



Historia de la penicilina: más allá de los héroes, una construcción social

Nicolás Giraldo-Hoyos^{1,2}

RESUMEN

El hecho científico conocido como “penicilina” se ha considerado tradicionalmente como el producto del ingenio de Alexander Fleming, ganador del Premio Nobel por descubrir esta “droga milagrosa”. Apartándose de esta idea popular, se hace necesario resaltar el desarrollo de la penicilina como un constructo social, producto del trabajo invaluable de varios científicos, sumado a un contexto social excepcional que motivó la voluntad política y el apoyo de la industria farmacéutica; en ausencia de cualquiera de estos, la penicilina no sería lo que significa hoy para nosotros o, simplemente, no existiría en el arsenal terapéutico. Los conceptos epistemológicos de “estilo de pensamiento” y “colectivo de pensamiento” como fundamentos en la construcción del conocimiento, presentes en la obra epistemológica de Ludwick Fleck, apoyan la conclusión, a partir del recuento histórico, de la necesidad de apartarnos de la penicilina como el producto de un descubrimiento de un único héroe, para verla como una construcción social, que además es un ejemplo clásico de serendipia. La penicilina, además, tiene otras facetas menos conocidas históricamente como el uso de ella de manera cruda, producida y usada por médicos generales, o la búsqueda de información para su producción durante la segunda guerra mundial; estas se abordan en este breve recuento histórico.

PALABRAS CLAVE

Historia; Penicilinas; Penicillium; Segunda Guerra Mundial

SUMMARY

History of penicillin: Beyond heroes, a social construction

The scientific breakthrough we know as “penicillin”, has been traditionally considered as the result of the genius of Alexander Fleming, awarded with the Nobel Prize for the discovery of the

¹ Médico de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Miembro del Grupo de Resistencia Antibiótica de Manizales (GRAM), Manizales, Colombia.

Correspondencia: Nicolás Giraldo-Hoyos; nicolasgirhoyos.88@gmail.com

Recibido: abril 20 de 2020

Aceptado: julio 20 de 2020

Cómo citar: Giraldo Hoyos N. Historia de la penicilina: más allá de los héroes, una construcción social. *Iatreia*. 2021 Abr-Jun;34(2):172-79. DOI 10.17533/udea.iatreia.79.

“miracle drug”. Standing aside from this popular idea, it is important to highlight the development of penicillin as a social construct and the product of the invaluable work of several scientists, in addition to an exceptional social framework that raised the political desire and the pharmaceutical industry support; without any of these, penicillin wouldn't even have the meaning it has today, or it wouldn't even exist. The epistemological concepts of “style of thinking” and “collectivity of thought” as basis in the construction of knowledge, present in Ludwick Fleck's epistemological work, support the conclusion, based the historical account, about the need of standing aside from the idea of penicillin as the discovery of a single hero, and considering it a social construction instead, and a classical example of serendipity. Other aspects less known about penicillin history, such as the use of crude penicillin by general practitioners, or the seeking of information about how to produce it during World War II, which are addressed in this brief historical account.

KEY WORDS

History; Penicillins; Penicillium; World War II

INTRODUCCIÓN

Hacia el año 1859 Louis Pasteur estableció la teoría microbiana de la enfermedad (1), cambiando el paradigma de las enfermedades infecciosas desde la multicausalidad hacia una perspectiva unicausal, es decir, un microorganismo se asocia con una enfermedad particular. Esto impulsó múltiples descubrimientos de microorganismos patógenos por varios científicos, entre ellos Robert Koch, quien formalizó la teoría microbiana de la enfermedad por medio de sus postulados, construidos siguiendo el trabajo de Jakob Henle (2). Se estableció un nuevo “estilo de pensamiento” en términos de la obra epistemológica de Ludwick Fleck, definido como las presuposiciones acordes con un estilo, con el que un “colectivo de pensamiento” construye un saber; es decir, les da un observar sistemático de un fenómeno y métodos propios para la construcción del conocimiento. El “colectivo de pensamiento” es la unidad social de la comunidad científica que se identifica con este estilo de pensamiento (3).

Luego la cuestión era curar al enfermo, para lo que debía ampliarse el entendimiento de la interacción entre humanos y patógenos. Paul Ehrlich introdujo alrededor de 1908 el concepto de “bala mágica”, entendida como una sustancia que, introducida en el organismo, mataría al patógeno sin dañar las células del paciente (4). Su trabajo con los arsenicales Salvarsán y Neosalvarsán concluyó que eran considerablemente tóxicos y no fueron balas mágicas, pero creó la esperanza de encontrar la anhelada sustancia (5,6).

Lo más cercano a bala mágica apareció como una serendipia en el laboratorio de Alexander Fleming, pero llevarla a las farmacias y hospitales requirió del trabajo de muchas personas, sobre la base de conceptos predecesores. Este trabajo relatará la historia de cómo se construyó la penicilina como la conocemos hoy, resaltándola como una construcción social y no la hazaña de un único héroe científico.

ANTAGONISMO MICROBIANO

La terapéutica antimicrobiana se basa en el antagonismo microbiano, fenómeno estudiado simultáneamente en varios países europeos. Vincenzo Tiberio, médico italiano, notó que los mohos podían eliminar bacterias del agua por medio de sustancias solubles, cada una con diferente potencia antimicrobiana (7,8). En Francia, Gabriel Roux, afamado micólogo, notó que las esporas de hongos no contaminaban el agua de grifos o fuentes, pero sí podían cultivarse en agua destilada; propuso a Ernest Duchesne, estudiante de medicina y alumno suyo, investigar este fenómeno (9,10). Duchesne demostró en 1897 que *Penicillium glaucum* inhibía a *Salmonella Typhi* en animales de experimentación, y que la victoria de mohos o bacterias dependía de factores físicos medioambientales, pero no aisló la sustancia bactericida (9,11).

Selman Waksman, microbiólogo estadounidense acuñó el término “antibiótico”, refiriendo que el primer uso de la palabra “antibiosis” lo hizo el micólogo francés Paul Vuillemin, citando sus palabras: “Una criatura destruyendo la vida de otra para sostener la propia, una en oposición sin restricciones contra la vida del otro” (12); Vuillemin usó la palabra “antibiose” inicialmente como antónimo de simbiosis (13). Pasteur ya había notado la acción de *P. glaucum* al conocer que el hongo había sido usado durante siglos por los

habitantes de las estepas rusas y las llanuras de Gran Bretaña para curar heridas adquiridas en el suelo (9). El mismo hongo tuvo éxito para tratar los abscesos en experimentos de Lister hacia 1884 (9,10) y del médico J. R. Mose (14).

SERENDIPIA EN EL LABORATORIO

La penicilina no fue la primera sustancia antibiótica conocida. La Piocianasa, originada del bacilo piocianico, resultó muy tóxica para el uso sistémico y se limitó a la acción tópica hasta luego desaparecer (15). Desde su reconocimiento como entidad clínica en Europa, se usaron diferentes tratamientos contra la sífilis, uno de los más famosos fue el “Unguentum Saracenicum” que contenía óxido amarillo de plomo y gran cantidad de mercurio. Se evidenció la efectividad del último en el tratamiento; incluso Paracelso lo usó en píldoras, pero su toxicidad hizo necesario buscar otras alternativas, entre las que se encontraban sustancias de origen vegetal como el Guayaco, la “raíz china” y la “sarsaparilla” (16). En 1907 se sintetizó el Salvarsán y luego en 1914 el Neosalvarsán, estos se volvieron el tratamiento de elección para la sífilis hasta ser reemplazados por la penicilina (15,17,18). Ninguno fue la “bala mágica” al no cumplir con los criterios propuestos por Ehrlich, especialmente, la inocuidad para el hospedero, por lo que debía continuarse la búsqueda de la droga milagrosa.

En septiembre de 1928, un médico escocés llamado Alexander Fleming regresaba de sus vacaciones a su laboratorio en el Hospital St. Mary de Londres (19). No hay claridad si fue Fleming o su asistente, Merlin Price, el primero en ver la inusual contaminación (20). En cualquier caso, Fleming había dejado varias cajas de Petri con cultivos de *Staphylococcus aureus* y sobresalían de un contenedor con desinfectante. Una de estas colonias no había tocado el desinfectante y el cultivo había sido invadido por un moho que eliminó las bacterias a su alrededor (21). Fleming reportó este hallazgo en un artículo de 1929 en *The British Journal of Experimental Pathology*, describiendo al hongo que identificó inicialmente como *Penicillium rubrum* (22). Posteriormente, Charles Thom, micólogo norteamericano, aclaró que era realmente *Penicillium notatum* (23). Fleming cultivó el hongo para caracterizar la sustancia. Acuñó la palabra “penicilina”

refiriéndose al filtrado del caldo de cultivo (22), indicando el origen de la penicilina a partir del *Penicillium*, así como la digitalina era originaria de la planta *Digitalis* (24).

La palabra serendipia describe un “hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual” (25). Este término tiene origen en el relato persa *Los tres príncipes de Serendip*, conocidos por su sagacidad al hacer hallazgos afortunados y deducciones acertadas (26). Fue una serendipia que, precisamente, este hongo haya sido el que infectó sus cultivos (24). Esto no fue solo un momento de suerte, pues queda claro con qué rigurosidad se estudió la sustancia, además, como resalta Orlando Mejía Rivera en su obra *El desorden de Fleming y otros ensayos patobiográficos*, no solo hace falta suerte para percibir un hallazgo inesperado afortunado, sino también la sagacidad para interpretarlo y orientarlo adecuadamente, dando razón a Louis Pasteur al decir: “la suerte solo favorece a las mentes preparadas” (26). Fleming falló al intentar aislar el principio activo presente en el caldo de cultivo (22).

La penicilina no llegó al mercado hasta la década de 1940, pero existen registros de usos tempranos del caldo de cultivo en infecciones oftálmicas y cutáneas de forma tópica entre 1930 y 1931 por George Paine, incluso Fleming, la usó para tratar conjuntivitis, abscesos, quemaduras y úlceras (27).

EL EQUIPO DE OXFORD

Al iniciar la Segunda Guerra Mundial, Howard Florey y Ernst Boris Chain, del equipo de investigadores de la Universidad de Oxford (19), iniciaron esfuerzos para perfeccionar la sustancia descubierta por Fleming (3). Ya habían investigado otras sustancias: la lisoziima (descubierta por Fleming en 1921), la gramicidina (producida por *Bacillus subtilis*) y la piocianasa (del bacilo piocianico), las cuales descartaron rápidamente (28,29). Florey, médico australiano residente en Londres, se encargaba de los experimentos con animales y, Chain, judío de origen alemán que huyó a Inglaterra cuando los nazis subieron al poder, se ocupaba de los aspectos bioquímicos, mientras Norman Heatley cultivaba el hongo (30).

El 25 de mayo de 1939 tuvieron éxito con ocho ratones infectados con estreptococos y tratados exitosamente

con penicilina (23). Publicaron sus resultados el 24 de agosto de 1940, describiendo un polvo marrón de penicilina, aún no completamente purificada, pero con efectos terapéuticos visibles y escasos efectos adversos asociados con pequeñas impurezas (31). Una nueva publicación del 16 de agosto de 1941 describió detalladamente el proceso de producción. Finalmente, obtuvieron “penicilina terapéutica”, diez veces más activa que la anterior, purificada y apta para su uso intravenoso, con múltiples ventajas frente a las sulfonamidas (32). El concepto de penicilina cambió desde su descubrimiento, pasó de ser el filtrado del cultivo, plagado de impurezas, a un principio activo depurado.

Sin apoyo industrial, el laboratorio de Oxford se convirtió en una planta de producción de penicilina, produciendo suficiente para iniciar experimentos en humanos (23). El 12 de febrero de 1941 realizaron el primer estudio clínico, reportando el caso de un policía de 43 años que padecía una infección grave por estafilococo, refractaria al manejo con sulfonamidas; el paciente mejoró notablemente con penicilina, pero esta se agotó en el curso del tratamiento, por lo que la infección recobró fuerza y murió (32). Se incluyeron otros nueve casos de infecciones refractarias a las sulfonamidas, en total, solo falleció el policía y otro paciente por causas diferentes a la infección, por lo que la penicilina fue llamativamente exitosa, con casi nula toxicidad (32).

LA TRAVESÍA DE FLOREY

El laboratorio de Oxford no podía producir suficiente penicilina, Inglaterra era golpeada por la Segunda Guerra Mundial y, sin ayuda del sector industrial, Florey decidió ir a Estados Unidos en junio de 1941(33) llevando la cepa de *P. notatum* que habían obtenido de Fleming. Iba acompañado de Norman Heatley, lo que molestó a Chain, que nunca perdonó a Florey y se fue a dirigir un instituto de investigación en Italia (23).

En Estados Unidos Florey contactó a Charles Thom y Orville May, director de las instalaciones del Departamento de Agricultura en Peoria, Illinois, en donde nació la penicilina a escala industrial (28). A. N. Richards, director del US Medical Research Committee, prometió apoyo gubernamental para las farmacéuticas que desarrollaran métodos de producción a gran escala

de la penicilina, tres firmas aceptaron (20). Heatley se quedó en Peoria asistiendo a las farmacéuticas, mientras Florey regresó a Oxford en septiembre de 1941 para continuar produciendo penicilina de forma independiente (20). Esta cooperación angloamericana respondía a la necesidad de tener antibióticos para los soldados heridos de las fuerzas aliadas (13).

En Peoria, Heatley trabajó con R. D. Coghill y A. J. Moyer en un cultivo liofilizado a gran escala del hongo utilizado en Oxford. Se necesitaban 200.000 litros de filtrado del moho para tratar 100 pacientes, pero el laboratorio de Oxford solo podía extraer 12 litros por hora. Al usar licor de maíz aumentó exponencialmente el contenido de penicilina en el filtrado (21). También buscaron un hongo con mejor rendimiento, encontraron al *Penicillium chrysogenum*, al que llamaron “la cepa de Peoria”, con seis veces mejor rendimiento (17,20). La penicilina se comenzó a producir en varias farmacéuticas (34).

Estados Unidos entró a la guerra el 7 de diciembre de 1941 tras el ataque de Pearl Harbor, aumentando la demanda de penicilina. Se desarrollaron técnicas más eficientes, con fermentación en tanques profundos, estableciendo un suministro confiable y el gobierno estadounidense tomó el control de su distribución, principalmente, para uso militar (20,32).

Hasta abril de 1942, Oxford tuvo que producir su propia penicilina, tratando exitosamente más de 170 pacientes, aplicando medidas de austeridad como reciclar la penicilina de la orina de los pacientes, labor encargada a Ethel Florey, esposa de Howard Florey, quien recogía las muestras en bicicleta y la bautizaron “P-patrol” (22,27).

FINAL AGRIDULCE

Los ingleses fueron nobles, pues las autoridades rechazaron las solicitudes para patentar los métodos de cultivo y purificación, pues consideraban este conocimiento como un bien de la humanidad y que no sería correcto patentarlo (34), mientras en Estados Unidos, las farmacéuticas patentaron sus procesos (22,27).

La penicilina logró fama y las noticias proclamaban héroe a Fleming (19). Fue incluido en la lista de las cien personas más importantes del siglo xx en la revista *Time* (35) y en la portada del 15 de mayo de 1944; ninguna

de estas distinciones se aplicó a Florey, Chain o Heatley (20), cuya impopularidad, en parte, se debió a que Fleming concedía entrevistas a la prensa, mientras Florey siempre las rechazó y las prohibió al grupo, por lo que estos omitieron su papel (20,22). En 1945, Fleming, Florey y Chain recibieron conjuntamente el Premio Nobel de Medicina o Fisiología (21) (Figura 1); Fleming afirmó, con discreción, que su mérito fue no pasar por alto su observación e investigar a partir de ella (24). El permanecía atento a lo inesperado, incluso mantenía cierto desorden en su laboratorio a la espera de tener una revelación a partir de algún hecho fortuito (26).

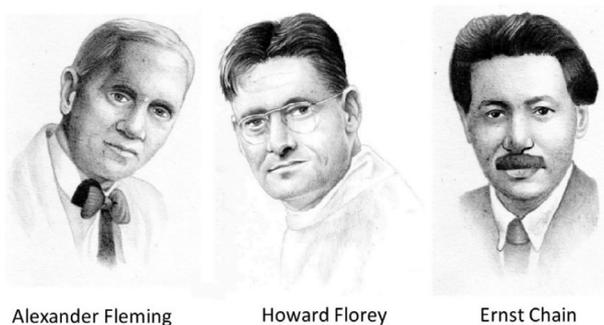


Figura 1. Alexander Fleming, Howard Florey y Ernst Chain. Fuente: ilustración de Santiago Bernal Triana

¿QUIÉN TOMA EL CRÉDITO?

Algunos reclamaban el título de descubridor de la penicilina a nombre de otros investigadores, entre los que se pueden enumerar: Theodor Bilroth entre 1862 y 1873, Josep Lister en 1871, Alexei Gerasimov en 1872, John Tyndall en 1875, Gabriel Roux y Ernest Duchesne en 1879, Frederick S. Dennis en 1885, Adriano Sturli en 1908, André Gratia y Sara Dath en 1925 (10,36), hasta Gosio, que, presuntamente, obtuvo cristales bactericidas de *P. glaucum*, muy escasos como para hacer experimentos en animales (37). En realidad, ellos estudiaron el antagonismo microbiano, pues no atribuyeron el fenómeno a la acción de una sustancia originada de un microorganismo, o, al menos, no llegaron a aislarla (36). Los trabajos que reportan el uso de *P. glaucum* son dudosos, ya que para la época se daba este nombre a los mohos verdes de

género *Penicillium*, sin una clasificación taxonómica rigurosa, considerando que pocos miembros del género *Penicillium* producen realmente penicilina (36). Incluso, Adolf Hitler quiso disfrazar a su médico Theodor Morell como descubridor original de la penicilina, argumentando que le había sido robada por la inteligencia británica (38). Como lo describe Fleck, epistemológicamente, una vez establecido un estilo de pensamiento, este tiende a la persistencia a pesar de que aparezca nueva información contradictoria (3). Por eso, es difícil convencerse de que la historia de la penicilina es diferente a como la conocemos y, aunque alguno pudo haber hecho el mismo descubrimiento que Fleming sin registrarlo apropiadamente, fueron los trabajos de él y el equipo de Oxford quienes entregaron la penicilina al mundo.

PENICILINA EN TIEMPOS DE GUERRA

En el contexto de la Segunda Guerra Mundial, la información sobre la penicilina era muy valiosa, pues podía significar una ventaja determinante en la guerra. Gran Bretaña y Estados Unidos la mantuvieron en reserva en los más estrechos círculos científicos. Dichos esfuerzos fracasaron, y parte de esta información se filtró por medio de los periódicos y transmisiones radiales (39).

En 1941, una farmacéutica suiza llamada Ciba escribió a Howard Florey solicitando una muestra del *P. notatum*. Florey pensó que esto abría la posibilidad de que el cultivo llegara a Alemania, así que se negó. Al saber que Fleming y la National Collection of Type Cultures (NCTC) tendrían cultivos, escribió a Sir Edward Mellanby del Medical Research Council para advertirle, pero Mellanby no se preocupó, pensando que Florey estaba por delante de sus competidores. Fleming respondió que tampoco proporcionaría cultivos que pudieran llegar a Alemania, aunque aclaró que en los últimos diez años había proporcionado muestras del hongo a varias personas, pero ninguna a alemanes (39).

Alemania intentaba desde 1939 obtener publicaciones extranjeras clasificadas. Así, asociados de Alemania en distintos países obtuvieron copias de revistas importantes y las enviaron a este país para reproducirlas y almacenarlas (39). Los artículos del equipo de Oxford y al menos una muestra del hongo de alguna forma llegaron a Alemania. También intentaron aislar especies de *Penicillium* productoras de penicilina, pero

con escaso éxito, pues fracasaron por deficiencias al coordinar la producción, aún más difícil con el avance de la guerra, la emigración y el exilio de científicos (39). Probablemente, no persistieron demasiado, pues la comunidad médica alemana confiaba en las sulfonamidas, un descubrimiento alemán (38). Al parecer, Theodor Morell usó penicilina para tratar las heridas de Hitler tras el atentado perpetrado en su contra durante un intento de golpe de estado el 20 de julio de 1944, las cuales podrían haberse infectado para llevarlo a la sepsis; la procedencia de esta penicilina es incierta (38).

PENICILINA CRUDA

Las primeras sales de penicilina, parcialmente purificadas, no eran fáciles de producir. A principios de la década de 1940 no estaban ampliamente disponibles. Esto motivó a la comunidad científica a producir penicilina cruda (no purificada) para usarla directamente sobre los pacientes, produciéndola en los hospitales o en laboratorios particulares. La llamaron “penicilina casera”, que fue utilizada de forma tópica y parenteral. Varios médicos hawaianos recibieron cultivos de *P. notatum* y fueron adiestrados en su preparación y uso. Posteriormente, surgió preocupación por su impureza, que eventualmente limitó su uso hasta que todas las formas de penicilina quedaron bajo el control de la ley de sustancias terapéuticas de 1944, que regulaba sus estándares de calidad y complicaba su producción comercial. Poco después, se popularizó la penicilina purificada, haciendo obsoleta la penicilina cruda famosa entre 1942-1945 (40).

LA PENICILINA COMO CONSTRUCCIÓN SOCIAL

Entre la opinión pública se construyó “el mito de Fleming” como la creencia de que él fue el único responsable del descubrimiento y desarrollo de la penicilina. Inglaterra, golpeada por la guerra, necesitaba un héroe, y ninguno mejor que el descubridor de la droga milagrosa; resultaba mejor “el callado escocés” que un “rudo colonial” como Florey o un judío inmigrante como Chain. Su nombre se usó como propaganda del Hospital St. Mary y, aunque Fleming no hacía reclamos exagerados sobre su participación (41), tampoco se ocupó de desmentir las exageraciones. Esto, sumado a la antipatía de Florey y su equipo con la prensa, fabricaron un

mito que desconoce la penicilina como un hecho de construcción social (20). Según Fleck, “el conocimiento de una época es demasiado amplio como para residir en una sola persona” (3), se demuestra en este caso, pues Fleming falló en aislar y purificar el principio activo (21). Se necesitó serendipia para que el *Penicillium* contaminara el cultivo de *Staphylococcus* de Fleming y, que este tuviera la sagacidad de interpretar dicho hallazgo (26), además de conocimientos de bacteriología para estudiar el hongo. Tal vez, la penicilina no existiría, o no hubiese aparecido en ese momento, si Fleming no hubiese considerado importante dicho hallazgo, pues, aunque ya era conocido el antagonismo microbiano, él no sabía que los hongos podían destruir bacterias (26). Hizo falta un químico como Chain para aislar el principio activo. Howard Florey se encargó del trabajo con los animales de experimentación que dieron resultados tan alentadores y, como líder, motivó y coordinó al grupo. Gracias a Norman Heatley podían aprovechar el cultivo y reproducirlo. A.N. Richards colaboró para la consecución del apoyo gubernamental y firmas con farmacéuticas para la producción industrial (20). También existieron asistentes de laboratorio, trabajadores de las plantas de producción, pacientes que participaron en los primeros estudios clínicos del equipo de Oxford y otros tantos que quedarán en el anonimato.

Naturalmente, la penicilina no es el único ejemplo de construcción social de un hecho científico. En 1929, en un pequeño hospital provincial cerca de Berlín, Werner Forssmann desarrolló el principio de la técnica del cateterismo cardiaco. Forssmann publicó su experiencia, pero su técnica pionera no recibió aceptación al considerar que el procedimiento era inseguro. Fueron André Cournan y Dickinson Richards quienes dieron fama al cateterismo cardiaco y lo llevaron a la práctica médica común, en gran parte gracias a su reconocida trayectoria como investigadores (42). Claramente, el desarrollo de la técnica recibió numerosos aportes hasta ser lo que conocemos hoy. Otro ejemplo surge del desarrollo de la tomografía computarizada, que le valió el Premio Nobel en 1979 a Allan M. Cormack y Godfrey N. Hounsfield, quienes, junto con el aporte de múltiples investigadores, llevaron las imágenes bidimensionales de la radiografía convencional a imágenes reconstruidas que revolucionaron la radiología (43). Ciertamente, el principal cimiento de su trabajo fue el descubrimiento de los rayos x por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895, proporcionando una herramienta que también permitió el desarrollo del

cateterismo cardíaco, pues sin estos Forssmann no hubiera tenido certeza de que su catéter había llegado a la aurícula derecha (44). Estos ejemplos ilustran, junto con el caso de la penicilina, considerándolos todos como hechos científicos, que siempre hay como precedente el trabajo y las observaciones de otros investigadores. Que, para llegar al hecho científico final, este debe ser depurado y reformado con el aporte de múltiples fuentes y, rara vez, su forma definitiva es la de la observación o invención inicial.

Otro aspecto fundamental es el contexto social de un descubrimiento, como también lo recalca Fleck (3). La penicilina llegó en un momento histórico que favoreció su papel de droga milagrosa, que salvaría a los soldados heridos en guerra, no solo mostrando su eficacia por su propio desempeño, sino también comparada con las sulfonamidas (44).

CONCLUSIONES

La penicilina como hecho científico en la medicina, tradicionalmente ha sido vista como un descubrimiento milagroso y afortunado que llevó a Fleming a la fama. Lo cierto es que esta, como tantos otros descubrimientos, es el producto de un constructo social con raíces en conceptos científicos sólidos, combinados con la serendipia y sagacidad de los individuos. Es el fruto del trabajo de muchos actores descritos en el texto, cada uno con un papel que significó un paso más hacia el resultado final, impulsados por condiciones sociales excepcionales y que requirió de la participación de varios sectores, incluyendo el científico, el industrial, el político y el social, para concretar lo que hoy conocemos como penicilina y lo que esta significa para la humanidad.

AGRADECIMIENTOS

A Sebastián Hernández Botero por apoyar el desarrollo de la idea, a Orlando Mejía Rivera por su orientación y corrección, a María Fernanda Chamorro Arias y Paulina Correa Orozco por su revisión y corrección del trabajo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belloso WH. Historia de los antibióticos. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2009;29(2):102–11.
2. Von Drigalski W. Hombres contra microbios: la victoria de la humanidad sobre las grandes epidemias. 1st ed. Barcelona: Editorial Labor; 1954.
3. Fleck L. La génesis y desarrollo de un hecho científico. 1st ed. Madrid: Alianza Universidad; 1986.
4. Calvo A. Ehrlich y el concepto de “bala mágica”. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(1):90–2.
5. Schwartz RS. Paul Ehrlich's Magic Bullets. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1079–80. DOI 10.1056/NEJMp048021.
6. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev cancer.* 2008;8(june):473–80. DOI 10.1038/nrc2394.
7. Bucci R, Galli P. Public Health History Corner Vincenzo Tiberio: a misunderstood researcher. *Ital J Public Health.* 2011;8(4):404–6. DOI 10.2427/5688.
8. Coppola A, Viggiani E. Selected Items From the History of Pathology. *Am J Pathol.* 1980;101(1):30.
9. Duckett S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. *Lancet.* 1999;354(9195):2068–71. DOI 10.1016/S0140-6736(99)03162-1.
10. Shama G. La Moississure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne. *Endeavour.* 2016;40(3):188–200. DOI 10.1016/j.endeavour.2016.07.005.
11. Duchesne E. Contribution a l'étude de la concurrence vitale chez le microorganismes Antagonisme entre les Moississures et les Microbes. Université de Lyon; 1897.
12. Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycol Soc Am.* 1947;39(5):565-9. DOI 10.2307/3755196.
13. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot (Tokyo).* 2018;71:153-84. DOI 10.1038/ja.2017.62.
14. Mosse JR. Of the use of yeast in the treatment of boils. *Lancet.* 1852;60(1509):113. DOI 10.1016/S0140-6736(02)60644-0.
15. Ledermann W. Antagonismo microbiano en la terapia de las enfermedades infecciosas. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(4):446–50. DOI 10.4067/S0716-10182013000400015.
16. Abraham JJ. Some account of the history of the treatment of syphilis. *Br J Venr Dis.* 1948;24(4):153–60. DOI 10.1136/sti.24.4.153.

17. Williams KJ. The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine - The first magic bullet. *J R Soc Med.* 2009;102(8):343–8. DOI 10.1258/jrsm.2009.09k036.
18. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *J Investig Surg.* 2012;25(2):67–77. DOI 10.3109/08941939.2012.664099.
19. Ligon BL. Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(1):58–64. DOI 10.1053/j.spid.2004.02.002.
20. Sidebottom E. The discovery of penicillin. In: Thompson G, editor. *Nobel prizes that changed medicine.* 1st ed. London: Imperial College Press; 2012. p. 45–68.
21. Ligon BL. Penicillin: Its Discovery and Early Development. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(1):52–7. DOI 10.1053/j.spid.2004.02.001.
22. Fleming A. 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.* 1929;10(3):226-36.
23. Bennett JW, Chung KT. Alexander Fleming and the Discovery of Penicillin. *Adv Appl Microbiol.* 2001;49:163–84. DOI 10.1016/S0065-2164(01)49013-7.
24. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture. Nobelprize. 1945;83-93.
25. RAE [Internet]. España: RAE; 2014. [Cited 2017 Jul 28]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=Xem9fCc>
26. Mejía Rivera O. El desorden de Fleming y otros ensayos patobiográficos. 1st ed. Medellín: Editorial EAFIT; 2019.
27. Wainwright M, Swan HT. C. G. Paine and the Earliest Surviving Clinical Records of Penicillin Therapy. *Med Hist.* 1986;(30):42–56. DOI 10.1017/S0025727300045026.
28. Ligon BL. Sir Howard Walter Florey--the force behind the development of penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(2):109–14. DOI 10.1053/j.spid.2004.04.001.
29. Alharbi SA, Wainwright M, Alahmadi TA, Salleeh H Bin, Faden AA, Chinnathambi A. What if Fleming had not discovered penicillin? *Saudi J Biol Sci.* 2014;21(4):289-93. DOI 10.1016/j.sjbs.2013.12.007.
30. Sevillano D, Ramos C. El nacimiento del mayor invento del siglo XX. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20(3):354-8.
31. Chain E, Florey H, Gardner A, Heatley N, Jennings M, Orr-Ewing J, et al. Penicillin as a Chemotherapeutic Agent. *Lancet.* 1940;236(6104):226–8. DOI 10.1016/S0140-6736(01)08728-1.
32. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD, Heatley, N G, Jennings MA, et al. Further Observations on Penicillin. *Lancet.* 1941;2:177–89. DOI 10.1016/S0140-6736(00)72122-2.
33. Lerner PI. Producing penicillin. *N Engl J Med.* 2004;351(6):524. DOI 10.1056/NEJMp048179.
34. Bentley R. Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2009;36:775–86. DOI 10.1007/s10295-009-0553-8.
35. TIME. [Internet]. EE. UU: TIME; 2014. [Consultado 2020 jul 28]. Disponible en: <https://n9.cl/mm1mw>
36. Shama G. No New Thing under the Sun (?): On Claims to the Discovery of Penicillin prior to 1928. *J Pharm Microbiol.* 2017;3(1:5):1-4.
37. Peters JT. The First Discoverers of Penicillin and of its Application in Therapy. *Acta Med Scand.* 1946;126(1):60–4. DOI 10.1111/j.0954-6820.1946.tb19000.x.
38. Wainwright M. Hitler’s Penicillin. *Perspect Biol Med.* 2004;47(2):189–98. DOI 10.1353/pbm.2004.0037.
39. Shama G. Chapter 5: Zones of inhibition? The transfer of information relating to penicillin in Europe during World War II. *Adv Appl Microbiol.* 2009;69:133-58. DOI 10.1016/S0065-2164(09)69005-5.
40. Wainwright M. The history of the therapeutic use of crude penicillin. *Med Hist.* 1987;31:41–50. DOI 10.1017/S0025727300046305.
41. Fleming A. Penicillin. *BMJ.* 1941;(2):386. DOI 10.1136/bmj.2.4210.386.
42. Seed T. The introduction of cardiac catheterisation. In: Thompson G, editor. *Nobel prizes that changed medicine.* 1st ed. London: Imperial College Press; 2012. p. 69–88
43. Thomas AMK. The development of computed-assisted tomography. In: Thompson G, editor. *Nobel prizes that changed medicine.* 1st ed. London: Imperial College Press; 2012. p. 151–70.
44. Lesch JE. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 2007.

