

Fechas trascendentes de la ciencia: 1928 Descubrimiento de la penicilina

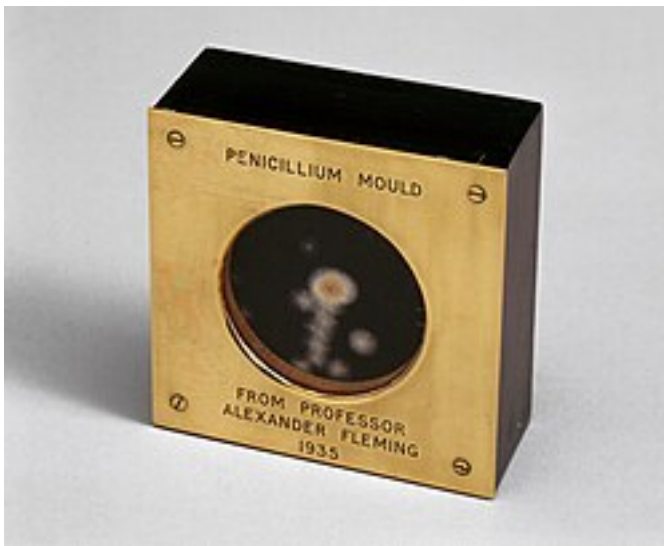
El **descubrimiento de la penicilina** fue uno de los hallazgos científicos más importantes en la historia de la medicina .

Las sociedades antiguas utilizaban **mohos para tratar infecciones** y, en los siglos siguientes, muchos observaron la **inhibición del crecimiento bacteriano por parte de estos**.

Mientras trabajaba en **el Hospital St. Mary's de Londres** en 1928, el **médico escocés Alexander Fleming** fue el primero en demostrar experimentalmente que **un moho del género *Penicillium* secreta una sustancia antibacteriana, a la que denominó "penicilina".**

Se descubrió que el moho era una **variante de *Penicillium notatum*** (ahora llamado ***Penicillium rubens***), un contaminante de un cultivo bacteriano en su laboratorio.

El trabajo sobre la penicilina en St. Mary's **finalizó en 1929**.



Muestra de moho de penicilina presentada por Alexander Fleming a Douglas Macleod en 1935.

En 1939, un equipo de científicos de la **Escuela de Patología Sir William Dunn de la Universidad de Oxford** , liderado por **Howard Florey** e integrado por **Edward Abraham** , **Ernst Chain** , **Jean Orr-Ewing** , **Arthur Gardner** , **Norman Heatley** y **Margaret Jennings** , comenzó a investigar la penicilina.

Desarrollaron un método para **cultivar el moho, así como para extraer, purificar y almacenar la penicilina.**

Crearon un ensayo para medir su pureza.

Realizaron experimentos con animales para determinar la seguridad y la eficacia de la penicilina antes de llevar a cabo ensayos clínicos y pruebas de campo.

Derivaron su fórmula química y determinaron su mecanismo de acción.

El sector privado y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos localizaron y produjeron nuevas cepas y desarrollaron técnicas de producción en masa.

La penicilina se convirtió en una **pieza clave del esfuerzo bélico aliado en la Segunda Guerra Mundial** , salvando la vida de miles de soldados.

Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1945 por su descubrimiento y desarrollo.

Muchas culturas antiguas, incluidas las de **Australia, China, Egipto, Grecia e India**, descubrieron de forma independiente las **propiedades beneficiosas de los hongos y las plantas para el tratamiento de infecciones** .

Estos tratamientos solían ser eficaces porque muchos organismos, incluidas **muchas especies de moho, producen de forma natural sustancias antibióticas**

Sin embargo, los antiguos practicantes no podían identificar ni aislar con precisión los componentes activos de estos organismos.



Alexander Fleming en su laboratorio del Hospital St Mary's , Londres, 1943.

Mientras trabajaba en [el](#) Hospital St Mary's de Londres en 1928, el médico escocés **Alexander Fleming** investigaba el patrón de variación de ***S. aureus*** .

Se inspiró en el descubrimiento del médico irlandés **Joseph Warwick Bigger** y sus dos estudiantes, **CR Boland** y **RAQ O'Meara**, en el Trinity College de Dublín en 1927.

Bigger y sus estudiantes descubrieron que al cultivar una cepa particular de ***S. aureus***, a la que habían

denominado "Y" y aislado un año antes del pus de un absceso axilar de un paciente , **la bacteria se desarrollaba en diversas cepas.**

Publicaron su descubrimiento como "**Colonias variantes de *Staphylococcus aureus***" en ***The Journal of Pathology and Bacteriology*** , concluyendo:

*Nos sorprendió y nos inquietó bastante encontrar, en varias placas, **diversos tipos de colonias que diferían completamente de la colonia típica de Aureus .***

Algunas eran completamente blancas; otras, blancas o del color habitual, presentaban una superficie rugosa y márgenes crenados.

Fleming y su becario de investigación **Daniel Merlin Pryce** llevaron a cabo este experimento, pero Pryce fue trasladado a otro laboratorio a principios de 1928.

Tras unos meses trabajando solo, un nuevo becario, **Stuart Craddock**, se unió a Fleming.

Su experimento fue un éxito y Fleming planeó y aceptó escribir un informe en ***A System of Bacteriology*** que sería publicado por el **Medical Research Council (MRC)** a finales de 1928.

En agosto, Fleming pasó las vacaciones de verano con su familia en su casa de campo The Dhoon en Barton Mills , Suffolk.

Antes de abandonar su laboratorio, **inoculó varias placas de cultivo con *S. aureus*.**

Mantuvo las placas a un lado en una esquina de la mesa, lejos de la luz solar directa y para dejar espacio para que Craddock trabajara en su ausencia.

Durante sus vacaciones, fue nombrado **catedrático de Bacteriología en la Facultad de Medicina del Hospital St Mary's el 1 de septiembre de 1928.**

Llegó a su laboratorio el 3 de septiembre, donde Pryce lo esperaba para saludarlo.

Mientras él y Pryce examinaban las placas de cultivo, encontraron una con la tapa abierta y el cultivo contaminado con un moho azul verdoso.

En la placa contaminada, las bacterias alrededor del moho no crecieron, mientras que las que estaban más lejos crecieron normalmente, lo que significa que el moho mató a las bacterias.

Fleming comentó mientras observaba la placa: "***Eso es curioso***".

Pryce le comentó a Fleming: "*Así es como descubriste la **lisozima***".

Fleming fotografió el cultivo y tomó una muestra del moho para su identificación antes de conservar el cultivo con formaldehído .



El Hospital St Mary's mostrando el laboratorio de Fleming y la calle Praed.

Fleming reanudó sus vacaciones y regresó en septiembre.

Según sus notas del 30 de octubre, **recolectó el moho original y lo cultivó en placas de cultivo.**

Después de cuatro días, descubrió que en las placas se desarrollaban **grandes colonias del moho.**

Repitió el experimento con los mismos resultados de eliminación de bacterias.

Posteriormente relató su experiencia:

*Cuando desperté justo después del amanecer del **28 de septiembre de 1928**, desde luego no tenía previsto revolucionar la medicina descubriendo el primer antibiótico del mundo, o asesino de bacterias. Pero supongo que eso fue exactamente lo que hice.*

Concluyó que el moho liberaba una **sustancia que inhibía el crecimiento bacteriano**, y produjo un caldo de cultivo del moho y **posteriormente concentró el componente antibacteriano**.

Después de realizar pruebas contra diferentes bacterias, descubrió que **el moho solo podía matar bacterias Gram positivas específicas** .

Por ejemplo, ***el estafilococo* , *el estreptococo* y el bacilo de la difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)** se eliminaban fácilmente; pero **no había ningún efecto sobre la bacteria de la fiebre tifoidea (*Salmonella typhimurium*) ni sobre una bacteria que antes se creía causante de la gripe (*Haemophilus influenzae*)**.

Preparó un método de cultivo a gran escala a partir del cual podía obtener **grandes cantidades del jugo del moho**.

Llamó a este jugo "**penicilina**", explicando que el motivo era "**para evitar la repetición de la frase bastante engorrosa 'filtrado de caldo de moho'**".

Inventó el nombre el **7 de marzo de 1929**.

En su discurso de aceptación del Premio Nobel dio una explicación adicional, diciendo:

*Con frecuencia me han preguntado por qué inventé el nombre "**penicilina**". Simplemente seguí las normas más ortodoxas y acuñé una palabra que explicaba que la penicilina se derivaba de una **planta del género Penicillium**, del mismo modo que hace muchos años se inventó la **palabra " digitalina "** para una sustancia derivada de la planta **Digitalis** .*

Para que se produjera el efecto que Fleming observó en los cultivos de estafilococos, **el moho debía estar creciendo antes de que las bacterias comenzaran a crecer**, ya que **la penicilina solo es eficaz contra las bacterias cuando se están reproduciendo**.

Por fortuna, la temperatura en el laboratorio durante ese agosto fue óptima primero para el crecimiento del moho, por debajo de 20 °C (68 °F), y más adelante en el mes para las bacterias, cuando alcanzó los 25 °C (77 °F).

Si Fleming no hubiera dejado los cultivos en su mesa de laboratorio y los hubiera colocado en una incubadora, el fenómeno no se habría producido.

Fleming no tenía formación en química; dejó todo el trabajo químico a **Craddock**, comentando en una ocasión: «*Soy bacteriólogo, no químico*».

En enero de 1929, reclutó a **Frederick Ridley**, su antiguo becario de investigación que había estudiado bioquímica, específicamente para estudiar las **propiedades químicas del moho**.

Pero no lograron aislar la penicilina, y antes de que terminaran los experimentos, tanto Craddock como Ridley dejaron a Fleming para buscar otros trabajos.

Fue debido a su fracaso en aislar el compuesto que **Fleming prácticamente abandonó la investigación sobre los aspectos químicos de la penicilina**.

Tras comparar su estructura con la de diferentes especies de *Penicillium*, Fleming creyó inicialmente que su espécimen era ***Penicillium chrysogenum***, una especie **descrita por el microbiólogo estadounidense Charles Thom en 1910**.

Afortunadamente, **Charles John Patrick La Touche**, un botánico irlandés, se había incorporado recientemente a St Mary's como **micólogo** para investigar los hongos como causa del asma.

La Touche identificó el espécimen como *Penicillium rubrum*, la identificación que Fleming utilizó en su publicación.

En 1931, Thom reexaminó diferentes *Penicillium* , incluyendo el espécimen de Fleming.

Llegó a una **conclusión confusa**, afirmando:

"Ad. 35 [el espécimen de Fleming] es *P. notatum* **WESTLING**. Este es un miembro de la serie *P. chrysogenum* con conidios más pequeños que el propio *P. chrysogenum* ".

Desde entonces, el moho de Fleming fue denominado indistintamente *P. notatum* y *P. chrysogenum*.

Pero Thom adoptó y popularizó el uso de *P. chrysogenum* .

Además de *P. notatum* , especies recién descubiertas como *P. meleagrinum* y *P. cyaneofulvum* fueron reconocidas como miembros de *P. chrysogenum* en 1977 .

Para resolver la confusión, el Decimoséptimo Congreso Botánico Internacional celebrado en Viena, Austria, en 2005 adoptó formalmente el nombre *P. chrysogenum* como nombre conservado (*nomen conservandum*).

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético en 2011 revelaron que **el moho de Fleming pertenece a *P. rubens*** , una especie descrita por el **microbiólogo belga Philibert Biourge en 1923.**



Fleming trabajando en su laboratorio en el Hospital St Mary's de Londres durante la Segunda Guerra Mundial.

El origen de la contaminación fúngica en el experimento de Fleming siguió siendo una especulación durante varias décadas.

En 1945, Fleming sugirió **que las esporas fúngicas entraron por la ventana que daba a la calle Praed** .

Esta historia se consideró un hecho y se popularizó en la literatura, comenzando con el **libro de George Lacken de 1945, *The Story of Penicillin*** .

Pero más tarde fue refutada por sus colegas, incluido Pryce, quien testificó mucho después que **la ventana del laboratorio de Fleming permanecía cerrada todo el tiempo**.

Ronald Hare también coincidió en 1970 en que la ventana solía estar cerrada con llave porque era difícil

de alcanzar debido a una gran mesa con aparatos colocada frente a ella.

En 1966, La Touche le dijo a Hare que le había dado a Fleming trece especímenes de hongos (diez de su laboratorio) y que solo uno de su laboratorio mostraba actividad antibacteriana similar a la de la penicilina.

Después de esto, se llegó al consenso de que **el moho de Fleming provenía del laboratorio de La Touche, un piso más abajo del de Fleming, como esporas que habían entrado flotando por las puertas abiertas.**

Craddock desarrolló una infección grave del antro nasal (sinusitis) y fue sometido a cirugía.

Fleming utilizó la apertura quirúrgica del conducto nasal y comenzó a inyectar penicilina el 9 de enero de 1929 pero sin ningún efecto, **probablemente porque la infección era con *H. influenzae* , una bacteria no susceptible a la penicilina.**

Fleming entregó algunas de sus muestras originales de penicilina a su colega, el **cirujano Arthur Dickson Wright para pruebas clínicas en 1928.**

Aunque Wright dijo que "*parecía funcionar satisfactoriamente*", no hay registros de su uso.

En 1930 y 1931, **Cecil George Paine**, un patólogo del Royal Infirmary en Sheffield , **fue el primero en usar con éxito la penicilina para tratamiento médico.**

Intentó tratar la **sicosis (erupciones en los folículos de la barba) con penicilina**, pero no tuvo éxito, probablemente porque el fármaco no penetraba lo suficientemente profundo en la piel.

Curó a tres bebés con **oftalmía neonatal** , una infección ocular, y a un minero local cuyo ojo se había infectado después de un accidente, pero no publicó su trabajo.

El descubrimiento de Fleming fue considerado inicialmente sin importancia.

Incluso cuando mostró sus placas de cultivo a sus colegas, solo recibió una respuesta indiferente.

Describió el descubrimiento el 13 de febrero de 1929 ante el Club de Investigación Médica .

Su presentación, titulada "*Un medio para el aislamiento del bacilo de Pfeiffer* ", no recibió ninguna atención particular.

En 1929, Fleming informó de sus hallazgos al ***British Journal of Experimental Pathology*** el 10 de mayo de 1929 y los publicó en el número del mes siguiente.

Su artículo no atrajo ninguna atención seria.

El propio Fleming no estaba seguro de la aplicación médica de su trabajo y estaba más preocupado por su aplicación para el aislamiento bacteriano, como concluyó:

*Además de su **posible uso en el tratamiento de infecciones bacterianas**, la penicilina es sin duda útil para el bacteriólogo por su **capacidad de inhibir microbios no deseados en cultivos bacterianos**, lo que permite **aislar fácilmente bacterias resistentes a la penicilina**.*

*Un ejemplo notable de esto es el **fácil aislamiento del bacilo de Pfeiffer de la influenza** cuando se utiliza penicilina... Se sugiere que puede ser un **antiséptico eficaz para su aplicación o inyección en áreas infectadas con microbios sensibles a la penicilina**.*

GE Breen, miembro del Chelsea Arts Club , le preguntó una vez a Fleming si creía que alguna vez sería posible hacer un uso práctico de la penicilina.

Fleming miró al vacío por un momento y luego respondió: *"No lo sé. Es demasiado inestable. Tendrá que ser purificada, y no puedo hacerlo yo solo"*.

En 1941, el ***British Medical Journal*** informó que

La colonia original de este moho, que resultó ser ***Penicillium notatum*** , inhibía el crecimiento de

estafilococos en su proximidad, y los cultivos líquidos de la misma contenían una **sustancia, conocida desde entonces como "penicilina"**, que inhibía fuertemente el crecimiento de diversas bacterias, **principalmente Gram positivas.**

Se empezó a utilizar en el Hospital St. Mary's y en otros lugares como ingrediente en medios de cultivo selectivos, y **no parece haber sido considerada útil desde ningún otro punto de vista.**

Aunque Ridley y Craddock habían demostrado que la penicilina era soluble en éter , acetona y alcohol, así como en agua —información que sería crucial para su aislamiento—, Fleming afirmó erróneamente que era soluble en alcohol e insoluble en éter y cloroformo , lo cual no se había comprobado.

De hecho, la penicilina es soluble en etanol , éter y cloroformo.

En **1944, Margaret Jennings** determinó cómo actúa la penicilina y demostró que **no tiene efectos líticos sobre los organismos maduros**, incluidos los estafilococos; **la lisis solo ocurre si la penicilina actúa sobre las bacterias durante sus etapas iniciales de división y crecimiento**, cuando interfiere con el proceso metabólico que forma la pared celular .

Esto puso en duda la explicación de Fleming, ya que el moho debía haber estado presente antes que los estafilococos.

Durante los siguientes veinte años, todos los intentos de replicar los resultados de Fleming fracasaron.

En 1964, Ronald Hare aceptó el reto.

Al igual que quienes lo precedieron, descubrió que no podía lograr que el moho creciera correctamente en una placa que contenía colonias de estafilococos.

Reexaminó el artículo de Fleming y las imágenes de la placa de Petri original .

Intentó replicar la disposición original de la placa para que hubiera un gran espacio entre los estafilococos.

Entonces logró que el moho creciera, pero no tuvo ningún efecto sobre las bacterias.

Finalmente, **el 1 de agosto de 1966, Hare logró replicar los resultados de Fleming.**

Sin embargo, cuando lo intentó de nuevo dos semanas después, el experimento fracasó.

Consideró si el clima tenía algo que ver, ya que ***Penicillium* crece bien en temperaturas frías, pero los estafilococos no.**

Realizó una serie de experimentos con la temperatura cuidadosamente controlada y descubrió que **la**

penicilina se "redescubría" de forma fiable cuando la temperatura era inferior a 20 °C (68 °F), pero nunca cuando superaba los 32 °C (90 °F).

Consultó los registros meteorológicos de 1928 y descubrió que, al igual que en 1966, hubo una ola de calor a mediados de agosto seguida de nueve días de frío a partir del 28 de agosto, lo que favoreció enormemente el crecimiento del moho.

En 1939, diez años después de que cesara el trabajo en St. Mary's, un equipo de científicos de la **Escuela de Patología Sir William Dunn de la Universidad de Oxford** , dirigido por **Howard Florey** e integrado por **Edward Abraham** , **Ernst Chain** , **Norman Heatley** y **Margaret Jennings** , comenzó a **investigar la penicilina.**

Su punto de partida fue el artículo de Fleming, en gran parte olvidado, y una muestra de moho de penicilina que Fleming había entregado a su laboratorio en 1930.

Desarrollaron un **método para cultivar el moho y extraer, purificar y almacenar la penicilina** a partir de él, junto con un ensayo para medir su pureza.

A Chain se le ocurrió la **idea de liofilizarlo** , lo que permitió **eliminar el agua, obteniendo así un polvo seco de color marrón.**

Realizaron experimentos con animales para determinar la seguridad y eficacia de la penicilina

antes de llevar a cabo ensayos clínicos y pruebas de campo.

Derivaron su estructura química y determinaron cómo funciona.

El sector privado y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos localizaron y produjeron nuevas cepas y desarrollaron técnicas de producción en masa.

Durante la **Segunda Guerra Mundial** , la penicilina se convirtió en una parte importante del esfuerzo bélico aliado y se le atribuye haber salvado la vida de miles de soldados.



Medalla del Premio Nobel de Fisiología o Medicina otorgada a Sir Alexander Fleming , expuesta en el Museo Nacional de Escocia.

Cuando se supo de las **propiedades curativas de la penicilina**, Fleming se regocijó con la publicidad.

Los periodistas contaron la historia habitual de un científico británico solitario y un descubrimiento fortuito.

El historiador médico británico **Bill Bynum** escribió:

El descubrimiento y desarrollo de la penicilina es un ejemplo paradigmático de la modernidad: el contraste entre un individuo perspicaz (Fleming) que realiza una observación aislada y la explotación de dicha observación mediante el trabajo en equipo y la división científica del trabajo (Florey y su grupo). El descubrimiento se basaba en principios científicos antiguos, pero el fármaco en sí requería nuevas formas de hacer ciencia.

En **1943**, el **comité del Nobel** recibió una única nominación al Premio Nobel de Fisiología o Medicina **para Fleming y Florey por parte del bioquímico británico Rudolph Peters** .

El secretario del comité del Nobel, **Göran Liljestrand** , evaluó a Fleming y Florey ese mismo año, pero en aquel entonces se sabía poco sobre la penicilina en Suecia, y **concluyó que se necesitaba más información**.

Al año siguiente, hubo una nominación para Fleming solo y otra para Fleming, Florey y Chain.

Liljestrand y Nanna Svartz consideraron su trabajo, y aunque **ambos juzgaron a Fleming y Florey igualmente merecedores del Premio Nobel**, el comité del Nobel se dividió y **decidió otorgar el premio ese año a Joseph Erlanger y Herbert S.**

Gasser (fisiólogos estadounidenses que ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1944 por descubrir las **funciones diferenciadas de las fibras nerviosas individuales.**)

En 1945 hubo un gran número de nominaciones para Florey y Fleming o ambos, y una para Chain, de Liljestrand, quien nominó a los tres.

Liljestrand señaló que trece de las primeras dieciséis nominaciones que llegaron mencionaban a Fleming, pero solo tres lo mencionaban solo.

Esta vez las evaluaciones fueron hechas por **Liljestrand, Sven Hellerström [sv] y Anders Kristenson [sv]**, quienes respaldaron a los tres.

La Asamblea Nobel en el Instituto Karolinska consideró otorgar la mitad a Fleming y un cuarto a cada uno de Florey y Chain, pero **finalmente decidió dividirlo equitativamente en tres partes.**

El 25 de octubre de 1945, anunció que **Fleming, Florey y Chain compartieron por igual el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1945 "por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas".**

* https://en-wikipedia-org.translate.google.com/wiki/Discovery_of_penicillin?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc