

Alexander Fleming y la penicilina en la prensa española

DR. JOSÉ A. GIL

Catedrático de Microbiología. Departamento de Biología Molecular. Universidad de León. 24071 León.

✉ jagils@unileon.es

En este número especial de SEM@foro, dedicado a Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana, me gustaría hacer un pequeño homenaje a uno de los primeros microbiólogos industriales y a cómo el producto microbiano de su descubrimiento se llevó a escala industrial. Me estoy refiriendo a Alexander Fleming mundialmente conocido por ser el científico que descubrió la penicilina, un antibiótico que ha salvado, y sigue salvando, millones de vidas. Este descubrimiento supuso el inicio de la era de los antibióticos, de la medicina moderna y contribuyó al incremento de nuestra esperanza de vida.

El descubrimiento de la penicilina le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina de 1945¹ junto con Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey. Fleming es, posiblemente, uno de los científicos más importantes del siglo XX y así fue reconocido por la revista norteamericana "Time" en 1999². El agradecimiento de la sociedad es tan grande que es difícil encontrar una ciudad española sin una calle o avenida Dr. Fleming, y algún país que no haya emitido sellos de correos sobre Fleming tal como se puede encontrar en Google³ o en la revista de la Sociedad Española de Microbiología NoticiaSEM⁴.

La historia de Alexander Fleming y la penicilina se ha contado miles de veces, y parafraseando a Harold Neu⁵ me pregunto si es necesario un trabajo más sobre Fleming. La respuesta debería ser no, pues hay una gran cantidad de información en libros, monografías, en BBVA Opend

Mind⁶, National Geographic⁷ o en la muy consultada Wikipedia⁸. No obstante, para introducir al lector en la labor científica de Fleming debo hacer una pequeña biografía, para describir a continuación lo que se comentaba en la prensa española de la época sobre la lisozima y la penicilina, sobre las primeras personas tratadas con penicilina y sobre la industria de producción del antibiótico en nuestro país.

Breve biografía de Fleming

- 1881.** Alexander Fleming nació el 6 de agosto en la granja Lochfield Farm⁹, cerca de Darvel, Ayrshire, Escocia. Fue el tercero de los cuatro hijos habidos en segundas nupcias por su padre Hugh Fleming.
- 1886.** Sus primeros estudios fueron en la escuela Loudoun More School¹⁰ situada a un kilómetro y medio de su casa.
- 1988.** Muere el padre de Fleming.
- 1891.** A los diez años asistió a la escuela de Darvel¹¹.
- 1893.** A los 12 años se trasladó a la Academia Kilmarnock¹² y allí vivía en la casa de un familiar y regresaba a casa durante los fines de semana y las vacaciones.

- 1894.** Fleming se trasladó a Londres con su hermanastro Thomas y estudió dos años en el *Polytechnic Institute* de Regent Street.
- 1897.** Trabajó durante cuatro años en las oficinas de una compañía naviera.
- 1901.** A los 20 años heredó una pequeña suma de dinero de su tío John Fleming e ingresó en la *St. Mary's Hospital Medical School* en Paddington, Londres, para cursar medicina como su hermano Thomas.
- 1906.** Entró a formar parte del equipo del bacteriólogo Sir Almroth Wright¹³, pionero en vacunas e inmunología, con quien estuvo asociado durante cuarenta años.
- 1908.** Se licenció en Medicina, obteniendo la medalla de oro de la Universidad de Londres y comenzó a dar clases en el *St. Mary's Hospital Medical School*.
- 1914.** Durante la Primera Guerra Mundial, Fleming sirvió en Francia en el Cuerpo Médico del Ejército Real e investigó en las infecciones producidas por las heridas de guerra.
- 1915.** Contrajo matrimonio con Sarah Marion McElroy, una enfermera con la que tuvo un hijo, Robert Fleming.
- 1918.** A su regreso de la Primera Guerra Mundial fue nombrado Profesor de Bacteriología en la Universidad de Londres.
- 1922.** Descubrió las propiedades antibacterianas de la lisozima.

¹ <https://n9.cl/4z5ta>

² <https://n9.cl/mxcoz>

³ <https://n9.cl/pz38g>

⁴ <https://n9.cl/qd49o>

⁵ <https://n9.cl/ln540>

⁶ <https://n9.cl/wwhri>

⁷ <https://n9.cl/jsb13>

⁸ <https://n9.cl/lbacx>

⁹ <https://n9.cl/astf97>

¹⁰ <https://n9.cl/9r58y>

¹¹ <https://n9.cl/viqqw>

¹² <https://n9.cl/w40eu>

¹³ <https://n9.cl/eqvmk>

- 1928.** Septiembre. Descubrimiento de la inhibición de *Staphylococcus aureus* por el hongo *Penicillium* (jugo de moho).
- 1929.** Publicación del trabajo donde por primera vez se denomina penicilina al “jugo de moho”.
- 1939.** Inicios de la purificación de penicilina por Florey y Chain en la Universidad de Oxford
- 1941.** Primeros resultados del uso de la penicilina en humanos
- 1943.** Fleming fue nombrado Miembro de la Royal Society (FRS)
- 1944.** Fue nombrado Caballero (Sir)
- 1944.** Los heridos graves de la batalla de Normandía (Segunda Guerra Mundial) pudieron ser tratados con penicilina.
- 1945.** Obtuvo el Premio Nobel de Medicina de junto con Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey.
- 1948.** Se retira como profesor emérito
- 1948.** Viaja por España y es nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad Complutense de Madrid. Un artículo en SEM@foro¹⁴ describe el 70 aniversario de dicha visita.
- 1949.** Muere su esposa Sarah Marion.
- 1951.** Fue nombrado rector de la Universidad de Edimburgo.
- 1953.** Contrajo matrimonio con la bacterióloga griega Amalia Koutsouri-Vourekas¹⁵.
- 1955.** Murió el 11 de marzo de 1955 a los 74 años de edad en su casa de Londres tras sufrir un ataque al corazón.



Figura 1. Efecto lítico una lágrima humana sobre un cultivo de *Micrococcus lysodeikticus*. Imagen tomada del trabajo original de Fleming (1922).

Descubrimiento del poder bactericida de la lisozima

En 1922, y en un artículo publicado en *Proceedings of the Royal Society*, Fleming reportó el descubrimiento de la lisozima, un enzima bactericida que impide las infecciones y que se halla presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas (**Figura 1**), la saliva o las secreciones nasales y que actúa como una barrera contra las infecciones (Fleming, 1922). Descubrió la lisozima cuando mucosidades, procedentes de un estornudo, cayeron sobre una placa Petri en la que crecía un cultivo bacteriano. El hallazgo fue muy importante ya que demostraba la posibilidad de que existieran sustancias que, siendo inofensivas para las células del organismo, resultaban letales para las bacterias.

Este descubrimiento pasó inadvertido en la prensa española hasta 1927 cuando en el periódico **El Debate** de 4 de agosto¹⁶ y en un artículo titulado *Dolor, llanto y “lisozima”* se decía, sin citar a Fleming, que:

Un médico del Hospital de Santa María de Londres, acaba, mejor diríamos, empieza a descubrir en las lágrimas una sustancia especial que mata irremisiblemente a los microbios de toda clase. Una sola lágrima, sobre todo si es furtiva como la de la romanza, llorada, mejor que vertida sobre un vidrio de reloj, donde se hayan sembrado en macabrisimo “parterre” las diversas plantas malditas productoras de la enfermedad, las destruye, las licúa y las disuelve, según el sabio doctor, instantáneamente.

En el periódico **La Última hora**¹⁷ de 10 de septiembre de 1927 se comenta de nuevo el descubrimiento de una sustancia con poder antimicrobiano que recibe el nombre de “lijozyme” descubierta en las lágrimas por el doctor “Alejandro Fleming” y entre otras cosas dice:

Una sola lágrima vertida en una probeta que contenga millones de microbios, los destruye en un abrir y cerrar de ojos. Lo más extraordinario es que la lijozyme, no pierde jamás su virtud. Se puede repetir hasta el infinito con la misma lágrima. El resultado será siempre igual.

¹⁴ <https://n9.cl/o0jlm>

¹⁵ <https://n9.cl/6hk81>

¹⁶ <https://n9.cl/d7ew5>

¹⁷ <https://n9.cl/q6ide>

En 1935, y en el **Pensamiento alavés**¹⁸ del 23 de abril se incide nuevamente en las propiedades de la lisozima:

Al llorar se desperdicia una sustancia que tiene un valor enorme en medicina. Se ha descubierto que las lágrimas contienen una sustancia llamada lisozima que mata a toda especie de microbios. El efecto es fulminante. Una gota de lisozima destruye cuantos gérmenes se ponen en contacto con ella sin perder jamás sus virtudes. El descubrimiento de tan notable sustancia se debe al doctor Alexander Fleming del Hospital Santa María de Londres. En los seis meses que ha estado haciendo experimentos, ha descubierto que la lisozima se produce en casi todas las partes del cuerpo humano y se encuentra también en sustancias tan diversas como los tejidos de ciertos animales inferiores y algunos vegetales como el nabo.

Recordemos que la lisozima es un enzima que rompe los enlaces β(1-4) entre el N-acetil-murámico y la N-acetil-glucosamina presentes en el peptidoglucano de la pared celular de las bacterias. El peptidoglucano, es la estructura rígida que da forma y protege a las bacterias del choque osmótico, y así, si se tratan las bacterias con lisozima, en un medio hipotónico, se produce la lisis de las mismas.

El resto de reseñas en periódicos españoles sobre la lisozima se producen a partir de la concesión del premio nobel a Fleming en 1945, de su viaje a España en 1948 o después de su muerte en 1955 y no añaden mucha más información acerca del efecto antimicrobiano de la lisozima. Sólo me ha llamado la atención un artículo publicado en el periódico **Baleares**¹⁹ del 1 de septiembre de 1971, con motivo del V centenario de la batalla de Lepanto, y con el título de “*Cervantes, precursor de Fleming*” se decía:

Don Quijote observó que el romero masticado junto con la sal fermentaba. He aquí lo portentoso, si nosotros lo miramos en el microscopio, también podemos observar que a la acción terapéutica del romero y la sal, se une la antiséptica ahora comprobada en la saliva, debido al fermento lisozima descubierto por el inglés Fleming, como sabemos muchos años después.

Descubrimiento del poder bactericida de la penicilina

El más famoso descubrimiento de Fleming fue publicado en 1929 en el *British Journal of Experimental Pathology* (Fleming, 1929) y tuvo menos resonancia en la prensa española que el descubrimiento de la lisozima. Lo único que he encontrado es un anuncio de una bebida alcohólica en el periódico **El Progreso**²⁰ de 30 de junio de 1928, antes del descubrimiento de Fleming (28 de septiembre de 1928) y que decía:

Grandes creaciones de la pasada guerra: la energía atómica, la penicilina y el coñac Mayorazgo de las Bodegas Ruiz y hermanos de Jerez de la Frontera.

El poder antibacteriano de algunos hongos se conocía mucho antes que Fleming publicara su primer trabajo sobre penicilina. Parece probable, que un neandertal de hace 49.000 años encontrado en el yacimiento del Sidrón (Asturias) y que sufría una infección dental, estuviese medicándose con penicilina ya que en su sarro dental se encontró la secuencia genética de *Penicillium* así como restos de corteza de sauce que contiene el principio activo de la aspirina (Weyrich *et al.*, 2017). Asimismo, se ha descrito que muchas culturas de la antigüedad usaban hongos para curar heridas infectadas. Pero no fue hasta 1870, cuando John S. Burdon-Sanderson²¹ describió la inhibición del crecimiento bacteriano por cepas de *Penicillium* y es reconocido en Inglaterra por ser uno de los precursores del descubrimiento de la penicilina. No obstante, la primera tesis doctoral sobre el efecto antagónico de los hongos sobre las bacterias fue realizada en 1897 (treinta dos años antes del descubrimiento de Fleming) por el médico militar francés Ernest Duchesne²². Su tesis que lleva por título: “*Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes*” se puede consultar en la Biblioteca Nacional de Francia²³. Su trabajo no fue conocido por la comunidad científica hasta 1946 cuando, un año después de la concesión del Premio Nobel a Fleming, se publicó la tesis de Duchesne en una edición de lujo.

²⁰ <https://n9.cl/89pmv>

²¹ <https://n9.cl/4lzif>

²² <https://n9.cl/iuwcb>

²³ <https://n9.cl/3hkaj>

Las principales conclusiones del trabajo original de Fleming fueron que una especie del hongo *Penicillium* excreta al caldo de cultivo una poderosa sustancia antibacteriana a la que le dio el nombre de “penicilina” y que tenía una actividad muy marcada sobre determinadas bacterias (estafilococos, estreptococos hemolíticos, neumococos, gonococos y sobre el bacilo de la difteria) mientras que otras bacterias eran bastante insensibles (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y enterococos). Fleming también observó que la penicilina no era tóxica para los animales en dosis enormes y sugirió que **podría ser un antiséptico eficaz** para su aplicación, o inyección, en áreas infectadas con microbios sensibles a la penicilina.

No es extraño que los periódicos españoles no se hicieran eco del descubrimiento de la penicilina en 1929, pues ni siquiera los más importantes microbiólogos asistentes al Congreso Internacional de Microbiología de 1930, celebrado en el Instituto Pasteur (París), se percataron del valor de la penicilina para el tratamiento de las infecciones humanas (se consideraba un antiséptico), y la discusión del trabajo de Fleming fue mínima. Lo mismo ocurrió cuando Fleming expuso su trabajo en el *Medical Research Club*²⁴ de Londres (Allison, 1974).

Sólo después de la concesión del Premio Nobel a Fleming, Florey y Chain encontramos reseñas en la prensa española. Así, en el periódico **La Vanguardia**²⁵ del 16 de diciembre de 1943 se decía:

Si en la compota que ha olvidado usted tras un rincón de la alacena, sobre la corteza del pan o en unos zapatos viejos relegados en sitio húmedo, descubre una capa de moho, no los arroje usted al cesto de la basura. Puede ser «Penicilina». Y «Penicilina» es el más precioso producto que existe hoy. La maravilla médica del siglo XX. Salvador de la vida, la salud y los miembros de miles y miles de hombres, mujeres y niños El terror de los microbios más irreductibles. El aliado número uno de la Naturaleza. La «Penicilina» ha relegado ya a la categoría de drogas prehistóricas a las sulfonamidas, que, al comienzo de la guerra, se consideraban como la última palabra en Medicina.

²⁴ <https://n9.cl/l8l19>

²⁵ <https://n9.cl/vzsls>

¹⁸ <https://n9.cl/nvhex>

¹⁹ <https://n9.cl/75hl4>

En el periódico **Nueva Alcarria**²⁶ de 18 de marzo de 1944, el médico Rafael de la Rica hace una descripción exhaustiva de la historia del descubrimiento de la penicilina y de los éxitos obtenidos en animales y en el hombre:

Me refiero concretamente a la Penicilina, una substancia secretada por un hongo que tiene un enorme poder destructor de bacterias. Sin embargo, pasaron catorce largos años antes que la penicilina llegara a ser un hecho cuando el Dr. Florey de Oxford recordando lo que un día había observado el Dr. Fleming resolvió hacer ensayos pensando que aquel moho verdoso, que había destruido las bacterias, quizá pudiese ejercer la misma acción sobre el cuerpo humano.

Por un lento proceso de eliminación, fueron los químicos eliminando los componentes químicos del moho que no tenían propiedades bactericidas. Al fin surgieron triunfantes de su laboratorio con una diminuta cantidad de un polvo amarillo oscuro. Se hicieron pruebas en tubo de ensayo y se vio que bastaba una cientosesentamillonésima parte de él en una concentración para detener el desarrollo de las bacterias. Las pruebas biológicas se hicieron con un lote de cincuenta ratones inyectados con dosis mortales de Streptococcus pyogenes. A un grupo de veinticinco se le dio Penicilina, al otro veinticinco restante se le abandonó a su suerte; los resultados fueron maravillosos; de los veinticinco tratados con Penicilina no murió más que uno. Del grupo de los veinticinco abandonados a su suerte murieron todos a las diez y siete horas.

Una vez hecho este experimento el Dr. Florey decidió ensayar en seres humanos, y así lo hizo en un grupo de enfermos de ahucados, casi al borde del sepulcro y en los cuales todas las demás terapéuticas habían fracasado. Los resultados fueron prodigiosos; bastaron unas cuantas inyecciones intravenosas de Penicilina para notar una notable mejoría.

Primeras personas tratadas con penicilina

El caso más conocido y referenciado de la primera persona que fue tratada con penicilina fue el policía inglés **Albert Alexander**



Figura 2. Fotografía del padre de Amparito Peinado con las dosis de penicilina. Tomada del periódico Pueblo³² de 10 de marzo de 1944 y en el pie de foto no se dice nada de la señora que acompaña a Pablo Peinado.

der al que en diciembre de 1940 se le infectó una herida en la cara producida por la espina de una rosa. La infección avanzó por toda la cara del policía, alcanzó los ojos (uno de los cuales hubo que extirparlo) y se propagó por las vías respiratorias hasta los pulmones. La solución "in extremis" fue probar con penicilina el día 12 de febrero de 1941. Al día siguiente, no presentaba tanta fiebre y había recuperado el apetito. El tratamiento de Albert Alexander agotó todas las dosis de penicilina disponibles y se intentó recuperar la penicilina de la orina del paciente. A pesar de todos los esfuerzos por salvar su vida, Alexander murió el 15 de marzo de 1941.

No hay referencias en la prensa española de la época del caso de Albert Alexander y sólo en el **Diario de Burgos**²⁷ de 1991 y en la sección Avances de Medicina, con algún error en la fecha de administración de la penicilina, se decía:

La penicilina, primer antibiótico de la historia que ha salvado millones de vidas afectadas de infecciones y cuya primera aplicación práctica se efectuó al policía londinense Albert Alexander, enfermo de septicemia el 12 de febrero de 1943 (sic).

Los periódicos españoles de 1944 hablan de la primera paciente tratada con penicilina y fue una niña llamada **Amparito**

Peinado tal como se describe en el diario Pueblo²⁸ de 3 de marzo de 1944:

La penicilina va a ser utilizada por primera vez en España. El paciente es una niña de 9 años, Amparito Peinado, que vive en Madrid Calle de Andrés Mellado número cuatro y es hija de don Pablo Peinado Rozas, funcionario de la Compañía Arrendataria de Tabacos. Las ampollas conteniendo una dosis completa del excepcional preparado cruzan en estos momentos los aires a bordo de un avión remitidas por el gobierno del Brasil a su embajada de Madrid con las instrucciones pertinentes del instituto que lo prepara en Río de Janeiro para su aplicación.

La penicilina enviada a Madrid desde Brasil procedía del Instituto Oswaldo Cruz²⁹, fundado inicialmente en 1900 por Oswaldo Cruz³⁰, eminente microbiólogo brasileño, y se estima que el tratamiento costó 15.000 dólares³¹. En la **Figura 2** se muestra al padre de Amparito con el paquete que contenía la penicilina. El antibiótico, dentro de un termo de hielo, estaba en el interior de una caja de hojalata, con una etiqueta que ponía: "Laboratorios Oswaldo Cruz. Medicamento precioso. Debe ser conservado en hielo antes de servirse".

²⁸ <https://n9.cl/1ilpm>

²⁹ <https://n9.cl/atezv>

³⁰ <https://n9.cl/whcxc>

³¹ <https://n9.cl/ge1av>

³² <https://n9.cl/xq0cu>

²⁶ <https://n9.cl/2p869>

²⁷ <https://n9.cl/atf7u>

En todas las radios y periódicos españoles se comentaban los progresos en la salud de Amparito a medida que se le iban inyectando las distintas dosis de penicilina. Así por ejemplo, el 13 de marzo de 1944 y en el diario **Pueblo**³³ se comentaba lo siguiente:

A la niña Amparito Peinado se le ha aplicado hoy la última (quinta) inyección de penicilina. Esta tarde continuaba la mejoría con descenso de temperatura.

La prensa también se hace eco de la rivalidad de las regiones periféricas españolas con la capital de España y en el periódico **La Rioja**³⁴ de 12 de marzo de 1944 se comentaba lo siguiente:

La penicilina ha sido aplicada en esta capital (La Coruña), por primera vez en España, horas antes del caso de Madrid. La aplicación se hizo a un paciente atacado de septicemia y ya desahuciado. Parece que la penicilina fue llevada a la Coruña desde Gibraltar a donde había llegado en avión desde un puerto africano. Llegó a la Coruña el día nueve y la primera aplicación se hizo ayer. El médico ha dicho que todavía no puede formar un juicio definitivo pero que la mejoría era evidente.

También se describe que en Barcelona se trató, con éxito, a un anónimo paciente con ántrax o carbunco con una penicilina producida en Barcelona. Véamos como se describe en el diario **Pueblo**³⁵ de 13 de marzo de 1944:

El bacteriólogo doctor Valls comenzó en 1940 a realizar trabajos en hongos, continuándolos, hasta que Fleming, de Oxford, en septiembre de 1941 publicó sus resultados sobre la penicilina, pidiendo entonces al doctor Valls cultivos del "penicillium" a un laboratorio extranjero. Después de grandes y laboriosas investigaciones, a mediados de 1942, se pudo obtener penicilina con solo unos fallos en su producción de un 5 por 100. El bacteriólogo facilitó la escasa cantidad de medicamento que había obtenido para su aplicación a un enfermo con un ántrax de nuca muy profundo intoxicado por la sulfamidas, dando un resultado tan verdaderamente maravilloso que a las 24 horas el enfermo podía darse por sanado.

La producción de penicilina en Barcelona parece que se realizó en el Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunológica (LETI) y la Unión Químico Farmacéutica (UQUIFA). Leti-Uquifa había sido fundada por un grupo de médicos y farmacéuticos catalanes que habían empezado a obtener penicilina "por métodos muy rudimentarios" en una fábrica en Horta, Barcelona (Santesmases, 1999).

No hay más noticias en la prensa del paciente de Barcelona, pero desgraciadamente, y como en el caso del policía inglés, ni Amparito ni el paciente de A Coruña superaron la infección y murieron. En dichos casos, no sólo las dosis pudieron ser insuficientes, sino probablemente sus muertes se debieron a la tardanza en aplicar el tratamiento.

El que sí consiguió salvarse fue el doctor Carlos Jiménez Díaz³⁶, que en el verano de 1944 contrajo una pulmonía bilateral grave y las sulfamidas no le hicieron efecto. Dos de sus alumnos, los doctores Alés y Lorente, fueron los encargados de comprar de contrabando, y a precio de oro, dos frascos de penicilina de un millón de unidades³⁷.

Otro ejemplo de curación con penicilina se describe en el periódico de Palma de Mallorca **La Almudaina**³⁸ de 2 de noviembre de 1944:

De Villagarcía de Arosa dan la noticia de la sorprendente curación del niño Paquito Sobrino González, de nueve años, al que se le administró penicilina, cedida gratuitamente por la embajada norteamericana en España. Paquito llevaba quince días en grave estado septicémico a causa de una osteomielitis del fémur derecho y tibia izquierda que le había sido operada sin resultado. A las veinticuatro horas de la aplicación del medicamento desapareció su estado de gravedad y se consiguió una mejoría espectacular.

Producción industrial de penicilina

La producción de penicilina se inició en 1939 por el grupo de Oxford (Howard Flo-

rey³⁹, Ernst Chain⁴⁰, Norman Heatley⁴¹ and Edward Abraham⁴²) en el *Sir William Dunn School of Pathology* en Oxford (UK).

El equipo consiguió producir y aislar penicilina en condiciones de escasez de recursos y muchos desafíos técnicos. La penicilina producida se probó en ratones para demostrar con éxito la acción bactericida de la penicilina sobre los patógenos, mientras que no era tóxica para los mamíferos. Esta tecnología fue transferida en 1941 a las instalaciones del gobierno de los Estados Unidos para la producción comercial de penicilina. En marzo de 1944 se convirtió una fábrica de hielo en Brooklyn en la principal planta de Pfizer para la producción de penicilina con 14 fermentadores de 28.500 litros cada uno. Así la penicilina se convirtió en un elemento importante para la supervivencia de los heridos de la batalla de Normandía de la Segunda Guerra Mundial que comenzó el 6 de junio de 1944.

Debido a la gran demanda de penicilina, Ernst Chain trató de persuadir al gobierno británico para que financiara una nueva industria nacional de antibióticos con instalaciones de investigación y producción, pero como los recursos eran escasos en la Gran Bretaña de la posguerra, el gobierno británico rechazó el proyecto (Kardos y Demain, 2013). Esta iniciativa se describe en el periódico **Baleares**⁴³ de 26 de septiembre de 1944:

La mayor fábrica de penicilina del mundo va a ser construida en el noroeste de Inglaterra según dice el "News Chronicle". La fábrica empezará a funcionar antes de fin de año y producirá penicilina en iguales cantidades de las que actualmente existen en el mundo de la aspirina.

Veamos cómo se describe el proceso de producción y purificación de penicilina a gran escala en **La voz de Castilla**⁴⁴ de abril de 1948:

Las complicadas operaciones de obtención y purificación de la penicilina han de verificarse, por lo tanto, teniendo en cuenta todos estos factores que la destruyen. Todo ello dificultado por la gran cantidad de caldo de cultivo que se necesita, ya que

³³ <https://n9.cl/pg0f7>

³⁴ <https://n9.cl/lkica>

³⁵ <https://n9.cl/31n0w>

³⁶ <https://n9.cl/lg1dw>

³⁷ <https://n9.cl/y0vid>

³⁸ <https://n9.cl/f9gbyx>

³⁹ <https://n9.cl/8vplr>

⁴⁰ <https://n9.cl/ywm2g>

⁴¹ <https://n9.cl/25n88>

⁴² <https://n9.cl/3rhdt>

⁴³ <https://n9.cl/fi1oe8>

⁴⁴ <https://n9.cl/c09fu>

100 litros de caldo son necesarios para obtener un gramo de penicilina, equivalente a unas 50.000 unidades Oxford que es la dosis media que se suele suministrar en un día. Para administrar un millón de unidades, dosis corriente en la mayor parte de los tratamientos, se requerirá la manipulación de 2.000 litros de caldo lo cual explica todas las dificultades que ha habido que vencer para adquirir la penicilina con la facilidad con la que hoy la suministra el comercio.

La crítica situación económica de la España de la postguerra impidió pensar en producir penicilina a nivel industrial y no fue hasta el 6 de octubre de 1948 cuando en el **Boletín Oficial del Estado**⁴⁵ se declara de "interés nacional" la fabricación de la penicilina, se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas y se da un plazo de cuatro meses para presentar propuestas en la Dirección General de Industria.

Con fecha 18 de junio de 1949 se publica en **El Adelanto**⁴⁶ una reseña del consejo de ministros donde se aprueban dos decretos del Ministerio de Industria y Comercio por el que se resuelve el concurso para la fabricación de penicilina en España: uno en favor de la proposición del "Consorcio Químico Español"/Banco Urquijo y otro en favor de "Industria Española de Antibióticos S.A." y en ambos casos, previa aceptación de las condiciones establecidas. Dichos decretos fueron publicados en el **Boletín Oficial del Estado**⁴⁷ de 11 de agosto de 1949.

El Consorcio Químico Español y el Banco Urquijo se convirtió en la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA)⁴⁸ con sede en Aranjuez.

La Industria Española de Antibióticos S.A., que surgió por la fusión de seis laboratorios (Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, el Instituto de Biología y Sueroterapia (IBYS), Laboratorios Zeltia, el Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunológica (LETI), la Unión Químico Farmacéutica (UQUIFA) y el Instituto Llorente), se convirtió el 3 de diciembre de 1949 en la empresa leonesa Antibióticos S.A.⁴⁹.

En 1952, el Consejo de Ministros autoriza la ampliación de las fábricas de penicilina

españolas tal como se describe en el **Correo de Mallorca**⁵⁰ de 1 de marzo de 1952:

Ministerio de Industria. Decreto por el que autoriza a la empresa "Antibióticos S.A." a efectuar ampliaciones en su fábrica de León. Decreto por el que autoriza a la empresa "Compañía Española de Penicilina y Antibióticos S.A." a efectuar ampliaciones en su fábrica de Alcalá de Henares.

Los periódicos parecen sugerir que había una competencia entre las penicilinas comercializadas por las dos empresas productoras españolas. Así en el periódico **Baleares**⁵¹ de 15 de mayo de 1954 se comenta que la única penicilina buena es la de la compañía CEPA:

La Dirección General de Sanidad ante el recrudescimiento del contrabando de penicilina, ha hecho pública una nota de prensa del peligro de adquirir este producto de cualquier procedencia, cuando está incontrolado desde el punto de vista sanitario. La única penicilina MERCK existente en nuestro mercado, que ofrece plena y total garantía, es la fabricada por "COMPAÑÍA ESPAÑOLA DE PENICILINA Y ANTIBIÓTICOS, S.A." (C.E.P.A.) con patentes y procedimientos MERCK bajo el control científico de esta empresa y sujeta a la inspección y normas de la Dirección General de Sanidad.

CEPA y Antibióticos tuvieron la exclusiva de la producción nacional de penicilina hasta 1956.

Escasez de penicilina y "mercado negro"

Era previsible que la escasez inicial de penicilina y la angustia de los enfermos, que querían ser tratados a toda costa con la maravillosa droga, incitara a muchas personas a hacer su "agosto" con el contrabando de penicilina.

La escasez de penicilina no era exclusiva de España, pues los periódicos españoles también comentan el mismo problema en Francia. Así en el periódico vallisoletano **Libertad**⁵² de 24 de julio de 1946 se decía lo siguiente:

Francia necesita 168.000 millones de unidades más cada mes si se quiere que los

médicos puedan atender a las demandas que urgentemente se les hacen para su aplicación a los enfermos que la precisan.

Los proveedores del "mercado negro" son muy varios, pero casi generalmente la penicilina que se vende extraoficialmente proviene de hospitales militares. No hace mucho, en un hospital militar norteamericano se descubrió que se había sobornado a los enfermeros para que vendiesen la penicilina recetada a los enfermos a los logreros, que generalmente tienen establecido su comercio clandestino en los bares de la famosa Rue Pigalle.

El comercio clandestino de penicilina en Madrid se concentraba en el Bar Chicote de Madrid⁵³ y, quizá por eso, fue una de las visitas que realizó Fleming cuando vino a España en junio de 1948. Dicha visita se comenta en muchos periódicos de la época (**Figura 3**), pero describimos aquí una anécdota que se publicó en **La Hoja Oficial del lunes** de 14 de junio de 1948⁵⁴:

Perico Chicote mostró a sir Alexander Fleming su nutrida colección de raras bebidas, lo más típico de las naciones del mundo, haciendo el relato de cómo algunas de ellas habían sido adquiridas a tal punto que el ilustre hombre de ciencia dijo, con fino humor, sonriéndose: "Esto es más interesante que la penicilina" y en el libro de visitas escribió: "Creí que sabía algo de whisky pero me dicen que hay aquí doscientas veintidós clases de whisky".

La situación de escasez de penicilina se unía a la "dificultad" de comprar penicilina en las farmacias ya que sólo se podía dispensar con receta médica. Veamos cómo se describe en el periódico **Baleares**⁵⁵ de 30 de noviembre de 1947:

A partir del día 1º de diciembre próximo queda autorizada la libre dispensación de Penicilina en las Farmacias debidamente autorizadas. Los señores Facultativos deberán hacer constar en las recetas - que serán extendidas en papel en el que conste su nombre y número de colegiado- los apellidos y domicilio del enfermo. Los señores Farmacéuticos conservarán, debidamente clasificadas por fechas las recetas despachadas en sus respectivas Farmacias, debiendo ser remitidas al

⁴⁵ <https://n9.cl/889vb>

⁴⁶ <https://n9.cl/o0tkn>

⁴⁷ <https://n9.cl/k9ymp>

⁴⁸ <https://n9.cl/63rf3>

⁴⁹ <https://n9.cl/co2wa>

⁵⁰ <https://n9.cl/q2c43>

⁵¹ <https://n9.cl/dcqej>

⁵² <https://n9.cl/b54u6>

⁵³ <https://n9.cl/8pvtz>

⁵⁴ <https://n9.cl/oua9c>

⁵⁵ <https://n9.cl/km21m>



Figura 3. El Dr. Fleming, acompañado de otras ilustres personalidades, durante la detenida visita que en la tarde de ayer efectuó al museo universal de bebidas de Perico Chicote. Fotografía tomada de La Hoja Oficial del Lunes de 14 de junio de 1848.

Colegio Oficial de Farmacéuticos cada vez que repongan las existencias.

Recordemos que la penicilina era muy inestable y requería conservación en frío por lo que no todas las farmacias estaban autorizadas para vender penicilina. Esto se puede comprobar en el listado de farmacias de turno (de 9 de la mañana a 10 de la noche) que podían dispensar penicilina tal como aparece en el periódico **Baleares**⁵⁶ de 20 de noviembre de 1947:

A. Oliver. Carmen 28 (P.)

T. Cano. Luís Salvador 91.

J. Palmer. Marqués de la Ceria 6.

NOTA: Las farmacias marcadas con una (P) están autorizadas para dispensar penicilina urgente de cupo oficial.

En el periódico **La Almudaina**⁵⁷ de 8 de febrero de 1948 se comenta la detención de un médico por el estraperlo de penicilina:

Como resultado de unas diligencias instruidas por el Gobernador Civil se han descubierto ciertos hechos en el Colegio Provincial de Farmacología relacionados con la distribución al público de penicili-

na, algunas cantidades de la cual habían sido retiradas subrepticamente por el Dr. Garino, presidente del citado Colegio, auxiliado por una empleada del Colegio. Uno de los medios utilizados era el de falsificar la cantidad asignada en los expedientes de concesión de las dosis solicitadas. Se ha ordenado la primera por la primera autoridad civil la inmediata destitución de su cargo de Presidente del Colegio al Dr. Garino, así como su detención y la de la empleada los cuales han sido puestos a disposición del Juzgado.

Las empresas españolas Antibióticos y CEPA se dedicaron los primeros años a envasar penicilina importada y en 1950 se cumplió el compromiso con el Gobierno de poner en el mercado un mínimo de 6.000 kg⁵⁸, pero esa cantidad de penicilina no puso fin a la insuficiencia de penicilina en las farmacias y al estraperlo en las calles.

Como se describe en el periódico de Barcelona **La Prensa**⁵⁹ de 27 de mayo de 1950 la penicilina seguía siendo importada de otros países:

Procedente de Amsterdam ha llegado al aeropuerto de Barajas en un avión de la K.L.M. un cargamento de penicilina.

El tráfico clandestino de penicilina continuó durante varios años más tal como se comenta en la **Hoja oficial del lunes**⁶⁰ de 12 de julio de 1954:

Continúa en gran escala el tráfico clandestino de penicilina. En el extranjero se está vendiendo el frasco tipo de 2.000 unidades a unas 4 pesetas al por mayor, y en España el precio casi llega a las diez. Trátándose de un producto de conservación delicadísima, se ha advertido del peligro que supone comprar la penicilina incontrolada pero, pese a ello, el contrabando sigue causando un durísimo quebranto a la fábricas nacionales que no regatearon gastos para iniciar la fabricación de este antibiótico. La causa del bajo precio de la penicilina en el mercado internacional es que las instalaciones de producción en las principales firmas están ya amortizadas y hay una enorme competencia por exceso de producción. Al parecer, una de las fuentes principales de entrada de penicilina clandestina en España reside en Gibraltar.

Los alijos de penicilina clandestina intervenidos eran subastados en las Delegaciones de Hacienda tal como se recoge en el periódico **Baleares**⁶¹ de 24 de enero de 1957:

En el B.O. de la provincia del día 19 de los corrientes y en el Tablón de esta Delegación, se anuncia para el próximo día 25, a las 10 horas, una subasta de penicilina y dihidro-estreptomina a la que únicamente podrán concurrir los industriales farmacéuticos autorizados reglamentariamente.

CEPA y Antibióticos concurren a algunas de esas subastas junto con otras empresas envasadoras, y lo que consiguieron fue subir el precio a uno mayor que el oficial. Al final optaron por pedir la supresión de las subastas, la repurificación del producto de contrabando para envasarlo con garantías, la donación del producto a organismos de beneficencia y el control periódico de los lotes autorizados para la venta (Santesmases, 1999).

⁵⁶ <https://n9.cl/9bjxi>

⁵⁷ <https://n9.cl/krqde>

⁵⁸ <https://n9.cl/si5x5>

⁵⁹ <https://n9.cl/kshiz>

⁶⁰ <https://n9.cl/4uu0o>

⁶¹ <https://n9.cl/pmevr>

Efectos colaterales de la penicilina

Recordemos que una de las conclusiones del trabajo Fleming de 1929 fue que la penicilina no era tóxica en grandes dosis para los animales y que no era irritante. No obstante, las primeras reacciones alérgicas a penicilina se describieron en 1946 (Haswell y Wilkinson, 1946) y desde entonces el número de casos ha ido en aumento. No obstante, en la prensa española no encontramos casos de alergias a penicilina salvo cuando se trataba de alergias de personajes populares o de muertes por un posible choque anafiláctico.

En el diario **Pueblo**⁶² de 16 de marzo de 1965 se describe el caso de alergia, y del mal uso de penicilina, del aizkolari navarro Francisco Astivia Olano:

Francisco tenía una fuerte gripe. Para atacarla, y para que pudiera venir a Madrid se le puso una inyección de penicilina. Pero no se contaba con la alergia que este medicamento tiene el aizkolari. Se puso de viaje y a lo largo de éste fue enfermado de forma alarmante. Llegó al hotel y guardó cama. Para los órganos directivos de Televisión Española, el Dr. Aranguren ha hecho un informe (dermatitis alérgica) en el que indica que el enfermo debe guardar cama y no reanudar sus actividades y al menos las de tipo deportivo, por lo menos en ocho días.

El primer caso de alergia a penicilina con resultado de muerte se describe en el periódico **El Adelantado de Segovia**⁶³ de 19 de junio de 1965 con el título “Una niña muere instantáneamente al inyectarle penicilina”:

La niña María Ángeles Navarro Martín, de tres años, murió instantáneamente a consecuencia de una inyección de penicilina. La pequeña, que vivía en San Juan, tenía un fuerte catarro y el médico indicó que se le tratara con antibióticos. Al ponerle la inyección de penicilina cayó fulminada al suelo y murió. Se cree que la muerte le sobrevino por una alergia fuerte a dicho medicamento, aunque no se descarte otras posibilidades.

Otro de los efectos colaterales del uso de penicilina es la aparición de bacterias



Figura 4. Tumba Alexander Fleming en la catedral de Londres. Foto de CEphoto, Uwe Aranas.

resistentes a la penicilina que ya fue pronosticado por Fleming en su discurso de concesión del Premio Nobel:

Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.

Como era de esperar, las bacterias resistentes fueron descritas un año después de que empezara el uso de penicilina en clínica (Eriksen 1945; Plough, 1945).

La prensa española, y concretamente el diario **Libertad**⁶⁴ de 17 de julio de 1945, recoge las declaraciones de Fleming sobre la aparición de bacterias resistentes a penicilina debido a su uso indebido:

El descubridor de la penicilina ha declarado que la producción de penicilina es tan grande en Estados Unidos que pronto podrá ponerse a la venta del público. Fleming dijo, además, que el uso indebido de la penicilina sin prescripción facultativa, podría crear inmunidad del microbio que precisamente se trata de destruir.

En **Honda**⁶⁵, suplemento dominical del periódico **Baleares**, de 3 de marzo de

1946 y con el título: “También la penicilina puede matar” se comenta con algún que otro error:

Al ser libre la venta de penicilina, muchas personas creerán que esta mágica droga puede curar todas las enfermedades. Esto constituye un grave peligro. Existe la posibilidad que esta persona crie dentro de su cuerpo una clase de gérmenes resistentes a la penicilina. Estos gérmenes pueden ser, luego, transmitidos a otras personas. En este caso cuando se presenta la necesidad urgente de utilizar penicilina, ésta resulta ineficaz. En un principio, los investigadores sospecharon que tales gérmenes producían algún fermento que destruía la penicilina. Sin embargo, ésta no era destruida; los gérmenes habían desarrollado una resistencia semejante a la de una persona que, gradualmente, se acostumbra al frío o al calor.

Muerte de Fleming

Tras toda una vida dedicada a la investigación, Alexander Fleming, el padre de la penicilina, murió el 11 de marzo de 1955 a los 74 años de edad en su casa de Londres tras sufrir un ataque al corazón. Su cuerpo fue enterrado como un héroe nacional en la cripta de la catedral de Saint Paul de Londres (Figura 4).

⁶² <https://n9.cl/cycgg>

⁶³ <https://n9.cl/xvbxqn>

⁶⁴ <https://n9.cl/k1rye>

⁶⁵ <https://n9.cl/0gx72>

La muerte de Fleming fué recogida, como noticia urgente de última hora, en la primera página del diario **Pueblo**⁶⁶ del mismo día 11 de marzo de 1955 y decía: *El descubridor de la penicilina, Sir Alexander Fleming, ha fallecido.*

Todos los periódicos españoles recogieron la noticia de la muerte de Fleming aunque algunos usaron su muerte para arremeter contra el gobierno. Veamos la reseña del periódico clandestino **Solidaridad Obrera**⁶⁷ de 24 de marzo de 1955:

Con motivo del fallecimiento de Alexander Fleming, Premio Nobel de Medicina, las publicaciones y las radios franquistas se han ocupado del sabio en el sentido de que fue Dios quien le inspiró el descubrimiento de la penicilina, habiéndole facilitado, además la carne doliente para aplicarla. La sabiduría del Señor es inagotable.

La mayoría de los periódicos realizaron un panegírico de Fleming y recordaban su visita a España. Así en **La Nueva Alcarria**⁶⁸ 12 de marzo de 1955 se decía:

Ayer a primeras horas de la mañana, falleció en Londres Sir Alexander Fleming. No podíamos pasar en silencio el fallecimiento de esta ilustre personalidad científica, a cuyos desvelos y trabajos, caracterizados siempre por la más estricta modestia y sencillez, debe la humani-

dad doliente uno de los descubrimientos más trascendentales: la penicilina. De esta natural sencillez del sabio bacteriólogo, conserva España un gratísimo recuerdo, paralelo al que él ha conservado hasta su reciente muerte, de nuestra patria, que visitó en pleno triunfo, en 1948. Hoy cuando Fleming cierra sus ojos a la vida, en toda nuestra Patria, del fondo de corazón de millares de españoles, brota una oración por el eterno descanso de su alma.

Bibliografía

- Allison VD (1974). Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming. *Ulster Med J.* **43**(2):89-98.
- Eriksen KR (1945). Studies on induced resistance to penicillin in a *Pneumococcus* type I. *Acta Pathol Microbiol Scand.* **22**(4):398-405.
- Fleming A (1922). On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B,* **93**: 306-317
- Fleming A (1929). On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* **10**: 226-236.
- Haswell RE, Wilkinson JF (1946). Allergic reaction to parenteral penicillin. *Lancet.* **1**: 308.
- Kardos N, Demain AL (2013). Ernst Chain: a great man of science. *Appl Microbiol Biotechnol.* **97**: 6613-6622.
- Plough HH(1945). Penicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and its clinical implications. *Am J Clin Pathol.* **15**:446-451.
- Santesmases MJ (1999). Antibióticos en la autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España, 1940-1960. Fundación Empresa Pública. Madrid. ISBN: 84-87287-06.9.
- Weyrich LS, Duchene S, Soubrier J, Arriola L, Llamas B, Breen J, Morris AG, Alt KW, Caramelli D, Dresely V, Farrell M, Farrer AG, Francken M, Gully N, Haak W, Hardy K, Harvati K, Held P, Holmes EC, Kaidonis J, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Rosas A, Semal P, Soltysiak A, Townsend G, Usai D, Wahl J, Huson DH, Dobney K, Cooper A (2017). Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature.* **544**: 357-361.



⁶⁶ <https://n9.cl/w2dcq>

⁶⁷ <https://n9.cl/ryqzpm>

⁶⁸ <https://n9.cl/8ca5t>