

ALGUNAS REFLEXIONES PERSONALES SOBRE MI DESCUBRIMIENTO DE LA ESTREPTOMICINA*

por el prof. Dr. ALBERT SCHATZ

De la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de Chile
y del National Agricultural College, Doylestown, Bucks County, Pennsylvania

Comentarios preliminares

Me siento profundamente honrado con este reconocimiento acordado a mí por el descubrimiento de la estreptomycin, por la Sociedad Chilena de Enfermedades del Tórax y Tuberculosis, la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Chilena de Pediatría, y la Sociedad Chilena de Urología. La estreptomycin ha aliviado mucho padecimiento y ha salvado muchas vidas. Constituye, por lo tanto, una fuente de gran satisfacción para mí haber descubierto este antibiótico. Mi familia y yo vinimos a Chile en octubre de 1962. Hemos estado agradecidos por el privilegio de vivir en vuestro país. Apreciamos la hospitalidad y amistad que el pueblo chileno ha hecho extensivas a nosotros. Esto nos hizo sentirnos en casa en un nuevo país desde el primer día de nuestra llegada.

Mi esposa y yo agradecemos ambos la oportunidad de trabajar en la Universidad de Chile y otras instituciones chilenas. Esperamos que lo que estamos haciendo retribuya en pequeña medida nuestra deuda de gratitud por las muchas atenciones y consideraciones que han hecho nuestra estada en vuestro país tan placentera.

Introducción

El que yo como microbiólogo de suelos esté con un grupo de médicos esta noche refleja una interesante relación entre vuestra ciencia y la mía. En gran medida, ciertas áreas de la microbiología de suelos fueron desarrolladas por médicos que se ocupaban de enfermedades infecciosas. Ellos buscaban respuestas a cuestiones como éstas: 1) ¿Dónde estaban los organismos patógenos cuando no estaban infectando a hombres y animales? 2) Cuando personas y animales morían de enfermedades infecciosas y eran sepultados en el suelo, ¿qué sucedía a los organismos patógenos que fueron enterrados con ellos? 3) ¿Sobrevivían los gérmenes patógenos en el suelo? 4) Si así era, ¿por cuánto tiempo? 5) Si no, ¿por qué no? Cuando los hombres de la medicina llegaron a interesarse por estos problemas, empezaron a

*Leído el 5 de noviembre de 1964 en una ceremonia en el Hospital del Tórax, de Santiago de Chile, en la que se honró al Prof. Dr. Albert Schatz por el descubrimiento de la estreptomycin.

Fig. N° 1 El tubo grande a la derecha contiene un trozo de agar con uno de los dos cultivos originales de *Actinomyces griseus* que fueron hallados al producir estreptomycin. La fecha sobre la etiqueta es octubre de 1943. El tubo pequeño a la izquierda contiene una muestra del primer lote de estreptomycin producida como un sólido impuro. La fecha en este tubo es febrero de 1944. Estos dos tubos, que fueron sellados herméticamente hace muchos años, están ahora en posesión de Mrs. Rae Schatz, la madre del Dr. Albert Schatz. (Esta es la primera vez que alguna información sobre la existencia de estos tubos ha sido dada a publicidad)



examinar el suelo como posible depósito de patógenos. Este es el cómo y por qué la microbiología de suelos está endeudada con la medicina.

A su vez, los microbiólogos de suelos proporcionaron a la profesión médica útiles antibióticos que son producidos por microorganismos del suelo. Sin embargo, Fleming, quien descubrió la penicilina, era doctor en medicina, no un microbiólogo de suelos. Pero la estreptomycin fue descubierta por un estudiante graduado (i.e. candidato al Doctorado) de 23 años de edad que trabajaba en microbiología de suelos.

La historia de los antibióticos no comienza con la estreptomocina, ni siquiera con la penicilina, sino que es tan antigua como la microbiología misma. Los indios norteamericanos usaban ciertos hongos para tratar infecciones. Tyndale (1876), Pasteur (1877), DeBary (1879), y muchos otros trabajadores tempranos observaron la capacidad de un microorganismo de inhibir a otro. En 1897, Ernest Duchesne, un médico militar francés, informó que el moho *Penicillium glaucum* producía una substancia antibacteriana que inhibía a bacterias altamente virulentas, aun *in vivo*. Desgraciadamente, Duchesne falleció de tuberculosis a los 38 años de edad y nadie continuó su obra. En 1899, Emmerich y Low aislaron el primer antibiótico, que ellos denominaron piocianasa, de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*. Papacostas y Gate introdujeron el término "antibiótico" en 1928.

Las propiedades antagónicas de actinomicetes, es decir, su capacidad de inhibir el crecimiento de otros microorganismos, fue informada por primera vez por Gasperini (1890), Grieg-Smith (1912-1918), y Lieske (1921). Pero los más tempranos estudios detallados fueron realizados por científicos soviéticos, quienes deseaban saber: 1) ¿Qué porcentaje de actinomicetéstérreos eran antagónicos a diferentes organismos? 2) ¿Qué antibióticos producían, y bajo qué condiciones? 3) ¿Qué espectros antimicrobianos poseían estas substancias? y 4) ¿Cuál era su importancia práctica?

Sobre muchos estudios semejantes se tuvieron noticias del laboratorio de Krassilnikov por Borodulina (1935), Nakhimovskaia (1937-1939), Krassilnikov y Koreniako (1939), Raznicina y otros. En 1937, trabajadores soviéticos investigaban las propiedades de concentrados crudos del antibiótico micetina, producido por *Actinomyces violaceus*, y publicaron sus hallazgos en 1939. Ellos examinaron este antibiótico contra varios organismos, inclusive *Mycobacterium tuberculosis*. Tales estudios demostraron claramente que ciertos actinomicetes eran antagónicos al crecimiento de microbacterias, y producían substancias específicas que inhibían a estas bacterias ácido-resistentes. Los investigadores soviéticos habían usado también caldos de cultivo y preparados antibióticos del organismo productor de estreptomocina para el tratamiento de plantas. Previamente, en 1939, investigadores rusos habían introducido el término "bacterización" para el tratamiento de semillas con ciertos bacterias antagónicas para proteger las plantas contra hongos patógenos esporóforos. Durante las últimas dos décadas, el descubrimiento de la estreptomocina ha quedado rodeado de un aura de fantasía. Ciertos supuestos eventos nunca ocurrieron realmente o, al menos, no del modo que se pretendía. Algunos detalles acacidos

an sido exagerados fuera de toda proporción. Otra información realmente importante ha sido completamente pasada por alto, distorsionada u ocultada.

Existe, por ejemplo, un mito en el sentido de que el descubrimiento de la estreptomomicina dependió del descubrimiento de la estreptotricina, un antibiótico que precedió a la estreptomomicina. Se ha pretendido así que la estreptotricina "señalaba el camino". por así decir, para la estreptomomicina. Pero la verdad del asunto es que el descubrimiento de la estreptomomicina no tiene nada en absoluto que ver con la estreptotricina. Los proyectos de investigación que produjeron estos dos antibióticos no estaban interrelacionados. Quienes encontraron la estreptotricina no se ocupaban del problema de la tuberculosis. Por otro lado, un objetivo primordial de mi trabajo era específicamente encontrar un antibiótico que pudiera ser eficaz en el tratamiento de la tuberculosis. Además, ninguna de las informaciones acerca de la estreptotricina accesibles en 1943, cuando ya comencé mi investigación, era de ayuda alguna para aislar las dos cepas originales productoras de estreptomomicina de *Actinomyces griseus*, para cultivarlas en medios líquidos, y para determinar que los filtrados de tales cultivos contuvieran un antibiótico que era activo contra *Mycobacterium tuberculosis*.

La investigación cuyo resultado fue el descubrimiento de la estreptomomicina era una lógica extrapolación del trabajo ruso arriba mencionado sobre la inhibición de bacterias ácido-resistentes por sustancias obtenidas de actinomicetes téreos. En 1943, yo era un estudiante graduado y ganaba solamente US\$ 40 al mes. Yo no podía, por lo tanto, permitirme perder tiempo en investigaciones que escasamente prometían dar resultados positivos. Cuando yo comencé la búsqueda de un agente antibiótico eficaz contra la tuberculosis, fueron los hallazgos de investigadores soviéticos, no la estreptotricina, lo que me infundía confianza de que tal sustancia podía encontrarse. Felizmente, fui capaz en aquel entonces de traducir yo mismo informes soviéticos, ya que previamente había estudiado ruso. Cuando yo ingresé a la Universidad en 1938 y decidí especializarme en ciencia de suelos, mi buen amigo y maestro prof. Dr. Jacob S. Joffe me instó a aprender ruso a causa de la importante obra científica que se publicaba en este idioma.

Los antibióticos y la Segunda Guerra Mundial

La penicilina fue descubierta en 1929, pero nadie le prestó mucha atención por casi 10 años. Durante este tiempo, la aterradora incidencia de muertes por enfermedades infecciosas era tan elevada como siempre. Esto se consideraba, por cierto, como desafortunado y muy lamentable. Pero ni la industria farmacéutica ni las agencias gubernamentales se preocupaban lo suficiente de ver si la penicilina

podía prevenir alguna de estas muertes. El nombre de este antibiótico era casi una palabra olvidada, sepultada en literatura.

Pero con el estallido de la Segunda Guerra Mundial, los gobiernos fueron repentinamente motivados para buscar medios más eficaces con qué combatir las infecciones. Podía prescindirse de las numerosas personas que habían muerto durante el decenio de indiferencia por la penicilina; pero no de los soldados. Ellos eran necesarios para matar y ser matados. Si eran hospitalizados, no podían luchar y morir. La industria farmacéutica se apresuró a sacar ventaja de esta situación. No sólo aflúa ahora el apoyo financiero para la investigación de antibióticos de los fondos fiscales, sino los gobiernos mismos comprarían antibióticos. Bajo tales condiciones, las compañías farmacéuticas nada podían perder. Sólo podían ganar dinero porque los gobiernos pagaban los costos de investigación y desarrollo, y también garantizaban las ganancias. Así, la penicilina repentinamente fue "redescubierta" porque ahora era un buen negocio y un gran negocio ¡La época de "oro" (\$) de los antibióticos había comenzado!

Las compañías farmacéuticas "contrataron" profesores universitarios como consultantes. Estos académicos se convirtieron así en hombres de negocio. Ellos trabajaban media jornada como empleados de la industria farmacéutica mientras además recibían su salario universitario completo. A menudo las compañías comerciales otorgaron también subvenciones a sus consultantes de investigación con las que los profesores "contrataban" estudiantes graduados a quienes ellos, a su vez, consideraban como empleados suyos.

Estas disposiciones dieron algo a todos. Ciertos profesores, que de otro modo bien pudieran no haberse interesado en antibióticos, podían aumentar sus ingresos considerablemente poniendo sus estudiantes graduados a trabajar en problemas de los cuales la industria podría hacer ganancias. Al igual que las compañías farmacéuticas, los profesores universitarios habían descubierto que ellos también podían hacer dinero con los antibióticos. Los pobres estudiantes graduados recibían una especie de magro sueldo que les permitía mantener unidos cuerpo y alma. En mi propio caso, yo estaba ganando la generosa suma de US\$ 40 al mes cuando descubrí la estreptomycin. Sin esta fuente de emolumentos, algunos estudiantes no habrían podido realizar trabajos graduados y obtener títulos avanzados. Desde el ángulo de la industria farmacéutica, tales disposiciones eran ideales porque suministraban mano de obra barata. Costaba mucho menos pagar a un profesor un honorario de consultante y apoyar sus estudiantes por medio de subvenciones de investigación que contratarlos todos a salarios regulares de la compañía. En otras palabras, una compañía fabricante de específicos podía "comprar" más baratos un profesor y sus estudiantes, de este modo. Y a menudo el profesor asignaba bondadosamente a

la compañía, antes de haber siquiera empezado trabajo alguno, tanto sus propios derechos de patente como los de sus estudiantes, por cualquier antibiótico que pudiera descubrirse.

De este modo la época de "oro" (\$) fue introducida por las urgentes necesidades de contar con más eficaces agentes antibióticos para la Segunda Guerra Mundial, y por las oportunidades financieramente atractivas que esta situación ofrecía a la industria y a los profesores universitarios. Todo esto, hay que destacarlo, ocurrió en una época en que los fondos para investigación eran bastante limitados. Hoy en día, los gobiernos nacionales y fuentes privadas contribuyen literalmente con millares de millones de dólares para la investigación, cada año.

El descubrimiento de la estreptomicina

En mayo de 1942, yo me recibí de bachiller en Ciencias en la Rutgers University en New Brunswick, Nueva Jersey, USA, donde había estudiado química de suelos durante cuatro años. No obstante, al día siguiente de haber recibido el grado de *Bachelor of Science*, me convertí en estudiante de nuevo. Pero esta vez, yo era un estudiante graduado que estudiaba para el grado de *Doctor en Filosofía* en el Departamento de Microbiología de Suelos. Por seis meses trabajé en problemas concernientes a la producción y purificación de tres antibióticos: actinomicina, clavacina y estreptotricina. Desgraciadamente, todas estas sustancias resultaron ser demasiado tóxicas para tener algún valor práctico en el tratamiento de enfermedades infecciosas. No obstante, este trabajo me sirvió como introducción en el campo de los antibióticos.

La Segunda Guerra Mundial interrumpió la vida tranquila de muchos estudiantes. En noviembre de 1942, ingresé a la Fuerza Aérea Norteamericana donde serví como bacteriólogo de laboratorio en diversos hospitales militares en Florida, USA. Esta experiencia me proporcionó conocimientos de primera mano sobre la incapacidad existente en aquel entonces para controlar muchas enfermedades infecciosas. Aunque las sulfonamidas eran muy útiles en numerosos casos, ellas tenían serias limitaciones. Los antibióticos tirotricina, gramucidina y tirocidina podían ser aplicados localmente, pero eran demasiado tóxicos para el uso sistemático general. La penicilina era en ese tiempo un antibiótico relativamente nuevo que parecía ofrecer mucha esperanza, pero únicamente contra el grupo de los bacterios llamados grampositivos.

Dos otros grupos de bacterios eran todavía difíciles de controlar. Estos eran los bacterios gram-negativos y los bacterios ácido-resistentes. Por lo tanto comencé a dedicar mi tiempo de ocio, es decir, cuando no estaba de servicio en laboratorios

de hospitales militares, a la búsqueda de un antibiótico que fuese eficaz contra bacterios gram-negativos. Con este objeto, aislé y examiné muchos microorganismos de los suelos y pantanos de Florida y del océano adyacente a su costa. Pero esta investigación terminó abruptamente. En junio de 1943, fui dado de baja del Ejército debido a dificultades de mi espalda. Fui descalificado físicamente para el servicio militar.

En ese tiempo podría haber obtenido un empleo bien remunerado en una industria química o farmacéutica donde podría haber ganado mucho dinero. En lugar de ello, deseaba terminar mis estudios graduados y obtener el grado de *Doctor of Philosophy*. Para hacer esto, volví una vez más a ser estudiante. Esto resultó ser una decisión muy afortunada, aun cuando me dio un ingreso de solamente US\$ 40 por mes. Pues, en octubre de 1943, los doctores William H. Feldman y H. C. Hinshap de la mundialmente famosa Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, visitaron el Departamento de Microbiología de Suelos. El propósito de su visita era discutir el problema de la tuberculosis y el deseo de encontrar un antibiótico eficaz contra esta enfermedad. El resultado fue que este problema me fue asignado por dos razones. Primero, yo fui el único dispuesto a trabajar con el bacilo de Koch. Otros en el departamento temían infectarse accidentalmente. En segundo lugar, yo era el único que por entonces estaba aislando y examinando organismos del suelo para nuevos antibióticos. Yo estaba haciendo esto porque, cuando reanudé el trabajo graduado, proseguí la investigación que ya había comenzado en el Ejército; es decir, la búsqueda de un antibiótico contra bacterios gram-negativos. De este modo yo tenía ahora dos problemas: los bacterios ácido-resistentes y los bacterios gram-negativos. Poco después, logré aislar un actinomicete térreo que producía un antibiótico que era inhibitorio para muchos bacterios ácido-resistentes. Pero, desgraciadamente, no era activo contra *todos* los organismos de este grupo. *Mycobacterium tuberculosis*, que causa la enfermedad en los seres humanos, no era afectado. Por ese tiempo, sin embargo, yo había aislado también un antibiótico que era activo contra bacterios gram-negativos. Fue así que decidí ver si inhibiría también *Mycobacterium tuberculosis*. Afortunadamente, lo hizo. El nuevo antibiótico, que yo denominé estreptomocina, tenía un espectro antibacteriano descomunamente amplio. Era activo contra muchos bacterios gram-negativos y ácido-resistentes. En consecuencia, los dos problemas en que había trabajado se convirtieron en uno solo ahora. Con el descubrimiento de este nuevo antibiótico, la búsqueda había terminado. La investigación subsiguiente, en la que participarían muchos otros, se preocuparía de a) la purificación, el aislamiento, y la identificación química de la estreptomocina; b) ensayos *in vivo*, y c) producción en gran escala.

La investigación que condujo al descubrimiento de la estreptomocina fue realiza-

la por un solo individuo trabajando a solas en un laboratorio subterráneo. Yo preparé todos mis medios, lavé mi propia vajilla de vidrio, e hice todo lo demás personalmente. No tenía la ayuda de nadie. Cuando notifiqué a mi profesor de que yo había hallado un nuevo antibiótico, éste al principio era escéptico. Pero cuando le mostré los datos que caracterizaban su espectro antibacteriano, él reconoció de inmediato la importancia del descubrimiento. El profesor empezó entonces a participar activamente en los tres aspectos de investigación desarrollacional arriba mencionados. El manejó también la publicidad sobre la estreptomycin.

Algunos aspectos interesantes concernientes al descubrimiento de la estreptomycin

Es una coincidencia interesante que en el otoño de 1943 yo aislé no una sino dos cepas independientes de *Actinomyces griseus* y que ambas producían el mismo antibiótico; o sea, estreptomycin. Un cultivo fue obtenido de un suelo de tierra labrada. El otro provino de la garganta de un pollo, y me fue entregado por Miss Doris Jones quien, al igual que yo mismo, era una estudiante graduada.

La búsqueda de un nuevo antibiótico ha sido descrita a menudo como "investigación sistemática". En realidad, no es nada de esto. Al contrario, involucra las técnicas más rutinarias de aislar y examinar cultivos, uno tras otro, por millares. Raramente hay base alguna para seleccionar un organismo de preferencia a otro. El trabajo de antibióticos dista mucho también de ser "sistemático" por cuanto no existe base racional para elegir los medios en que se cultivan las culturas. La razón es que nadie sabe *de antemano* qué organismo producirá un nuevo y útil antibiótico al ser cultivado en un medio determinado. Es imposible examinar *todos* los organismos cultivándolos en *todos* los medios bajo *todas* las condiciones. El aislamiento de cultivos y la selección de medios son por lo tanto en gran medida asunto de elección casual. Obviamente, esto varía de un individuo a otro. Durante la investigación que resultó en el descubrimiento de la estreptomycin, yo examiné cada cultivo en cuatro o cinco medios diferentes. Pero las dos cepas de *Actinomyces griseus*, que produjeron este antibiótico, lo hicieron solamente en uno de esos medios. Si yo no hubiese incluido este medio particular, la estreptomycin no habría sido descubierta, al menos no en aquel entonces.

Fue también una notable coincidencia que el antibiótico aislado como solución del problema gram-negativo fuera eficaz también contra *Mycobacterium tuberculosis*. Finalmente, la toxicidad de los concentrados crudos originales de estreptomycin era suficientemente baja de modo que los más tempranos tests *in vivo* dieron resultados alentadores. Si las impurezas hubiesen sido muy tóxicas, el trabajo en estreptomycin pudiera haber sido suspendido en ese tiempo.

Con frecuencia se ha pretendido que el gran acopio de información general sobre actinomicetes del suelo había sido de ayuda en el descubrimiento de la estreptomina, por cuanto proporcionaba una especie de "información de fondo". Esto, tampoco es verdad. Cuando uno aísla y examina organismos respectos a su capacidad de producir antibióticos, solamente hay que saber cómo cultivarlos. Y esto requiere nada más que los conocimientos y técnicas más simples. La identificación de organismos específicos a estas alturas carece por completo de importancia porque es innecesaria.

Tales consideraciones plantean una importante cuestión filosófica que surge a menudo en conexión con la investigación científica. La cuestión es esta: *¿En qué medida fue el descubrimiento de la estreptomina una cuestión del azar o de suerte?* La verdad del asunto es que si yo no hubiese descubierto este antibiótico en 1943, hubiera sido hallado, tarde o temprano, por otra persona probablemente. Desde 1943, muchas cepas de *Actinomyces griseus*, que también producen estreptomina, han sido aisladas en los numerosos programas de clasificación llevados a cabo en muchos laboratorios por todo el mundo. Por otra parte, fue el descubrimiento de la estreptomina la directamente responsable del establecimiento de estos otros programas. Es fácil discutir el rol del azar en descubrimientos científicos. Pero difícil y usualmente imposible concretarse sobre este asunto en un sentido cuantitativo. La cosa realmente importante es que la estreptomina fue descubierta, que abrió una nueva era en la quimioterapia, especialmente para la tuberculosis, y que su importancia fue reconocida inmediatamente. No debió esperar más de diez años, como ocurrió con la penicilina. De acuerdo al diario *Denver Post*, Sir Alexander Fleming, descubridor de la penicilina, dijo en cierta oportunidad: "La penicilina dormía en los anaqueles por doce años en tanto yo era llamado un charlatán. Sólo puedo pensar en los miles que murieron innecesariamente porque mis colega no usaron mi descubrimiento". Es a la vez paradójico y trágico que solamente la Segunda Guerra Mundial me salvó a mí y a la estreptomina de correr el mismo destino.

Algunos comentarios personales

Cuando yo era un estudiante graduado ocupado en la investigación que resultó en el descubrimiento de la estreptomina, generalmente iniciaba mi trabajo en el laboratorio entre las 5 y 6 de la mañana, y continuaba hasta medianoche o aun más tarde. A menudo preparé también mis propias comidas y comí en el laboratorio. Yo trabajaba tan intensamente por varias razones. Primero, mi trabajo me fascinaba; me cautivaba sin medida. Segundo, yo comprendí perfectamente cuan im-

portante sería encontrar antibióticos eficaces en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias gram-negativas y ácido-resistentes. Finalmente, con un sueldo mensual de sólo u.s.\$ 40 sencillamente no podía permitirme comprar un automóvil o hacer mucha vida social. La mayoría de las muchachas tenían poco o ningún interés de pololear con alguien en mis muy limitadas circunstancias financieras. Con tan poco dinero, yo no podía, por ejemplo, invitarlas a costosas boites de lo cual ellas podían entonces ufanarse ante sus amigas. Además, la mayor parte de las jóvenes señoritas se desinteresaban por mí porque yo prefería realizar trabajo graduado a u.s.\$ 40 por mes en vez de conseguir un empleo en una industria que me pagaría diez veces tanto de lo que entonces ganaba. Ellas me consideraban en consecuencia como una persona bastante impráctica, con escasas perspectivas para el futuro. Así, las niñas en general no se interesaban en pasar una tarde conmigo, ya que usualmente les proponía hacer un paseo. Y ellas consideraban que yo tenía muy poco que ofrecerles desde un punto de vista a largo plazo.

Por lo tanto yo trabajaba literalmente día y noche en el laboratorio. Muchas veces hasta dormía en el laboratorio porque estaba demasiado cansado para ir a la pieza que yo arrendaba en una casa particular o porque ya era tan tarde que podría dormir solo una, dos o tres horas a lo sumo. También temía abandonar el laboratorio después de haber trabajado hasta muy tarde debido a una experiencia desafortunada. Una mañana cuando dejé el laboratorio alrededor de las 2.00 a. m., yo me desmayé en la nieve. Por suerte, el sereno nocturno me encontró inconciente y me hizo llevar en ambulancia al hospital, donde se descubrió que yo tenía neumonía. Pero después de una semana o dos, yo estaba de vuelta trabajando en mi horario usual. El aspecto más penoso de mi enfermedad resultó ser que mi profesor fue el único de mi departamento que no me visitó y que ni siquiera me envió algún mensaje mientras estuve hospitalizado. Todos los demás miembros de mi departamento y muchos estudiantes y profesores de otros departamentos vinieron a verme o expresaron sus deseos por mi pronta mejoría.

Después de haber descubierto la estreptomina, yo pensaba que podría descansar un poco. Pero las circunstancias no lo permitieron. Porque la estreptomina era tan eficaz *in vitro*, debía ser examinada *in vivo* (primero en animales de laboratorio y luego en seres humanos). Estos estudios *in vivo* exigieron cantidades relativamente grandes de estreptomina, lo que presentaba un problema. La estreptomina no podía comprarse en ninguna parte. Obviamente, alguien tenía que producir las cantidades requeridas. Esto llegó a ser mi tarea. De nuevo me encontré trabajando en el laboratorio día y noche. Una de las cosas que yo tenía que hacer era concentrar el antibiótico. Hice esto en dos pequeños alambiques

en el laboratorio subterráneo donde todavía trabajaba. Debido a que la capacidad total de estos alambiques era pequeña, los mantenía operando continuamente, las 24 horas del día. Durante la noche o en las primeras horas de la madrugada cuando yo estaba tan exhausto que ya no podía mantener abierto mis ojos, venía el sereno nocturno a ayudarme. Ponía una marca roja sobre cada frasco en las dos unidades de destilación, y luego iba a dormir con dos viejas frazadas rotas sobre el piso en un rincón del laboratorio. Cuando el líquido en cada frasco se reducía por cocción al nivel indicado por la marca roja, el sereno me despertaba, y yo agregaba más solución. Como yo trabajaba, comía, y dormía en el laboratorio, a menudo no abandonaba el edificio en que se hallaba el laboratorio por varios días seguidos. Una vez permanecí en ese edificio durante una semana completa. Así se preparó gran parte de la estreptomycinina para los más tempranos experimentos *in vivo*.

Durante mucho del tiempo en que yo estaba buscando nuevos antibióticos, tuve que luchar contra el pesimismo de algunas personas que continuamente me advertían que jamás saldría adelante, y que estaba perdiendo mi tiempo. Ellos me decían que los bacilos de la tuberculosis estaban revestidos de una cubierta exterior que consistía de un material grasoso, ceroso. Esto, decían ellos, hacía difícil o hasta imposibilitaba humedecer las células. Estas cosas eran ciertas. Yo las había tenido presente antes de comenzar a trabajar en el problema. Pero disenti cuando mis así llamados "amigos" concluyeron entonces que ningún antibiótico hidrosoluble sería capaz de atravesar la cubierta grasosa, cérica y penetrar realmente las células del organismo. Yo me negué a aceptar esta línea de razonamiento porque era evidente que el alimento de que se nutrían los bacilos de tuberculosis, *in vitro* e *in vivo*, era hidrosoluble. Tanto los nutrientes como los productos de desecho de este organismo eran solubles en agua, y no obstante atravesaban prontamente la cubierta grasosa, cérica que envolvía las células. Si el alimento y los desechos podían atravesarla, así lo podría un antibiótico. Por lo tanto seguí trabajando.

El descubrimiento de la estreptomycinina fue un evento importante en mi vida. Pero por la misma época encontré también algo mucho más importante. Ya he señalado cuán limitada era mi vida social y las razones de esta situación. Pero una joven señorita estaba dispuesta a pasar su tiempo conmigo aun cuando yo no tenía prácticamente dinero. De algún modo ella no consideraba esto de importancia para nuestra amistad. Ella era una estudiante de agricultura. Y, al igual que yo, le gustaba caminar. Así, hicimos largas caminatas. Estos paseos me enfrentaron a un problema. Esta niña acostumbraba caminar muy rápidamente. Pero yo solía estar bastante cansado usualmente cuando íbamos a dar un paseo vespertino,

porque yo había trabajado en el laboratorio durante todo el día desde las 5 ó 6 de la mañana. Así, me pareció, siempre estuve corriendo para alcanzarla. Corrí tras ella de este modo durante ocho meses hasta que finalmente nos casamos.

Durante nuestro noviazgo, cuando no caminábamos, a menudo trabajamos juntos en el laboratorio. Vivián me ayudó a realizar algunos de los trabajos experimentales que subsiguientemente fueron informados en mi disertación doctoral y en varias publicaciones importantes sobre la estreptomycin. Por cierto, después de la boda yo ya no dormía en el laboratorio y comencé a mantener un horario de trabajo más normal.

Decidimos casarnos en marzo de 1945, porque Vivián tenía entonces sus vacaciones de primavera y por lo tanto podía ausentarse de la universidad por una semana o 10 días. Pero había un problema. Yo estaba en medio de un importante experimento que tenía que ver con la producción de estreptomycin y antibióticos relacionados. Estuve examinando diferentes cultivos del mismo actinomicetes a fin de elegir aquellos que producían (bajo condiciones similares) la mayor cantidad de los antibióticos que me interesaban.

Si nos casábamos en ese momento, parecía que no podríamos salir a una luna de miel porque yo tendría que quedarme y completar el experimento en el laboratorio. Por otro lado, si salíamos, el experimento tendría que suspenderse. Ello significaba una pérdida de tiempo, ya que los mismos estudios tendrían que repetirse a mi regreso. El problema se solucionó, empero, cuando me di cuenta de que podía llevar algunos cultivos con nosotros. Las características de desarrollo y comportamiento de estos cultivos podían observarse entonces, completando así el experimento, mientras estuviéramos en nuestra luna de miel. De este modo, mi novia y yo estuvimos constantemente acompañados en nuestra luna de miel por varias docenas de actinomicetes térreos. Quisiera agregar que el experimento fue llevado a feliz término cuyos resultados fueron apuntados para su publicación después de mi regreso. Es muy posible, dicho sea de paso, que ésta ha sido la primera y única vez en que una pareja recién casada pasó parte de su luna de miel observando el crecimiento y desarrollo de actinomicetes del suelo. Algunos de nuestros amigos pensaron que esto era bastante extraordinario. Nosotros no lo creíamos así.

Observaciones finales

Al terminar, quisiera mencionar dos cosas que son de específico interés con respecto a Chile. Por más de un año ha sido un placer para mí trabajar en colaboración con la señorita Paulina Medina V., Ingeniero Agrónomo de la Facultad de

Agronomía de la Universidad de Chile. La investigación que hemos estado realizando incide en el campo de la microbiología de suelos. Hemos trabajado en la Planta Penicilina del Servicio Nacional de Salud, porque las facilidades necesarias a nuestras investigaciones fueron gentilmente hechas accesibles a nosotros en esta institución. En el curso de nuestros estudios, hemos examinado la flora microbiana de diversos suelos chilenos. He visto muchos extraños organismos insólitos, especialmente mohos, que nunca antes había encontrado en los veintitrés años durante los cuales yo estudié microorganismos térreos. Me parece, por lo tanto, que una indagación en busca de nuevos antibióticos podría realizarse provechosamente aquí mismo en Chile.

El segundo asunto que quisiera comentar concierne a uno de los más fundamentales e importantes desarrollos en la quimioterapia de la tuberculosis. Me refiero a un gran avance hecho precisamente aquí en Santiago por un clínico chileno. Uno de los problemas que surgieron muy temprano en el uso de la estreptomomicina (al igual que con muchos otros medicamentos) fue el desarrollo de especies resistentes. Hoy en día, como todos saben, esta dificultad puede ser evitada mediante una terapia combinada o múltiple en que dos o más agentes son administrados simultáneamente. Lo que no es tan vastamente conocido, sin embargo, es que este método de tratamiento se usó *por primera vez* en seres humanos por el doctor Arturo Rodríguez R. en la Clínica Tisiológica del Prof. Dr. H. Orrego Puelma, Hospital del Salvador, en Santiago de Chile.

Ya en 1947, el doctor Rodríguez comenzó el exitoso tratamiento de un paciente tuberculoso con estreptomomicina y para-amino salicílico, de lo cual él informó en 1948 en la *Revista Médica de Chile*. Luego, en la sesión del 23 de junio de 1950 de la Sociedad Médica de Santiago, el Dr. Rodríguez informó de estudios más extensos sobre 16 pacientes a quienes él había tratado con varias combinaciones de estreptomomicina, para-amino salicílico, promina, y tiosemicarbazona. Su segundo artículo también apareció en la *Revista Médica de Chile*.

Estas dos publicaciones del Dr. Rodríguez revelan una profunda conciencia del problema de resistencia de drogas y una notable apreciación de las potencialidades de la quimioterapia combinada o múltiple. Pero lo más importante son los resultados positivos que él obtuvo en la más temprana aplicación exitosa de esta nueva clase de régimen terapéutico a pacientes humanos tuberculosos. Lo que el Dr. Rodríguez hizo por primera vez en 1947 aquí en Chile fue el prototipo de lo que ulteriormente llegó a aceptarse en todo el mundo como la manera más eficaz de tratar la tuberculosis. Por lo tanto él merece reconocimiento por uno de los más importantes desarrollos en la quimioterapia de la tuberculosis. La profesión médica chilena debe enorgullecerse de esta sobresaliente contribución de

uno de sus propios miembros. Es desafortunado que esta labor pionera del Dr. Rodríguez no haya sido ampliamente reconocida debido a que la *Revista Médica de Chile* no era tan bien conocida en Europa y Estados Unidos en aquel tiempo. Deploro profundamente que yo mismo haya llegado a saber de la importante investigación del Dr. Rodríguez solamente después de haber llegado a Chile hace dos años.

Finalmente, deseo repetir algunos de mis comentarios hechos hace veintidós años cuando la Cámara de Comercio Junior Norteamericana me designó como "Uno de los Diez Sobresalientes Hombres Jóvenes de 1953" otorgándome un Premio Distinguido. Mi discurso de aceptación fue el siguiente:

"Es un gran honor para mí recibir este reconocimiento por haber descubierto la estreptomina. Quienes tienen la fortuna de hacer contribuciones sobresalientes reciben a menudo el reconocimiento por su trabajo. Sin embargo, los investigadores no siempre tienen éxito en lo que ellos realizan en el sentido que sus esfuerzos con frecuencia no producen resultados positivos o grandes descubrimientos. Esto es particularmente cierto en el campo de la quimioterapia, donde la mayoría de los estudios dan resultados negativos. Desgraciadamente, aquellos individuos cuya investigación resulta ser de esta índole no reciben aclamaciones o reconocimiento. No obstante, la labor cumplida por ellos *debe* ser realizada. Para averiguar qué sustancias son buenos agentes quimioterapéuticos, debemos examinarlas. No existe otro camino. Aquellos individuos cuya investigación en este campo ha producido resultados negativos, nos han señalado las rutas que debemos evitar en nuestros esfuerzos por lograr un objetivo. Esto es importante. Si deseamos ir a alguna parte, pero no sabemos exactamente cómo llegar allá, es importante saber qué caminos no van en la dirección acertada. El descubrimiento de la estreptomina es reconocido ahora como una importante contribución, por la cual me habéis otorgado un Premio Distinguido. Sin embargo, no puedo aceptar este honor sin compartirlo de este modo con aquellos numerosos investigadores que han trabajado a conciencia y competentemente, pero cuyos esfuerzos, aunque no se debe a ninguna falta suya, produjeron resultados negativos. Ellos también merecen reconocimiento".

BIBLIOGRAFIA

Rodríguez, A., R.: Ensayo de asociación de estreptomina con ácido para-amino-salicílico (Sanipiról) en un caso de tuberculosis pulmonar. *Revista Médica de Chile*, 76: 419, 1948.

Rodríguez, A., R.: Estreptomina, quimioterapia y su asociación en tuberculosis (estreptomina, PAS, promina. Referencia al TMI). *Revista Médica de Chile*, 78: 648, 1950.

Schatz, A. et al.: Streptomycin, a substance exhibiting activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 55: 66, 1944.

Schatz, A., Waksman, S. A.: Effect of streptomycin and other antibiotics on *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 57: 244, 1944.