

CRONICA

El Descubrimiento de la Penicilina

Observaciones Experimentales

(Continuación)

El siguiente paso fué tocar la colonia de hongos con un alambre de platino y trasladar algunos esporos a un tubo de cultivo de medio Sabouraud que, para el bacteriólogo corriente, es el medio acostumbrado de hacer crecer hongos. Es interesante que, hasta hace poco, toda la penicilina empleada clínicamente ha sido producida partiendo de sub-cultivos de este tubo original. Este primer cultivo puro del hongo no ha sobrevivido estos años, pero la placa de cultivo original con la colonia de hongos que provocara la disolución de las colonias estafilocócicas todavía existe. La conservación de este cultivo demuestra que aunque no me fué posible concentrar suficientemente la sustancia anti-séptica para uso terapéutico, yo no la consideraba como un cultivo memorable.

Habiendo conseguido un cultivo puro, lo hice crecer en caldo nutriente ordinario usado por los bacteriólogos. Creció en la superficie como una masa con aspecto de fieltro. Al cabo de una semana vimos que el líquido del cultivo diluido unas 500 a 800 veces, inhibía por completo el crecimiento de estafilococos, y era por consiguiente unas dos o tres veces más fuerte en este aspecto que el ácido fénico puro. No había pues duda de que la sustancia antibacteriana producida por el hongo era una sustancia notable y requería ulteriores investigaciones.

El hongo correspondía al género *Penicillium*, de modo que la sustancia activa, que entonces era (y sigue siéndolo cuando esto se escribe) de constitución química desconocida, se bautizó con el nombre de *Penicillina*. El hongo se identificó más tarde como *Penicillium notatum*, especie que había sido descubierta por Westling en el hisopo en putrefacción en Noruega (Thom).

Por el aspecto de la placa original, resultaba evidente que la penicilina era fácilmente difusible en agar, lo mismo que

lo era la lizosima, que había yo investigado unos seis años antes. La técnica empleada con la lizosima era aplicable a la penicilina. Un método usado y descrito en mi trabajo original era cortar una tira de agar de una placa de cultivo, plantar diversas bacterias en vetas a ángulos rectos con el canal así formado, y luego llenar éste con agar mezclado con penicilina. La sustancia activa se difundía en el agar e inhibía las diferentes bacterias hasta una distancia variable según su sensibilidad a la penicilina. Algunas de ellas, tales como el *B. coli* o el *H. influenzae*, no se inhibieron en absoluto, en tanto que otras, tales como estafilococo, estreptococo, neumococo, gonococo y el bacilo diftérico, no crecieron en las cercanías de la tira de penicilina. Resultaba pues claro que la penicilina tenía una acción específica sobre ciertas bacterias y no afectaba a otras, y es interesante que las bacterias que originalmente se vió que eran sensibles en esta forma al cultivo líquido sin purificar son las mismas que se ha visto después que son afectadas por la penicillina concentrada usada clínicamente.

En vista de los resultados obtenidos anteriormente con los antisépticos químicos de uso corriente, procedí a probar si, como aquéllos, la penicillina era venenosa para los leucocitos humanos. Carecía de efecto venenoso y tampoco era tóxica al ser inyectada a animales.

Conclusiones

Por consiguiente, contábamos con una sustancia antiséptica que en aquel tiempo era única en poseer fuerte efecto inhibitorio sobre muchas de las bacterias comunes que infectan el organismo humano, pero no era tóxica para los animales ni para leucocitos humanos. Por desgracia se trataba de una sustancia muy inestable, y los primeros intentos de concentrarla tuvieron escaso éxito. Aunque se llevaron a cabo con mediano éxito algunas observaciones de tanteo sobre la acción antiséptica local del líquido sin purificar, su inestabilidad y el corto número de casos infectados en el hospital en tiempo de paz hizo que su empleo clínico no se continuase con perseverancia.

Sin embargo, los resultados de laboratorio, junto con las escasas observaciones clínicas, me hicieron decir en el resumen de mi trabajo original, en 1919, que:

"Pudiera ser un antiséptico eficaz para su aplicación o su inyección a áreas infectadas con microbios sensibles a la penicillina."

y en 1931 en un artículo sobre el uso de antisépticos:

"Es muy probable que ésta, o una sustancia química de naturaleza semejante, habrá de usarse en el tratamiento de las heridas infectadas."

Las palabras "sustancia química de naturaleza semejante" surgieron de la idea de que algún día un químico descubriría la naturaleza del principio activo, lo sintetizaría, y usaría ésta u otra modificación como agente quimioterapéutico. Esto ocurría años antes de la introducción de las sulfonamidas y en una época en que la única quimioterapia antibacteriana eficaz era el tratamiento de la sífilis mediante modificaciones del salvarsán de Ehrlich.

Desde 1929 he usado constantemente la penicilina para cultivo diferencial, pero su empleo con fines terapéuticos prácticos quedó en suspenso hasta que los investigadores de Oxford comenzaron sus trabajos.

EL DESCUBRIMIENTO DE LAS PROPIEDADES QUIMIOTERAPÉUTICAS DE LA PENICILINA

E. CHAIN, Ph.D., & H. W. FLOREY, M. B. Ph.D., F.R.S.
de la Escuela de Patología Sir William Dunn, de Oxford

El Profesor Fleming ha explicado cómo descubrió que el hongo *Penicillium notatum* produce una sustancia que inhibe el crecimiento de determinadas bacterias patógenas y los experimentos que llevó a cabo con dicha sustancia. En este artículo nos proponemos seguir los pasos que condujeron al descubrimiento de las propiedades quimioterapéuticas de la penicillina y con el tiempo a su empleo en el tratamiento de enfermedades en el hombre.

Investigación Planteada de los Antibióticos

Se nos antoja de interés dar a conocer la razón por la cual la investigación se emprendió en Oxford. En 1929, uno de nos-

otros (H. M. F.) comenzó a trabajar con una sustancia antibacteriana, lisozima, que había sido descubierta por Fleming en 1922. Durante 1930 y años sucesivos esta labor fué proseguida hasta que la enzima fué purificada por Roberts (1937) y su substrato fué caracterizado (Epstein & Chain, 1940). Durante la última parte de estos trabajos, los presentes autores prepararon un plan para la investigación sistemática de sustancias antibacterianas producidas por micro-organismos. Se creyó que aquéllas pudieran tener un interés químico y biológico, especialmente ya que muchas de ellas eran activas contra las bacterias patógenas.

Ya en 1877, Pasteur & Joubert habían observado que el crecimiento de determinados organismos transportados por el aire inhibía el desarrollo del ántrax, y sugirieron que este hecho pudiera tener una importancia terapéutica. Desde entonces, se han visto muchos ejemplos de producción de una sustancia por un microbio que inhibe el crecimiento de otros. Estas inhibiciones son debidas a productos metabólicos recientemente denominados "antibióticos".

Se han hecho intentos para utilizar estas sustancias en la medicina, siendo el más notable el de Emmerich & Loew (1929) quienes extrajeron "piocianasa" del *Ps. pyocyanea*, y Dubos (1939) que extrajo gramicidina, una de dos polipéptidos procedente del *B. brevis*.

La labor de Oxford sobre antibióticos comenzó a desarrollarse en 1938. Para las primeras investigaciones se eligieron la "piocianasa" y la penicilina entre cierto número de antibióticos conocidos. De los datos de la literatura parecía desprenderse que la última sustancia era inestable y por consiguiente difícil de extraer, pero el hecho de ser activa contra una serie de organismos patógenos importantes inclinó la balanza en favor suyo. Además, tanto Fleming (1932) como Clutterbuck, Lovell & Raistrick (1932) habían manifestado que la actividad de la penicilina pudiera, en determinadas condiciones, conservarse en el medio de cultivo por espacio de algunas semanas. Parecía pues, digno de ver si podían hallarse condiciones apropiadas para la extracción de la sustancia de modo que pudiera llevarse a cabo nuevos análisis tanto de sus propiedades bioquímicas como biológicas.

(Continuará)
