, Duchesne, Tiberio, y a saber cuantos más, se tendría constancia de su existencia, y se sabría que en 1866 ya había expuesto la misma teoría, pero las leyes de la herencia genética habrían sido descritas a todos los efectos en 1900 por de Vries, Tschermak o Correns, y uno de ellos sería hoy el padre de la genética moderna, mientras Mendel sería poco más que un monje forfo de los guisantes. Un simple ejemplo de lo que digo ¿Alguien recuerda que Graham Bell robó la idea del teléfono a un pobre inventor de origen italiano llamado Antonio Meucci?

En la ciencia, como en la historia existen numerosos olvidos, hallazgos que son recurrentemente encontrados y, misteriosamente, olvidados una y otra vez. Retomando el inicio de este escrito, Colón fue el descubridor de América, pero hay quien cuenta que con anterioridad, en la misma segunda mitad del siglo XV, Alonso Sánchez de Huelva ya llegó a las Antillas, y, está constatado, que los vikingos tocaron las costas del Labrador y Terranova por los vuelos del año 1000. Eso, claro, sin contar con lo más evidente, y habitualmente olvidado, la primera persona que columbro América en el horizonte, y por tanto el genuino descubridor en última instancia, fue un perfecto desconocido que hace más de veinte o treinta mil años deambulaba por el estrecho de Bering.