

**«EL
ONCEAVO MANDAMIENTO:
DESCONFIAR DE SI MISMO
Y DEL PROJIMO»**

CLORITO PICADO Y LA ANTIBIOSIS:
CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DEL
SABIO COSTARRICENSE Y SU AVENTURA
RELACIONADA CON EL DESCUBRIMIENTO
DE LA PENICILINA

Dr. Edgar Cabezas Solera

610.09

C114-o Cabezas Solera, Edgar

El onceavo mandamiento: desconfiar de sí mismo y del prójimo / Edgar Cabezas Solera. — San José, C.R. : EDNASSS-CCSS, 1993.

83 p. : il. ; 21 cm.

ISBN 9977-984-36-0

1. HISTORIA DE LA MEDICINA 2. COSTA RICA 3. PENICILINAS I. Título

Portada: fotografía de la estatua del Dr. Clorito Picado, ubicada en I.N.I.SA.
(En la placa dice: «La verdad es temporal. Lo que hoy parece cierto, puede ser cambiado mañana a la luz de descubrimientos nuevos.»)

Todas las fotografías son del autor

Dirección editorial: Gerardo Campos Gamboa

(c) EDNASSS . 1993

Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS)

Dirección: Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS)

Caja Costarricense de Seguro Social

Apartado 10105-1000

San José, Costa Rica

Derechos reservados

«EDNASSS: imprimiendo salud y bienestar.»

«A las tablas de La Ley les falta el onceavo mandamiento: Desconfiar de sí mismo y del prójimo.

Condición esencial en un trabajo es no creer que la primera cosa que uno encuentra es la verdad. Uno puede estar errado. Hay que desconfiar de la ley. Sentir la obligación de renovar, de investigar en condiciones que no sean de interés o egoísmo. No desconfianza que se convierta en inercia, sino desconfianza que impulse a la búsqueda.

La verdad es temporal. Lo que hoy parece cierto puede ser cambiado mañana a la luz de los descubrimientos nuevos. Pero para eso se necesita paciencia.»

Clorito Picado
1944

“Si el estudio del antagonismo entre bacterias estuviera suficientemente adelantado, un padecimiento causado por una bacteria, probablemente podría ser tratado por otra.

Estudios amplios y completos de una acción recíproca bacteriana podrían implantar nuevas ideas en terapéutica.”

L. Pasteur
1885

INDICE

Agradecimiento	9
A manera de introducción	11
Prólogo.....	15

PRIMERA PARTE

El decreto	25
Antecedentes.....	26
En pos de “El Dorado” de la medicina	28
El hombre de Escocia y su descubrimiento	31
El nombre	33
Una nueva avanzada	34
El gran paso	35
La producción y generalización de la penicilina	36
En busca de nuevos horizontes	37
El reconocimiento	38

SEGUNDA PARTE

La Junta	43
----------------	----

TERCERA PARTE

Don Clorito Picado	53
Un testigo viviente	55
Vacuna curativa no específica	61

CUARTA PARTE

Evocación final	73
Glosario	78
Bibliografía	82

AGRADECIMIENTOS

No puedo dejar de mencionar algo que mi conciencia me impone. Por una de esas buenas casualidades de la profesión, conocí a una persona que se interesó en mi publicación sobre la historia médica de Costa Rica.

Ese interés aumentó cuando, de manera muy espontánea, analizó lo escrito y me hizo observaciones muy importantes sobre lo ya mencionado.

Me intrigó su inquietud mental, su dinamismo, su conocimiento, su cultura general y, sobre todo, su amplia disposición a dar cualquier ayuda para mejorar.

Sin su concurso, sin ese cabalgar gratuito de la universalidad de las ideas, mucho de lo que aquí se expone no tendría la claridad que lleva.

De una manera espontánea al hacer ese trabajo me escribió: «Doctor: siguiendo su estilo, con el gran poeta digo: «Yo acepto un duelo sin más testigos que el cielo y sin más padrino que Dios».

Por eso, doña Zoraida Ugarte, si en pocas pero sentidas líneas se puede expresar mucho, en pocas palabras, es que le digo: ¡Muchas gracias!

No quedaría tranquilo si no menciono la ayuda y voz de aliento que me dio don Vladimir De La Cruz para poder concluir este trabajo.

A MANERA DE INTRODUCCION

Una vez terminado el trabajo de mis dos libros sobre la historia médica de mi país, quedé con un vacío interior indescriptible. Era el punto final de algo que había disfrutado mucho. La desazón condujo a releer, con la distancia del ojo crítico, la obra concluida. Vino el desvelo de revisar la redacción, de confrontar la cita bibliográfica con las fuentes, de enjuiciar la calidad de la fotografía, de ver archivos consultados. Ese afán dio su producto: topé de frente, en la biblioteca de la Dirección del Hospital San Juan de Dios –fuente histórica indiscutible de la medicina nacional–, con libros de inestimable valor documental: Actas del Comité de Farmacia, del Consejo Técnico (de los años cuarenta) y, para mi personal curiosidad, de la Junta de la Penicilina.

Un rico panorama se abría en esos papeles con olor a vejez, pero con la eterna frescura de lo siempre actual. Empecé a revisarlos. Conforme las páginas se sucedían, el gusanillo de la intriga por «el qué pasó» comenzó a revolverse en mí. Fui descubriendo que, al paso de mi niñez, ya había directrices políticas con disposiciones concretas que regían la medicina en esa década; además, se gestaba e iniciaba la reforma social en Costa Rica. Vinieron por asociación otros recuerdos. No solo eso sucedía en este pequeño país. El mundo se convulsionaba por una tremenda guerra que nos sacaba de lo cotidiano: las colas en los comercios para conseguir azúcar, el uso de lo que se denominaba «la mezcla» para los vehículos, gasolina con alcohol y, si mal no recuerdo, el gasohol actual; y las medias de seda convertidas en el sueño irrealizable de las bellas de la época.

Mi revista preferida se llamaba «En Guardia». En ella se mostraba lo que la guerra era, o al menos una parte. Así veía cómo el General Chennault y sus famosos «tigres voladores» campeaban heroicamente en las lides bélicas. Otro héroe salía y competía con mi imaginación en la pantalla del cine: el incomparable Flash Gordon. ¡Qué fácil es divagar cuando el recuerdo sale de manera rápida y cuando se asocia a vivencias muy grabadas!

Como un eco viene a mí la voz eterna de Antonio Machado

**«De toda memoria sólo vale
el don preclaro de evocar los sueños.»**

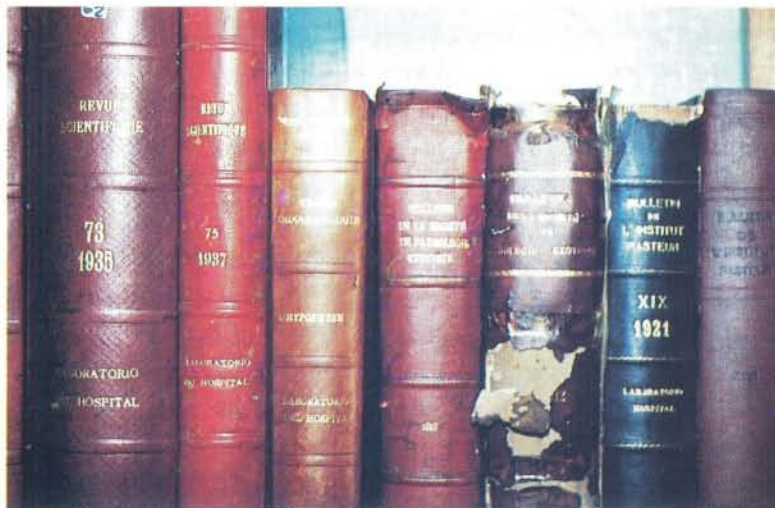
Así es. Una hermosa manera de llenar vacíos para completar el tiempo y mi tiempo.

Ciertamente, terminé de leer los documentos mencionados, pero continuó mi curiosidad de saber más sobre la penicilina. Inquirí en los corredores del Hospital, aunque bien poco agregué a lo que ya conocía. Me abrí camino. Relacioné la droga con su gestor, Fleming. Recopilé la bibliografía pertinente. Surgieron Florey y Chain con todo el empuje de quienes luchaban por tener algo mejor en el mundo de la terapéutica. Método es camino. Este me condujo. Y me pasó lo que me tenía que pasar: llegué a Don Clorito Picado y con él a otra enorme experiencia. Le comenté el caso a José Miguel Esquivel, actual Director del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios y eso fue como prender yesca o alborotar un panal de avispas.

Empezó una nueva búsqueda en el Laboratorio donde, creo, están todos los libros en que nuestro ejemplar sabio estudiaba y las publicaciones de los resultados de su inapreciable labor investigativa; el summum de los conocimientos de una mente privilegiada. Punta de lanza del progreso científico de nuestro país –sin salir del terruño– creaba, inventaba, producía y cambiaba muchas cosas.

He aquí al auténtico revolucionario. Por eso quise abrir un nuevo espacio en la evocación de su memoria y un acercamiento a la revolución que levantó sin armas. Porque seguir sus pasos conduce a la certeza de que mucho tiempo antes que Fleming, con otros nombres, con otros métodos, tuvo en sus manos la penicilina. Don Clorito la descubrió, la investigó, la probó en el laboratorio y en el ser humano.

Estas son las notas que entrego a su juicio. Gracias por su tiempo.



Libros donde estudiaba don Clorito y que recopilan además sus publicaciones.

PROLOGO

EL DR. CLODOMIRO PICADO T. Y LA ANTIBIOSIS

*Dr. José Miguel Esquivel,
Director del Laboratorio Clínico Dr.
Clodomiro Picado T.
Hospital San Juan de Dios*

Las reflexiones aquí reunidas, pretenden ser una contribución al análisis de los trabajos sobre antibiosis del Dr. Clodomiro Picado T., para una profundización de aspectos relacionados con el quehacer científico y su influencia en las generaciones posteriores.

Siempre nos ha preocupado lo que se retiene y lo que se olvida de la obra de los grandes creadores. Estos conceptos son para meditar, pues, en nuestro medio cultural y científico, se tiende a ver –con ingenuidad– en el Dr. Picado y su obra, un modo peculiar de hacer ciencia, atribuyéndole poderes casi mágicos. Además, se opina y se comenta que existe una injusticia histórica, pues la comunidad científica mundial no reconoce la contribución del Dr. Picado en el desarrollo de la antibiosis. Ciertamente, los estudios de este científico costarricense fueron el prelude de uno de los más beneficiosos descubrimientos para la humanidad: el efecto de los antibióticos y especialmente de la penicilina.

Sin temor a ser sancionados, podemos asegurar que sólo la época en que el Dr. Picado realizó sus experimentos y nuestra situación de país pobre y subdesarrollado, fueron los causantes de que él no lograra el laurel que sellaría el debido reconocimiento en este campo.

La historia de los antibióticos se puede dividir en un período que inicia Pasteur, a mediados del siglo XIX, con sus trabajos sobre las fermentaciones, la teoría de los

gérmenes infecciosos y la domesticación de los microbios. El otro período se inicia en 1940, con los aportes de Chain y Florey cuando, basados en el trabajo de Fleming, demostraron el valor clínico de la penicilina¹. Durante estos dos ciclos, se establecen las bases científicas necesarias para una comprensión adecuada de la antibiosis, a través de una de las etapas más tormentosas que registra la historia de las doctrinas microbianas en patología humana. Fueron necesarias muchas horas de paciente experimentación basada en el método científico para llegar, por fin, a la teoría de los gérmenes infecciosos, pasando por la doctrina del contagio y teoría de la infección. Y es precisamente entre estas dos fases, en las que se sitúan las investigaciones de este notable científico costarricense.

De la extensa obra del Dr. Picado hemos seleccionado cuatro trabajos, magníficamente interrelacionados, los cuales, creemos, forman una unidad orgánica que se complementa. El primero, en 1921, **Pasteur y Metchnikoff**², una exquisita pieza literaria a la manera del paralelismo de **Vidas Ilustres**, de Plutarco, nos lo muestra bajo la influencia del pensamiento de ambos científicos.

Es un bosquejo histórico con las teorías e investigaciones que ejercieron gran influencia en el desarrollo de la Bacteriología y la Inmunología a nivel mundial. Constituye, sin duda, una obra maestra de gran belleza, escrita con el propósito de comprender a espíritus tan disímiles, pero necesarios al desarrollo de la ciencia. Sobre todo es un compendio de conocimientos, relacionados fundamentalmente con el principal objetivo de sus trabajos: el dominio y la erradicación de las enfermedades infecciosas. Esta obra explica las otras cuatro.

En 1923, el Dr. Picado presenta en Estrasburgo, Francia, una comunicación titulada **Sobre la acción a distancia de los hongos fitopatógenos**³, punto de par-

tida para comprender su contribución a la antibiosis. Es claro el dominio absoluto de la antibiosis entendida como la relación interespecífica existente entre el hongo y la bacteria. El objetivo es «estudiar comparativamente la acción de sustancias elaboradas por algunas especies de hongos parásitos...». Le interesa demostrar la naturaleza o composición físico-química de la sustancia, de la cual no se puede obtener inmunización experimental. Con un ingenioso método de trabajo por exclusión, demuestra que las sustancias secretadas por el hongo no son diastasas (proteínas), no son exotoxinas, no son endotoxinas, son termoestables, higroscópicas, un residuo ceroso de tono café, no proveniente del medio de cultivo, y que: «...en general es en el micelio donde se encuentran las sustancias nocivas y que estas sólo pasan al medio de cultivo en los cultivos viejos, donde gran parte del micelio se ha autolizado...». Y por lo tanto las investigaciones no se pueden dirigir por la inmunización; «...esta vía conducirá al fracaso...».

Ubicándonos en la época 1920-1930, cuando ni por asomo se imaginaba la existencia de una sustancia llamada penicilina, tal y como hoy la conocemos, comprendemos entonces las palabras utilizadas y el significado de conceptos como toxina, intoxicación, veneno, envenenamiento, irritación, plasmolisis, etc., usadas por el Dr. Picado. A estas alturas del pensamiento, él se muestra como un consumado inmunólogo, condición que posteriormente demostró con creces por medio de toda su obra científica. Por lo tanto, lo importante para el Dr. Picado, de acuerdo con las doctrinas científicas imperantes, era producir inmunidad y establecer las relaciones para una comprensión adecuada de la infección. Pero en el desarrollo de sus experimentos se le plantea una disyuntiva: las sustancias que secretan los hongos ¿producen envenenamiento o intoxicación? y ¿producen inmunidad o no? Como no se obtuvo inmunización,

entonces concluye que es un veneno. Estaba al borde del descubrimiento del antibiótico.

El Dr. Picado, hombre inteligente, de gran pericia experimental, de discernimiento agudo y método riguroso, atacó el problema desde dos puntos de vista: demostración de la naturaleza físico química de «...los venenos termoestables elaborados por el mismo hongo y no provenientes del medio de cultivo...» y la producción de inmunidad. Ambos aspectos fueron demostrados fehacientemente.

Los modelos utilizados por el Dr. Picado, presentes en la naturaleza, mostraban aspectos visibles muy aparentes e interesantes, tanto para los antiguos observadores como para los biólogos modernos: los problemas del origen de la vida, las fermentaciones y la causa de las enfermedades transmisibles, en el hombre y los animales, se han resuelto usando modelos presentes en la naturaleza.

En 1927, el Dr. Picado publica una comunicación en Francia, titulada: **Vacuna curativa no específica**³. El mismo nos explica el significado de vacuna, necesario para comprender el trabajo: «Por extensión se usa la palabra vacuna para los productos microbianos que se emplean para inyectar al hombre y a los animales con el objeto de preservarlos de una infección patógena»². La expresión «no específica» se refiere a la imposibilidad de producir inmunidad. Este trabajo representa un salto científico y tecnológico no fácilmente explicable, pues «la vacuna», debidamente preparada de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Pasteur, se empieza a usar en humanos, aparentemente sin pasar por otras fases experimentales.

Sin embargo, hay que destacar el hecho de que esta comunicación está apadrinada por M. Weinberg, su antiguo profesor y una autoridad científica en Francia, y además, contó con la autorización de uno de los médicos

de formación científica más sólida en nuestro país, el Dr. Solón Núñez. Lo simple del escrito da por descontado una serie de aspectos experimentales y más bien enfatiza los logros obtenidos. Utiliza una «vacuna» en pacientes con bacilos y cocos (forunculosis, dermatitis, chancro blando, laringitis, tifoidea, etc.) y logra curarlos de su infección. Los magníficos resultados obtenidos, creemos nosotros, se explican por la ausencia de resistencia de las bacterias, por razones obvias. Años más tarde publicó una obra llamada **Inmunoterapia no específica**³, donde completa los hallazgos técnicos del trabajo **Vacuna curativa no específica**.

Sin duda, el Dr. Picado logró encontrar una explicación racional y coherente de los fenómenos naturales mediante el pensamiento y la investigación ante un hecho natural. Esta extraordinaria circunstancia convirtió al Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios en un aula de ciencia. Fue una oportunidad única de educar y clarificar las nociones de teoría y experiencia empírica, con el método de investigación, como por ejemplo, la observación de fenómenos con efectos visibles de un mundo invisible: la secreción de sustancias antibacterianas en los hongos. En un laboratorio abierto a todos, mediante sus publicaciones, tenemos la experiencia para explicar a los maravillados lectores, cuáles son los recursos racionales con que la ciencia sugiere posibles explicaciones de fenómenos hoy considerados obvios. No cabe, entonces, plantearse la posibilidad de ser una explicación de observaciones producto del sentido común, peligroso escollo en el que se podría naufragar, sino que la ciencia y el método científico son la forma en que la humanidad ha intentado evadir y superar los obstáculos del sentido común.

La simple postulación de microbios productores de sustancias, que luego se conocieron como antibióticos naturales, no se puede explicar por una observación de

sentido común. El Dr. Picado, utilizando la filosofía experimental, hizo proposiciones que se infieren de los fenómenos naturales, que luego se generalizaron mediante el análisis o método de inducción.

Queda perfectamente claro que los cinco trabajos relacionados con la antibiosis, todos escritos en el término de una década, nos muestran al Dr. Picado con un dominio absoluto de la ciencia, en cuanto actividad creadora de conocimientos y una concepción de la investigación científica, cuyo objetivo es el aumento y la profundización del conocimiento, como un proceso de descubrimiento de nuevos niveles de explicación de la naturaleza, a partir del cual se inician etapas de investigación.

El Dr. Picado, cuyos logros en la investigación científica perduran todavía, creó un total de conocimientos, obtenidos con una tecnología relativamente sencilla y grandiosa simplicidad, y de esta manera nos legó las formas conceptuales para la elaboración intelectual de ellos. Con la osadía de su reflexión, desarrolló, a la vez, los puntos de partida para establecer los medios necesarios para la comprensión de la naturaleza de la antibiosis.

En nuestro concepto, en esto radica el carácter de su pensamiento y la alta significación didáctica de su obra. Mucho del lenguaje y la concepción de la ciencia de nuestros actuales científicos, están impregnados de las experiencias escritas y sus resultados, fundamentalmente la importancia del método y la técnica.

Posteriormente a estos hechos, en 1929, aparecen los escritos de Fleming. En 1935 la publicación de Domagk acerca del espectacular efecto del Prontosil sobre las infecciones estreptocócicas, había catalizado el interés por los agentes quimioterapéuticos y su producción industrial. En 1940, Chain y Florey revisan los trabajos de Fleming y demuestran el valor clínico de la penicilina.

Después de revisar los trabajos del Dr. Picado, entendemos la magnitud de su aporte a la antibiosis y son sus propias palabras, manifestadas a la gran educadora Emma Gamboa, publicadas en el Diario de Costa Rica, el 20 de mayo de 1944, cuatro días después de su muerte, las que aclaran nuestra duda.

«No hace falta hacer referencia especial a esas investigaciones, nos contestó con una sonrisa que iluminó su rostro con la chispa de una inteligencia sutil y al mismo tiempo con resplandor de clara pureza. En realidad, ellas son solamente una pequeña parte de un programa largo de trabajo en el que he tratado de enfocar problemas de los tantos que aquí tenemos. Los he abordado solamente con el propósito de obtener los resultados, los descubrimientos. La extensión e implicación social de esos descubrimientos no es mi incumbencia. Dejé las levaduras en cuanto hice el estudio de ellas; para mí lo esencial era: si un microorganismo puede dar o no sustancias susceptibles de descomponer otros organismos patógenos, y luego acercarme a saber hasta donde pudiera de qué clase de sustancias se trataba.»

En 1945, los ganadores del Premio Nobel de Medicina, fueron Alexander Fleming, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey.

Bibliografía

- 1- Zinsser: Microbiología, UTEHA. México, 1971.
- 2- C. Picado T.: Obras Completas, Volumen 1, Editorial Tecnológica, Cartago, Costa Rica, 1988.
- 3- C. Picado T.: Obras Completas, Volumen 5, Editorial Tecnológica, Cartago, Costa Rica, 1988.

PRIMERA PARTE

EL DECRETO

La Junta de la Penicilina

Un antecedente importante:

El día 13 de julio de mil novecientos cuarenta y cuatro, el Presidente de la República, don Teodoro Picado y el Secretario de Estado, en el despacho de Salubridad Pública y Protección Social, emiten el siguiente decreto:

«PODER EJECUTIVO N° 2:

Por cuanto el gobierno de los Estados Unidos de América ha tenido la gentileza de asignarle a nuestro país una pequeña cuota de penicilina y

CONSIDERANDO

Que es un deber racionar el empleo de esa droga y destinarla exclusivamente al tratamiento de aquellas dolencias que, a juicio de los médicos, la requieran con mayor urgencia y necesidad.

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA: DECRETA

Artículo No.1. Créase una Junta responsable de la distribución de la cuota de penicilina asignada a la República, la cual está integrada por el Secretario de Salubridad Pública, por el Presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos y por el Director del Hospital San Juan de Dios, los cuales servirán el cargo ad-honoren.

Artículo No.2. Ningún establecimiento farmacéutico podrá expender al público la penicilina sin la presentación de una receta médica, previamente aprobada por uno de los miembros de la Junta.

Dado en la Casa Presidencial, San José, a los 13 días del mes de julio de mil novecientos cuarenta y cuatro.»¹

Eso nos puso en el nuevo mundo de la terapéutica contra la infección. Era lo más actual y eficiente de la medicina de los años cuarenta y, también, el momento en que la Segunda Guerra Mundial llegaba a su fin.

ANTECEDENTES

Relata don Luciano Sánchez de la Vega² que, a fines del siglo XV, Paracelso dijo que el reinado de la química se iniciaba, y que, con este gran salto de la ciencia, se abría plenamente el futuro de la medicina.

Refiere, así mismo, que la quimioterapia se inició en 1863 con el Atoxyl (nombre comercial del arsenilato sódico) que se usaba para curar la espiroquetosis del pollo. Pero no fue sino hasta que Erlich, después de afanosos ensayos por lograr lo que denominó Salvarsán (arsénico que salva), cuando la quimioterapia hizo su carta de presentación.

Esto sucedió entre 1909 y 1910, momento en que este gran investigador lo aplica a la clínica y, sobre todo, empieza a tratar específicamente otro de los grandes flagelos que mundialmente afectaron y afectan al ser humano: la sífilis.

Entre 1908 y 1909 se conoció el ácido sulfamílico, uno de los componentes utilizados en las tintorerías como fijador de color. Dos décadas después, en 1935, se desarrollan las sulfamidas que ponen un hito en la lucha contra la infección bacteriana.

La primera sulfamida, se refiere¹¹, fue siguiendo los postulados de Erlich. La búsqueda se dirigía hacia un elemento que tuviese un núcleo tóxico y que la bacteria fuese afín a esto. Domagk²⁻¹¹, lo investigó experimentalmente en animales y luego lo aplicó a la clínica. El nombre de la preparación fue Prontosil.

A este producto, como lo demostraron Trefoüel y colaboradores, el organismo lo transformaba en sulfanilamida, compuesto químico del que se obtuvieron múltiples preparados sulfamídicos. En 1940¹¹, se determinó que «Las sulfamidas no eran lanzas envenenadas con especificidad para las bacterias, sino tan solo productos que actuaban compitiendo con el metabolito esencial para el crecimiento y multiplicación bacteriana. Es decir, eran efectivos porque se parecían mucho en estructura a un producto utilizado por las bacterias en las reacciones de su metabolismo y al ocupar su lugar, las bloqueaban»¹¹. De ahí en adelante hubo una evolución importante. Ya la concepción antimicrobiana de Erlich no era la misma y empezó el desarrollo de nuevas alternativas para diferentes afecciones.

En el campo de la quimioterapia antimicrobiana, apareció, en 1946, el ácido paraaminosalicílico, que luego en 1952 iría a dar la isoniacida para el tratamiento de la tuberculosis¹¹.

Después, en 1951, surge la pirimetamina como antipalúdico y luego, en 1962, otro medicamento con la misma acción anotada y además antibacteriana, el trimetoprim. En poco tiempo fueron ensayadas más de 6000 sulfamidas, aunque sólo quedaron unas pocas utilizables en el arsenal terapéutico. De la misma manera se fueron encontrando otros efectos o reacciones orgánicas, algunas de las cuales definidas como indeseables. Se encontró que la sulfamilamida producía acidosis metabólica, por inhibición de la anhidrasa carbónica, la cual

es importante en el metabolismo renal. Así, se llegó a determinar en 1951 la acetazolamida como diurético; luego otros, como las benzotiazidas, con un efecto como el anotado anteriormente y además antihipertensivas¹¹.

Las sulfamidas también dieron origen a otros derivados con funciones muy diferentes a las que se les dio originalmente, como ya lo vimos y otros como antiepilépticos e hipoglicemiantes orales.

El mundo está en permanente cambio, pero más cierto y aleccionador es subrayar el papel protagónico de algunos hombres que, con su tenacidad e ingenio, no sólo lo cambian sino que elevan la calidad de la vida.

Las sulfas, como se les conoce genéricamente, tuvieron un corto reinado en su lucha contra la infección, ya que fueron desplazadas por los antibióticos, tema del presente trabajo.

Domagk² relata otros antecedentes importantes sobre estos recursos terapéuticos que, con sus diferentes formas, son algunas de las armas más utilizadas por el médico ante uno de los flagelos más agobiantes en nuestra patología: la infección.

EN POS DE «EL DORADO» DE LA MEDICINA

El antibiótico

Retroceder en el tiempo, ubicarse en otras épocas, vislumbrar otras circunstancias, para quienes hemos tenido la suerte de vivir la magnificencia absoluta del siglo XX en todas las áreas del desarrollo humano, ha de ser un acto de admiración, respeto y agradecimiento. Hoy, cuando es muy poco lo que nos sorprende porque las invenciones y los descubrimientos se suceden en términos de segundos; hoy, cuando el mundo se ha reducido y alcanza en una pequeña pantalla de televisión,

quedan muy claras la soledad, el aislamiento y la hercúlea grandeza de quienes fueron la cresta de la ola sobre la cual se yerguen todos los logros del presente.

El Dr. Sánchez de la Vega cita que Wapnir relata que los mayas utilizaban un hongo llamado «coxum» para tratar úlceras e infecciones intestinales. Asimismo refiere que los celtas, en otro lado del mundo, enmohecían los quesos para corregir trastornos digestivos frecuentes en el verano. Y más atrás, en el papiro de Ebers, se constatan las más antiguas observaciones tocantes a la lucha del hombre contra los amenazantes espíritus de la enfermedad infecciosa: se recomendaba el empleo de la película producida por la humedad en la madera de los barcos (hongos) para mezclarla con la levadura de cerveza fermentada (1.500 años A. de J.C.)².

En 1546, Fracastoro enunció con claridad la teoría de que los gérmenes son los causantes de enfermedades, y explicó modos de transmisión y desarrollo de inmunidad específica adquirida¹³.

Dos nombres marcan, en una cadena de fuertes eslabones que va desde las nieblas de la prehistoria hasta el siglo XIX, el hito con que se inicia la base de la antibiosis: **Pasteur y Jaubert.**

Luis Pasteur estableció los fundamentos para comprender la etiología de las enfermedades infecciosas. Sólo después de esto fue posible dar un enfoque científico y racional a la quimioterapia.

En 1887 demostró que las bacterias del carbunco perecen con rapidez en los cultivos mixtos con los microorganismos de la putrefacción, y caracterizó este fenómeno como lucha por la existencia, lo cual tenía su compatibilidad con los postulados de Darwin.

Ellos, por un lado, descubrieron que el **Bacillus anthracis** se inhibe al contaminarse en bacterias del aire; Metchnikoff, por otro, en su época de Director del Instituto Pasteur, empezó a establecer una terapia intestinal

llamada de reemplazo, que consistió en introducir en el organismo un germen no patógeno para reemplazar al nocivo.

De esa forma se describió cómo la bacteria **Pseudomonas sp** impedía el desarrollo del vibrión colérico.

El mismo autor dejó escrito lo siguiente, que resulta en extremo interesante²:

«La construcción del edificio científico no puede atribuirse al que se haya colocado el último bloque, sino a la colaboración de todos los que la hayan precedido cada uno con un poco de su trabajo y de su ingenio. Tampoco el descubrimiento de los antibióticos puede atribuirse a uno solo. Los nombres de Lowe, Zukerman, Emmerich y Braum se pueden considerar como precursores.»

Gesio marca el límite preciso en el camino fronterizo por donde, con denotado esfuerzo, habían transitado sus antecesores cuando, en 1896, obtiene el primer antibiótico en forma cristalina al que denomina «Acido micofenólico».

Transcurren veintinueve años de aquí al suceso que representa «El Dorado» de la medicina y uno de los hechos más extraordinarios en la historia del bienestar de todos y cada uno de los hombres. Fue el año 1928. Un científico, Alexander Fleming, sus colaboradores y un laboratorio tuvieron la gran sorpresa de constatar que una placa de agar sangre, sembrada con estafilococos, sufría una casual contaminación de un hongo al que luego se identificó como **Penicillium notatum**. La colonia de estafilococos mostraba, sin lugar a dudas, un fenómeno inhibitorio. El límite preciso marcado por Gesio se transformó en un amplio sendero: pauta imponderable para el desarrollo de ulteriores descubrimientos.

EL HOMBRE DE ESCOCIA Y SU DESCUBRIMIENTO

Alexander Fleming

Originario de finqueros, nació el 6 de agosto de 1881, en una hacienda llamada Lochfield, en las montañas de Ayshires, en el sureste de Escocia⁵. Su padre perdió la primera esposa por la tuberculosis. Casó por segunda vez, matrimonio del cual fue vástago el futuro médico. Inicia sus estudios en Darel y a la edad de 13 años fue mandado a Londres. Participó en la guerra de Boers como miembro de los Rifleros Voluntarios de Escocia en Londres.

En el transcurso de su carrera de medicina, ganó múltiples becas y premios que le permitieron vivir con decoro. Se educó en los salones del Hospital de Santa María (St. Mary's). Puede decirse que hacía de todo en todos los sitios de ese centro. De esa manera estudió y trabajó hasta que se incorporó al Real Colegio de Cirujanos.

Fue distinguiéndose de manera que, cuando Paul Erlich desarrolló el 606, base de arsénico –el salvarsan–, Fleming fue escogido para desarrollar investigaciones clínicas referentes a ese producto. Se hablaba ya sobre la suplencia de las «balas mágicas», única esperanza de curación para los sospechosos de sífilis. Fleming estaba con más entusiasmo que Erlich y su maestro Wright.

Con ellos concluyó que este medicamento era para efectuar tratamiento quimioterápico y no una vacuna. Siguió trabajando y estudiando con el fin de llegar a ser cirujano, pero no desarrolló experiencia en esa disciplina hasta que se decidió, junto con su maestro Wright, a estudiar la vida de las mortíferas bacterias. Después, en el armisticio de esa guerra, estuvo buscando el «bacilo» que, en la epidemia de la influenza, produjo veinte mi-

llones de muertes en Europa, continente de por sí diezmado por la convulsión bélica.

El relato de los hechos llega de primera mano por obra del bacteriólogo V.D. Allinson, asistente de Fleming. Permite seguir, como si fuese una tarea rutinaria, lo que fue un descubrimiento genial. Era el momento en que se controlaban las cajas de Petri para los cultivos bacteriológicos antes de proceder a desecharlas. La atención de Fleming estaba concentrada en la muestra de estudio de una persona afectada de gripe. Había unas bacterias de color dorado, usuales en el aire ambiente del laboratorio. Lo que a Fleming le interesó fue el halo con ausencia de bacterias que rodeaba el mucus cultivado. Según la interpretación de Allinson, algo se había difundido para que los gérmenes no crecieran cerca, y más allá de esa zona; ese algo mataba y disolvía las bacterias que habían crecido.

Fleming concluyó que la sustancia probablemente era un fermento que luego se denominaría «enzima». Este descubrimiento lo presentó en 1921 en una reunión del Club de Investigación Médica, establecido por Alwreth Wright para discutir nuevas ideas. Se refiere⁵ que Fleming era muy mal orador, adormecía a la concurrencia y que su informe lo presentó como si estuviese leyendo un catálogo. El trabajo fue poco comentado y Alexander volvió a su laboratorio.

Un nuevo aporte

La lisozima fue anunciada en un trabajo que presentó en 1922, en la publicación denominada Procedimientos de la Real Sociedad (Proceedings of the Royal Society) y después en la Revista Británica de Patología Experimental (The British Journal of Experimental Pathology). En tal escrito, tanto Fleming como Allison

refinaron sus observaciones y anunciaron que habían encontrado formas de cultivar bacterias por selección natural y que las mismas adquirirían poder para resistir a la lisozima.

Tiempo después, en setiembre de 1928, al terminar unas vacaciones, regresó a su laboratorio. Aun cuando no era muy meticuroso, se quejaba de que su asistente dejaba muchas cajas de Petri sobre el recipiente de lisol para limpiarlas. En una ocasión, levantó una que no había sido tocada por el lisol. Refiere Bendiner⁵ que Fleming mencionó unas palabras que su asistente no olvidó: «eso es curioso» («that's funny»). La caja de Petri, donde se habían separado colonias de estafilococos y cerca de éstas, alrededor, había un halo, según su asistente, de unos 20 mm de diámetro, en donde no había estafilococos, sino unos pocos grupos semitransparentes que el ayudante describió como fantasmas. Cuando Fleming describió su reporte, no dijo cuánto tiempo había estado el plato expuesto, qué medio era o qué especie de estafilococo cultivaba.

EL NOMBRE

Fleming sentía que eso tenía algún significado. Insistió y volvió a cultivar. Fotografizó el hongo y le dejó con vapor de formalina. Trató, infructuosamente, de destruir las colonias del estafilococo, aunque sí tuvo éxito al extraer del cultivo un ingrediente efectivo: un líquido amarillo brillante que denominó «líquido de hongo» (mold juice). Luego, un micólogo identificó el hongo como **penicillium rubrum**. Wright lo llamó «filtrado de caldo de **penicillium rubrum**». Fleming, después de hervirlo, lo denominó desde entonces: PENICILINA.

La investigación seguía. Puso a otros científicos a trabajar en su penicilina. Encontraron que era soluble en

alcohol. De lo anterior dedujeron que no era una proteína y probablemente tampoco una enzima.

Fleming encontró que, por lo menos *in vitro*, la penicilina era efectiva contra el gonococo, **Streptococcus pneumoniae**, **Corynebacterium diphtheriae**, pero no contra los organismos responsables de la influenza, la tifoidea, la paratifoidea y el ántrax.

Lo que descorazonó a Fleming fue comprobar que su penicilina tardaba cuatro horas en efectuar su acción devastadora sobre las bacterias y que, en cambio, se eliminaba de la sangre en la mitad del tiempo. Eso le hizo presumir que la penicilina no era la bala mágica que salvaría la humanidad de la infección bacteriana, por lo que pensó que había que usarla tópicamente.

En una charla del Club de Investigación, en febrero de 1929, Fleming resumió sus éxitos y fracasos con el título de «Un medio de aislar el bacilo de Pfeiffer», bacilo que se creía era el agente productor de la influenza. Al parecer, el descubrimiento quedó latente en el ambiente científico. Se pensó que Fleming creía que era un antiséptico más; además, el descubrimiento del prontosil como antiestreptocócico hizo olvidar un poco la penicilina. Así, durante doce años, no se avanzó más sobre ese descubrimiento.

UNA NUEVA AVANZADA

Florey y Chain

En el año de 1935, en Oxford, dirigía la patología el Dr. Walter Florey, editor de la publicación *Patología Experimental Británica*, en la cual Alexander había hecho sus publicaciones sobre la penicilina.

Florey trajo a colaborar a un joven bioquímico, Ernst Boris Chain, quien había dejado Alemania en 1933.

Por la insuficiencia de fondos, la investigación era lenta, pero aun así esos dos médicos se mostraron muy entusiastas sobre la potencialidad de la penicilina. Demostraron su seguridad, como Fleming lo había hecho, y se propusieron probar su efectividad contra un conocido asesino. Así mismo, sabían los defectos que habían descorazonado a Fleming.

EL GRAN PASO

Así, en mayo de 1940, inyectaron ocho ratones. A cada uno se le aplicaron cien millones de estreptococos. Una hora después dos ratones fueron inyectados con diez miligramos de penicilina. A otros dos se les dieron cinco miligramos de una vez y cuatro dosis similares durante las diez horas siguientes.

Alrededor de las cuatro de la mañana, los cuatro controles habían fallecido y los otros cuatro tratados con la penicilina estaban bien.

El experimento, variando dosis y tiempo, fue repetido con iguales resultados. Por la época en que eso pasaba, Inglaterra se preparaba para una invasión desde Alemania. Florey, Chain y dos de sus asistentes, igualmente se prepararon para ello. Guardaron en las bolsas de sus abrigo esporas del **Penicillium notatum**, por si algo pasaba. Alguno de ellos debería escapar del país para seguir con los trabajos.

En agosto de 1940, el equipo publicó sus resultados en *Lancet*, con el título de «La Penicilina» como agente quimioterápico». Fleming se resistía a empacar su laboratorio y a salir de su país.

Su hogar, en Chelsea, fue blanco de bombas en 1941.

Después de la publicación en la revista *Lancet*, Fleming se apersonó en el laboratorio de Oxford y dijo a

los investigadores: « Vengo a ver qué han hecho ustedes con mi vieja penicilina».

Chain se sorprendió, pues creía que Fleming había muerto. Le dio la impresión, dice, de estar con alguien de un cálido corazón, pero que parecía frío a la distancia⁵.

Luego, dos años después, vino la batalla de la prensa. El Times proclamaba a Fleming como el descubridor, por lo que fue entrevistado. Apareció la nota sobre la contribución de Oxford. Florey no quería nada con la prensa. En 1944, Fleming fue candidato para el Premio Nobel, pero tuvo que esperar un año más para compartirlo con Florey y Chain. Hubo homenajes y festejos en muchos países. No obstante ello, Fleming regresó a su hogar y en 1949 su primera esposa falleció. Volvió a casarse cuatro años después.

En marzo de 1955 Fleming fallece por trombosis coronaria.

LA PRODUCCION Y GENERALIZACION DE LA PENICILINA

Después de la experiencia en laboratorio, Florey y Chain se convencieron de la efectividad de la penicilina y realizaron las primeras pruebas en humanos. Las hicieron en diez personas⁶, de las cuales cinco tenían infección muy severa por organismos piógenos que resistían los otros medios terapéuticos. Tres se curaron, dos murieron por falta de suministro de penicilina. Los otros, después de detenerse la infección, fallecieron de daños que tenían antes de iniciar la penicilina. Cuatro de los infectados tenían lesiones superficiales que, tratadas localmente, curaron. Uno, un niño con una infección en la vejiga, fue tratado con éxito por vía oral.

Florey y sus colegas tenían la certeza de que, si la penicilina estaba disponible, sería de gran utilidad para

las heridas de guerra. Todo lo anterior fue lo que se publicó en la conclusión que Florey y su grupo comunicaron en la revista Lancet, en el número correspondiente al 24 de agosto de 1940.

La carrera por la producción en masa se convirtió en el principal obstáculo pues, de una cantidad de «caldo» de 500 litros semanales, se extraían de 100 mil a 200 mil unidades Oxford.

EN BUSCA DE NUEVOS HORIZONTES

Pensando que la industria norteamericana podría ayudarles, Florey y Chain llegaron en 1941 a los Estados Unidos con un poco del polvo activo y las publicaciones que habían efectuado en Lancet. La ayuda inicial fue de la Fundación Rockefeller. Visitaron al Dr. Charles Thon, Director del «National Research Council», quien los llevó a Peoria, al Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Ahí, en Illinois, trabajaba un grupo de investigadores con gran experiencia en elaborar productos químicos que extraían de organismos en fermentación⁶. Encontraron que el licor de maíz, una mezcla viscosa, producía un poco más de penicilina que los cultivos anteriores.

En 1942, Merck y Compañía, lo mismo que E.R. Squibb e Hijos, aceptaron desarrollar un programa en colaboración para investigación y desarrollo de la penicilina. En noviembre de 1942, 1.820 gramos de penicilina costaron U.S.\$86.000. En febrero de 1943, se pagaron \$200 (US) por 200 gramos. Prácticamente la penicilina que se producía era para tratar solamente a una persona y en 1945 valía 6 dólares el millón de unidades⁶. Todo el medicamento producido se llegó a emplear solamente en los heridos de guerra. Aun así, se insistía en interesar a muchos laboratorios para aumentar su producción.

En 1944 (año del decreto que instituyó la Junta de la Penicilina en Costa Rica) se escogieron mil hospitales, por razones de localización y competencia profesional, como centros de depósito, y se les dio la tarea de proveer el medicamento de manera equitativa. En enero de 1945, el número de hospitales era de 2700 y la cantidad de penicilina distribuida, en marzo de ese año, fue de 35 billones de unidades.

Así fue como la producción en los Estados Unidos, de cero, en la primera visita de Florey, pasó a 650 billones de unidades, cuando el Japón se rindió en agosto de 1945⁶.

EL RECONOCIMIENTO

El 11 de diciembre de 1945, tres hombres compartieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina: Alexander Fleming, Ernst Chain y Howard Florey.

Al aceptar esa gran distinción, Fleming recordó que descubrió el moho productor de penicilina con una observación casual, pero que al intentar extraer un concentrado, no pudo avanzar. Florey habló sobre las posibilidades futuras, lo que permitía vislumbrar la revolución que los antibióticos ejercerían en el campo de la medicina.

Llena de orgullo mencionar que ese año una mujer latinoamericana, la extraordinaria Gabriela Mistral, en la rama de letras, con estos científicos compartía los honores del Premio Nobel.

Tanto Florey como Fleming, fumadores, fallecieron debido a enfermedad cardiovascular. Estos científicos abrieron grandes horizontes para la medicina. Dieron la posibilidad de combatir la infección que era, si no la mayor, una de las enfermedades más letales que hasta entonces sufría el ser humano.

Cabe aquí recordar al gran médico húngaro-alemán, Semmelweis quien fue el primero en plantear el problema de la infección por contacto, cuando se enfrentaba a la fiebre puerperal, consecuencia nefasta y no siempre evitable en el parto. Este médico, en 1847, ordenó lo siguiente a todo colega o estudiante que hubiera estado en la sala de autopsias y luego pasara a la de alumbramientos: «Viene obligado antes de entrar en ésta a lavarse cuidadosamente las manos en una palangana con agua clorada dispuesta en la puerta de entrada. Esta disposición rige para todos, sin excepción». Ignaz Phillip Semmelweis⁷.

SEGUNDA PARTE

LA JUNTA

En 1944, el Hospital San Juan de Dios fue uno a los que, en el mundo, se les confió la utilización de la penicilina. El Decreto fue emitido el 13 de julio y el 25 del mismo mes se efectuó la sesión inaugural de la Junta, a las siete y treinta de la mañana.

De acuerdo con lo ordenado, se presentaron el Dr. Solón Núñez Frutos, Secretario de Salubridad Pública, el Dr. Carlos Sáenz Herrera, Presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos, y el Dr. Antonio Peña Chavarría, Director del Hospital San Juan de Dios. Lo acordado en esa primera sesión fue que el Dr. Núñez presidiera y que el Dr. Peña Chavarría actuara como Secretario de las reuniones, que se efectuarían los martes a la hora anotada anteriormente.

Las autorizaciones de venta del 20 al 25 de julio, fueron tramitadas. La cantidad: 2.700.000 unidades. Quienes se encargarían de esas ventas serían la señorita Elena Quesada y el Dr. José María Barrionuevo Montealegre. Se les pagaría la suma de cincuenta y cien colones por mes, respectivamente, por atender las actividades de la Junta⁸.

Se dispuso la siguiente reglamentación para autorizar las prescripciones de penicilina:

- a) Constancia de que la enfermedad ha sido resistente al tratamiento de sulfas.
- b) Una historia resumida del proceso patológico y tratamientos ensayados.
- c) Originales de los exámenes respectivos de laboratorio.
- d) Receta por el número de unidades solicitado.

- e) Un reporte ulterior de los resultados obtenidos con el uso de la penicilina.

Además, el médico tendría la obligación de reportar los resultados obtenidos para poder darle curso en el mes siguiente a las nuevas solicitudes⁸.

En esa misma sesión hubo acuerdo para que la «Junta de Abastos» le fijara precio al medicamento, así como para que el desalmacenaje se hiciera con previo permiso de la Junta. Las Juntas de Abastos se crearon por ley N^o 37, del 13 de julio de 1943, reformada por ley N^o 72, del 5 de agosto de ese mismo año. Esta funcionaría en San José y habría Juntas Auxiliares en las cabeceras de provincia. Su objetivo era luchar contra la especulación, para lo cual periódicamente fijaría los precios de las mercancías, enteraría al público de los precios, investigaría las formas de especulación que se denunciaran, fiscalizaría las importaciones y exportaciones de toda clase de mercaderías, y podría imponer cuotas de venta para evitar monopolización de artículos en perjuicio del público. Antes de estas leyes, las Juntas de Abastos se regían por la Ley de Control de Precios de los artículos de consumo popular, Ley N^o 51, del 16 de julio de 1942.

A la vez se ordenó a la Junta de Protección Social de San José(*) la compra de una nevera para uso exclusivo, ya que la penicilina necesitaba una temperatura constante de 10°C.

(*) Por ley del 11 de noviembre de 1936 se estableció el cambio de nombre de las entonces llamadas Juntas de Caridad por Juntas de Protección Social de San José. Con el anterior nombre venía funcionando desde 1845. El cambio de nombre fue a iniciativa del Dr. Antonio Peña Chavarría. Importante es destacar que la Junta y la Hermandad de Caridad se instituyó dentro del estatuto del Hospital y del Lazareto, el 20 de junio de 1883. Se dispuso que la Junta tendría la administración de las rentas, la dirección y el gobierno del Hospital y Lazareto como parte de sus atribuciones.

Debido a la concesión del gobierno de los Estados Unidos, se enviaría una copia de las actas de esas sesiones a la Embajada de ese país. La vida de la Junta fue de nueve meses. En abril de 1945, se celebró la sesión de clausura.

Pero el proceso no acaba tan simplemente. El curso de su trabajo marcó toda una época, en nuestra medicina, de hechos muy relevantes ocurridos en ese lapso.

En la segunda reunión, el 1 de agosto de 1940, se conoció que la Junta de Abastos había fijado el precio en treinta colones las 100.000 unidades. Su costo entre 1941 y 1942, fue de U.S.\$47,25 el gramo y, en 1943, de U.S.\$10 las 50.000 unidades.

Otro dato de interés de esa sesión fue que se definió la dosis máxima de venta fijada: 200.000 unidades. Una dosis mayor a ésta estaba sujeta a un estudio especial. Asimismo, se acordó indagar su efecto sobre la neurolúes.

En la sesión siguiente se da la participación de médicos que ejercían en esos días. Vale la pena mencionar ejemplos de lo que constituyó la rutina de trabajo de la Junta de la Penicilina. El Dr. Onofre Villalobos requería de 100.000 unidades para tratar una pleuresía crónica; al Dr. Francisco Quintana se le autorizaron 500.000 U. para atender al Sr. R.L., de Tambor de Puntarenas, por una osteomielitis crónica del fémur.

En agosto de 1944, hubo algunas disposiciones interesantes, como la de no autorizarle al Hospital Max Peralta de Cartago, la cantidad solicitada, por no llenar los requisitos establecidos; y otra fue permitirle al Departamento de Farmacia de la Caja Costarricense de Seguro Social, que tuviera 25 ampollas, las cuales serían dadas en depósito por la Casa Abbott.

En agosto de 1944, un año antes de la finalización de la Segunda Guerra Mundial, se determinó analizar las existencias, pues la cuota asignada no había llegado.

Según el Dr. A.N. Richards⁶, el «Día 6 de junio de 1944», en que sería la invasión de los aliados a Europa, la penicilina de que se disponía en América e Inglaterra era la suficiente para tratar a los heridos de la invasión de Normandía. Posiblemente esta acción fue una importante razón para que en ese mes, cuando las batallas eran de lo más cruentas, se restringiera el envío de la medicina. Aun así, se documenta que durante el mes de junio de ese año, la cantidad que se asignó a Costa Rica fue de 44 millones de unidades.

Para tratamiento especial de la blenorragia, el Dr. Enrique Berrocal Uribe propuso a la Junta que, como dosis media para esa enfermedad, se suministraran 100 mil unidades.

Para esa fecha, agosto de 1944, la Junta determinó que el país necesitaba 30 millones de unidades.

En setiembre de ese mismo año se acordó nuevamente que la dosis para la gonorrea sería de 200 mil unidades. Vale la pena mencionar que, como la reunión era semanal, los integrantes de la Junta se organizaban de manera que, durante cada semana, uno de ellos autorizaba las diferentes necesidades de penicilina y la Junta las ratificaba luego.

En la sesión del 26 de setiembre de 1944 se consideró, en el artículo 4, que era impracticable la solicitud de la Caja Costarricense del Seguro Social para modificar el decreto ejecutivo con el fin de que esta institución pudiera disponer de penicilina, según el criterio de su cuerpo médico. Los trámites por llenar con relación a la consecución de dicho medicamento eran rápidos. Se anotaba: «hasta la fecha no ha tenido informes esta Junta del empleo de 25 ampollas de penicilina, de la Casa Abbott, que la Farmacia de la Caja logró obtener en depósito del día 10 de agosto de 1944.»⁸. Recordemos algo interesante de esa época. La Unión Médica Nacional se constituyó en 1944 y su primer Presidente fue el Dr. Peña

Chavarría, quien era Director del Hospital San Juan de Dios, la mayor instalación de asistencia pública en materia de salud, y uno de los líderes de la oposición política⁹. Aun así, en ese año, la Unión Médica Nacional, después de fundada, comenzó a establecer negociaciones con la Caja y se comprometió a no interferir en las actividades de ésta. Del mismo modo, determinó no prohibir a sus asociados trabajar para la Caja.

La actuación de la Junta derivaba de la voluntad de no ceder campo a la Seguridad Social. Se discutía el aumento de los topes de ₡400 a ₡1000 en los salarios. Se anotaba que quienes ganaban el primer salario no podían soportar los gastos de su atención médica, pero los segundos sí. Entonces el Dr. Peña dijo: «Si el Seguro Social llega hasta estos últimos, el médico se convertirá en simple empleado.»⁹ El momento era tenso y se fraguaba una huelga médica, la primera, fuerte y determinada, tanto que el Seguro cedió rápidamente ante la posición profesional. En esos días el Dr. Peña también dijo previamente, que los médicos del Hospital de Caridad, el San Juan de Dios, «siempre han estado dispuestos y seguirán dispuestos a atender a los enfermos y los médicos de la Caja ofrecerán sus servicios en sus consultorios privados.»⁹

Esos eran los inicios de la huelga. ¡Qué fácil es salirse del rumbo inicial marcado por aquel apasionante complejo de situaciones que vivió el país por esas épocas! El mundo se terminaba de convulsionar con la pavorosa guerra, al tiempo que en Costa Rica se iniciaban las reformas sociales que irían a transformarnos en una sociedad diferente.

En esa Costa Rica de cara a grandes cambios, se distribuía la penicilina, según las pautas establecidas, y el Hospital San Juan de Dios fue distinguido en el mundo como una de los centros hospitalarios capacitados para hacerlo.

En octubre de 1944 se atendió la solicitud del Dr. Jorge Vega Rodríguez para suministrar 2.400.000 unidades al Dr. L.E.R., quien tenía una neuritis óptica luética, solicitud que fue resuelta favorablemente.

También se autorizaba a entidades particulares para que desalmacenaran la droga, entre ellas: Botica Oriental, Agencias Unidas, Botica Mariano Jiménez, Dr. Fischel, Botica Francesa, Uribe y Pagés.

Hubo una donación por ¢500 de un ciudadano de apellido Bean, quien había sido curado por el medicamento, para suministrarlo a quienes no pudieran sufragar su costo. Asimismo, el Dr. Alfonso Acosta Guzmán ofrece sus servicios gratuitos para suministrar el medicamento que se adquiriera con tal donación. La única condición del donante era su anonimato. La penicilina se cotizaba a ¢30 y ¢38 la ampolla de cien mil unidades. Pero, de acuerdo con las consultas efectuadas, la Junta Central de Abastos, en octubre, fijó en ¢30 las cien mil unidades.

El 31 de octubre de 1944, se reportaron accidentes con el uso de la penicilina y se concluye que podían deberse a que dicha droga no se mantenía en las condiciones requeridas para su perfecta conservación. Se acordó enviar una nota a los agentes distribuidores, mediante la cual se autorizaba la venta de penicilina solamente a las farmacias que tuviesen refrigeradora eléctrica, a fin de que se mantuviera siempre a 10°C.⁸

En esos momentos los fenómenos de respuesta inadecuada (anfilaxis) no eran claramente conocidos y se atribuían, como se anota, a conservación deficiente. Las sesiones que siguieron en los meses de noviembre y diciembre eran un tanto rutinarias, pues se limitaban a autorizar el desalmacenaje. Eso sí, la asistencia y puntualidad fueron completas. Solamente en una ocasión el Dr. Sáenz Herrera, por un viaje al exterior, no se presentó. Igualmente, se empezó a disponer con mayor li-

bertad el uso del medicamento. Se consigna que en diciembre se autorizó a la Compañía de la Carretera Interamericana y a la Caja del Seguro Social, tener la droga, con la sola condición de informar sobre su uso.

En diciembre, la cantidad autorizada a Costa Rica fue de 55 millones de unidades. En julio, lo autorizado fue 2.700.000 unidades. En enero de 1945, el Dr. Sáenz termina su período y le sustituye el Dr. Antonio Facio quien es el nuevo Presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos.

En la Sesión del Consejo Técnico del Hospital San Juan de Dios, el Dr. Carlos Luis Valverde Vega relata que se quería que el medicamento fuese difundido a lo largo y ancho del país. Con la terminación de la guerra y de las restricciones que ésta impuso, y dadas las demandas insatisfechas de la comercialización del nuevo producto, a pesar de las regulaciones quizá ya desactualizadas de la Junta, se liberó el uso del ansiado producto.

Aún después de su amplio uso, del mayor conocimiento de la acción de la respuesta bacteriana que origina, de la no acción terapéutica y de sus consecuencias en el ser humano, se restringe de manera natural su utilización, sin que pierda vigencia.

Durante la segunda quincena del mes de enero de 1945, se plantea la disolución de la Junta. Se conoce en el seno de ésta que hay mucha penicilina que desalmacenar, y que las condiciones que impone la Junta obstaculizan la venta del artículo. La decisión final sobre la conveniencia de disolver o mantener la organización queda a juicio de la Embajada de los Estados Unidos. Así, el 10 de abril de 1945 llega la respuesta de la Embajada, a través del Agregado Civil, el señor Edward D. Cuffey y se disuelve la Junta. Asimismo, se deja constancia de que el medicamento se debería repartir en dos cuotas, una para el comercio y la otra para las instituciones nacionales, como el Hospital San Juan de Dios, el

Seguro Social, el Banco de Seguros y las demás instituciones de beneficencia.

Se establece en esa sesión de la Junta de la Penicilina, del 10 de abril de 1945, que la Junta de Protección Social, con el fin de poder controlar el precio, podrá vender la penicilina con un recargo al público de un 25% y, además, que los hospitalizados de escasos recursos tendrán acceso al medicamento de modo gratuito. En esa fecha, la Junta, con cartas de agradecimiento al Presidente de la República y a la Embajada de los Estados Unidos, termina sus funciones, de las cuales la principal fue fungir como distribuidora de la penicilina, de acuerdo con los conceptos que imperaban en esos años.

TERCERA PARTE

DON CLORITO PICADO

Al analizar la extraordinaria observación de Fleming y los notables trabajos de Florey y Chain, es imperativo, por justicia, y como una revaloración de quienes como predecesores, con su trabajo e ingenio hicieron grandes aportes a la ciencia, destacar la actuación del sabio e investigador nacional Don Clorito Picado.

Antes, es necesario describir algunos rasgos autobiográficos de este pensador.

Nació el 17 de abril de 1887 en San Marcos de Nicaragua, donde su padre cumplía un contrato de profesor. Tres años después, regresan a Cartago donde vive su niñez y juventud. Es bachiller del Liceo de Costa Rica y, posteriormente, se traslada a lo que se tenía como la meca del mundo científico: París.

Ahí obtiene los diplomas de estudios superiores de Zoología y Botánica en la Universidad de La Sorbona. Se le otorga el máximo título de la Universidad de París: el doctorado. Es admitido en el Instituto Pasteur y en el Instituto de Medicina Colonial de París, sitios en donde se le reconoce su labor científica.

Desde 1914 hasta que falleció, el 16 de mayo de 1944, tuvo a su cargo la dirección del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, lugar en el cual fundó su obra científica.

El país, en reconocimiento a su fecundidad científica, le otorgó dos distinciones muy importantes: en 1942, el grado de « Doctor Honoris Causa» de la Universidad de Costa Rica y, en 1943, el de «Benemérito de la Patria».

En el periódico La Tribuna, de San José, el 22 de abril de 1944, mencionando al Dr. Picado se indica que: «En 1923 encontramos, aislamos y descubrimos una sustancia extraída de los hongos del género **Penicillium**.»⁴

También se relata cómo ese descubrimiento hecho en 1923, fue comunicado a la Sociedad de Biología de París en 1927, así como las curaciones a pacientes que tenían diversas enfermedades, mediante caldos de levadura. Agrega que los casos que se curaron fueron sobre todo del tipo de la tifoidea, la cual se había desatado en epidemia en San Blas de Cartago y, además, que la sustancia se le administró a personas portadoras de neumonía, chancros blandos, esprue y otras.

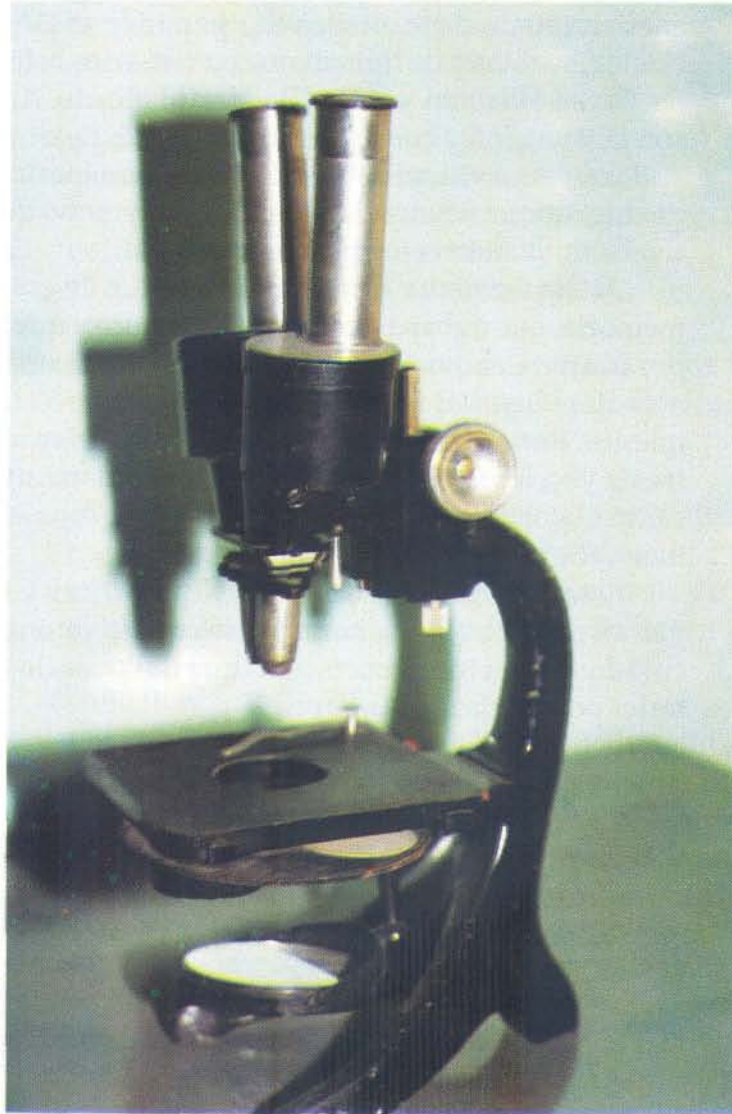
Esa noticia, en la Sociedad de Biología de París, quedó en archivos, con peor suerte que la comunicación de Fleming, quien tuvo que esperar hasta los años cuarenta, en que otros investigadores le dieron otro ámbito a la penicilina y se reconoció su aporte.

En una entrevista, el Dr. Picado decía⁴:

«Si eso creo de lo que más en boga está, piénsese pues, cómo no he de creer que entre lo que yo haya trabajado figure en mi estima el haberme acercado al descubrimiento de la penicilina, en que mis trabajos son anteriores. Creo sí que haciendo historia justa de los hechos, no hace ningún mal a Costa Rica el constatar y probar documentalmente que muchos de los problemas que actualmente agitan el espíritu científico del mundo, no fueron desconsiderados por nosotros y que las fechas de 1923, 1927 y 1935 son anteriores al descubrimiento de Fleming (1939)⁴.»

UN TESTIGO VIVIENTE

Relata el distinguido ciudadano, don Radko Núñez Rojas, que el 25 de julio de 1933, cuando contaba con doce o quizá trece años, en momentos en que un amigo compartía con él un helado, inició un cuadro de males-



Uno de los microscopios que utilizaba don Clorito, el cual se conserva en el Laboratorio del Hospital San Juan de Dios.

tar, fiebre y cefalea. Había en la ciudad epidemia de fiebre tifoidea. En breve lapso, su estado se agravó hasta caer en estado de inconciencia. Su padre, el Dr. Solón Núñez, se reunió de inmediato con otros dos colegas: el Dr. Pedro Hurtado y el Dr. Clodomiro Picado. Analizaron la situación y concluyeron que lo más acertado era aplicarle el producto del resultado de los experimentos de este último: un sustrato líquido de un moho que cultivaba utilizando como base jugo de caña.

Al día siguiente, don Hernán Badilla, de gratísima memoria, que trabajaba con don Clodomiro y que luego, por mucho tiempo, tuvo la Jefatura del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, le inició el tratamiento. Refiere que se le aplicó por vía intramuscular tres inyecciones de 10 c.c. cada día. Rápidamente presentó mejoría. A los tres días recuperó la conciencia y luego completó su buen estado de salud.

Esto sucedió siete años antes que Florey y Chain vieran el resultado casi milagroso con los ratones inoculados con estreptococo, a los que después de inyectarles penicilina no murieron.

Otros datos cronológicos de las memorias de don Clorito Picado relacionadas con el tema

Entre las múltiples publicaciones del Dr. Picado se encuentran las siguientes observaciones y conclusiones:

- I) «Nuevas técnicas de laboratorio. 1915. Publicado en: Anales del Hospital de San José. Vol. 5, Pág. 130, II Cultura de hongos».

«El medio más favorable a la cultura de hongos es sin duda el agar maltosado de Sabouraud. En nuestro país es frecuentemente difícil procurarse la

maltosa y la peptosa granulada que se emplea en la preparación de este medio. Yo he buscado, pues, un medio compuesto de sustancias que puedan procurarse siempre y cuya preparación estuviera al alcance de todo el mundo. Un medio hecho a base de «dulce solución de agua a 11 Brik (6 11 Baurné) adicionado de 1% de peptona, 0.5% de fosfato de amonio y 2% de agar, da los mejores resultados para la cultura de hongos patógenos (Cryptococos, Rizo PUS. **Penicillium** etc». (subrayado mío).

- II) En 1923 publica sobre la acción a distancia de los hongos fitopatógenos (Vol. 5, Pág. 254 de Anales del Hospital de San José).

«Cultura hongo en un medio apropiado, se infiltra el medio y se mantienen diluciones para remojar las plantas. Se establecen testigos con el líquido de cultivo calentado 5° a 100°C y con medio de cultivo estéril.

Las plantas se marchitan en el líquido activo aun con diluciones débiles. Por otro lado, las mismas diluciones del líquido calentado y del cultivo, no muestran efecto de las mismas. Al precipitar el líquido por medio de un volumen igual al alcohol absoluto y el precipitado se disuelve más rápido que las colocadas en el líquido calentado a 100°C».

Refiere en este trabajo los antecedentes de otros científicos con diferentes medios que obtuvieron resultados similares.

Los vegetales escogidos por don Clorito fueron los frijoles y la papa, igualmente hongos conocidos del melón y de la papa, y además: «como especie no

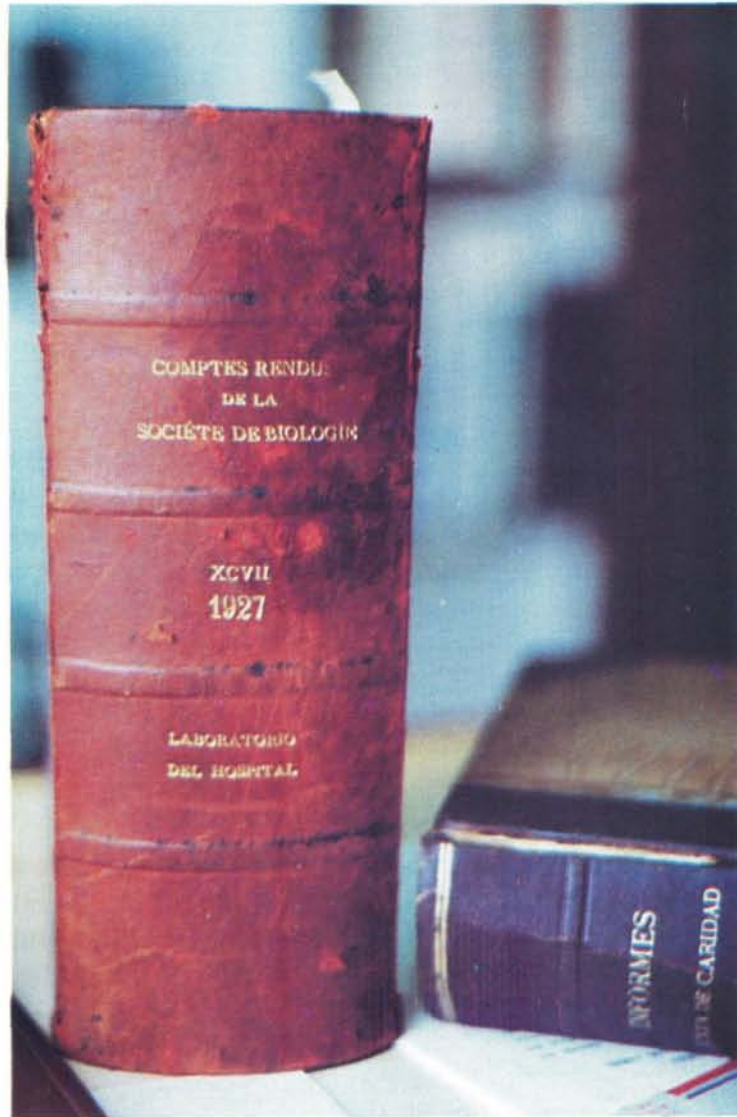
patógena escogimos el **Penicillium** saprofito proveniente de las contaminaciones de los medios de cultivo expuestos al aire» (Vol. 5, pág. 257 de Anales del Hospital de San José).

- III) Aquí vale la pena hacer un llamado para recordar lo que Fleming, cinco años después que el Dr. Picado lo había anotado, escribió en setiembre de 1928: «Al examinar esas placas era necesario exponerlas al aire donde se contaminaron con varios microorganismos.»

La investigación continuó en varias formas. Se sometió a exposición a las plantas, y quiso el Dr. Picado seguir más adelante para observar si esos fenómenos que vio –los diferentes momentos en que las plantas se marchitaron– se debían a envenenamiento y no a intoxicación. Entonces realizó diferentes procedimientos de laboratorio, tal como precipitar el líquido de cultivo y extractos del hongo. Finalmente, obtuvo «un residuo ceroso cafeuzco, muy higroscópico». Luego preparó soluciones a diferente concentración y lo aplicó a los frijoles y las papas, y obtuvo resultados similares.

Lo anotado anteriormente era trascendente en aquel momento. Don Clorito y sus colaboradores –o él solo, lo cual tendría igual valor– logró tener en sus manos la hoy denominada penicilina: veía y realizaba diferentes procedimientos con ese concentrado, llegando a obtener algo muy importante, esto es, repetir con igual resultado una experiencia planeada.

- IV) El artículo presentado a la Sociedad de Biología de París, fue transcrito el 25 de junio de 1927, en el tomo



Fotografía del libro donde se encuentra publicado el artículo que se menciona.

de 0,25 c.c. et incomplètement à la dose de 0,1 c.c. (gros œdème se résorbant en quelques jours), une dose mortelle de culture, aussi bien du microbe de Stoddard que de *B. perfringens*. D'autre part, le microbe de Stoddard est complètement neutralisé par le sérum anti-*perfringens* préparé par notre laboratoire; il est aussi agglutiné par le sérum agglutinant anti-*perfringens*. Les données apportées par ces épreuves sérologiques croisées sont décisives: le *B. egeus* est une souche de l'espèce *perfringens*.

VACCIN CURATIF NON SPÉCIFIQUE.

Note de C. PICADO, présentée par M. WEINBERG.

On sait que l'effet curatif de certains vaccins n'est pas spécifique, et les heureux résultats thérapeutiques obtenus par les injections de peptone, de lait, ainsi que par l'autohémithérapie, plaident en faveur des vaccins curatifs non spécifiques. Nous nous sommes proposé d'obtenir un vaccin de ce genre réunissant le plus grand nombre d'avantages et le minimum d'inconvénients.

A) *Faits antérieurs.* — V. Bie (1*) a substitué, avec de bons résultats, le vaccin staphylococcique au vaccin typhique dans le traitement des fièvres typhoïdes. H. Cohn (2*) constate que les Lapins traités par des injections de Levures (*Torula*) fournissent un sérum riche en agglutinines contre le groupe typhique (Eberth, para A et para B). Sagastume-Guerello et Favoloro (3*) montrent que l'injection quotidienne de *Saccharomyces* préserve de la mort le Lapin inoculé dans le péritoine avec le paratyphique B.

Dans un autre ordre de recherches, L.-E. Wallbum (4*) constate que les injections de $MnCl^2$ renforcent non seulement la production d'antitoxine diphtérique, mais aussi l'agglutinine anti-*coli*.

H. Schmidt (5*) a vu augmenter la teneur en agglutinines antityphiques à la suite d'injections de $MnCl^2$. Ce fait a été confirmé par E.-S. Horgan (6*).

On sait, d'autre part: 1°, que les injections de Levures sau-

(1*) *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, t. XCIV, p. 605.

(2*) *Zeitschrift f. Hyg.*, 1925, t. CIV, p. 680.

(3*) *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, t. LXXXV, p. 379.

(4*) *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. LXXXV, p. 761.

(5*) *Centralbl. f. Bakit.*, 1925, t. XCV, p. 74.

(6*) *Brit. Journ. Exper. Pathol.*, 1925, t. VI, p. 108.

Página del texto en francés tal como lo reportó don Clorito.

de la publicación N° XCVII, Comptes Rendus de la Société de Biologie, publicada en París. El tomo se encuentra en el archivo del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, y fue hallado con la colaboración de su actual Director, Dr. José Miguel Esquivel. Por la importancia de la comunicación, se transcribe íntegramente.

«VACUNA CURATIVA NO ESPECIFICA

Nota de Clorito Picado, presentado por M. Weinberg. ()*

Se menciona que el efecto curativo de ciertas vacunas no es específico y los buenos resultados terapéuticos obtenidos con la inyección de peptona, de leche, así como con la autohemoterapia, abogando en favor de vacunas curativas no específicas. Nosotros nos hemos propuesto obtener una vacuna en ese género que reúna las grandes ventajas y el mínimo de inconvenientes.

A) Hechos anteriores

V. Bie substituyó con buenos resultados la vacuna tífica por la vacuna estafilococcia dentro del tratamiento de fiebres tifoideas. H. Cohn constató que los conejos tratados por las inyecciones de Levadura (torula) proveen un suero rico en aglutininas contra el grupo tífico (Eberth, para A y para B.) Sagastume-Guerello y Favalaro mostraron que la inyección cotidiana de Saccharomyces evita la muerte del conejo inoculado en el peritoneo con el paratífico B.

Dentro de otro orden de investigaciones, L. E. Walbum constató que las inyecciones de Cloruro de Magnesio) MNCL2

(*) Director en ese entonces del Instituto Pasteur; gran científico de la época.

refuerzan no solamente la producción de antitoxina diftérica sino que también la aglutinina anti-coli. H.S. Schmith ha visto incrementar los títulos de aglutininas antitíficas seguidas de inyecciones de Mn CL2. Este hecho ha sido confirmado por E.S. Horgan.

Se sabe de otra parte 1.) que las inyecciones de levadura salva la paloma que por avitaminosis está a punto de morir; 2.) que los aldehidos disminuyen el poder tóxico de los productos microbianos o bien, todo indica la dirección hacia las levaduras y sus productos de fermentación dentro de un medio de manganeso para obtener una vacuna no tóxica sin producir ninguna reacción local ni general y reuniendo el máximo de ventajas.

B) Vacuna

Nosotros hemos utilizado una levadura seleccionada de una destilería aislada por nosotros y que tiene una atenuación importante a 40°C. Esta levadura ha sido sembrada en jugo fresco de caña de azúcar agregando 1 p. de 10% de jugo de naranja. Se diluye con agua de lavatorio o de tubo para tener un caldo de 2 Beaune (que contiene aproximadamente 4 partes de 100 de azúcares fermentables).

Se esteriliza, se filtra y se agrega el MnCL2 a 1p 5000. Se vuelve a esterilizar y se siembra. Se deja fermentar a 25 C hasta la desaparición de los azúcares. Se tapa, con una campana y se deja 15 días en frío (para provocar una autolisis parcial). Se agita en un frasco para tener una suspensión homogénea de las levaduras y se diluye con un líquido transparente bien sedimentado y se vierte a otro frasco semejante hasta obtener una emulsión que corresponda, dentro de una escala opacimétrica, a una vacuna antiestafilocócica del Instituto Pasteur.

Se mete en ampollas de 1 c.c. y se esteriliza durante 15 minutos a 50°C. Esta vacuna es empleada en dosis

cotidianamente de 1 c.c. en inyección subcutánea en el adulto. (5 c.c. en inyecciones cotidianas no han causado ninguna reacción local ni general).

Esta vacuna ofrece las siguientes características: 1 grado realiza una proteínoterapia no tóxica; 2 grados contienen vitaminas, aproximadamente 2 p. 100 de alcohol etílico y también la sal de los jugos vegetales empleados.

C) Resultados obtenidos

Hemos obtenido curaciones rápidas en una gran cantidad de casos de forunculosis, igualmente generalizada habiendo resistido al tratamiento de vacunas sensibilizadas antiestafilocócicas y antiestreptocócicas en numerosos casos de dermatitis y de blefaritis estafilo-cócicas, de un caso de chancro blando, de un caso de Sprue, de un caso de fístula quirúrgica demasiado vieja y finalmente, de un caso de laringitis ulcerosa. Pero donde esta vacuna se ha mostrado particularmente eficaz es en el tratamiento de la fiebre tifoidea y paratifoidea.

Emprendimos en colaboración con el Señor Don S. Núñez (Ministro de Costa Rica) el tratamiento sistemático de todos los casos recientes debidamente controlados en el laboratorio, que pudimos seguir en el hospital. Los resultados, que han sobrepasado nuestras esperanzas, serán posteriormente publicados pero desde ya, es bueno constatar que nosotros hemos obtenido la curación de tíficos a la segunda semana y teniendo 40_ de fiebre con 3 a 6 inyecciones (1 c.c. por día) sin otro tratamiento. (Laboratorio del Hospital de San José).»

El Dr. Solón Núñez y los otros colegas (en forma especial los de la Junta de la Penicilina) muy seguramente sabían de la penicilina. El señor Ministro trató a su hijo Radko. El anota lo que le pasó. Refirió que don

Hernán Badilla le puso 10 c.c. intramuscular cada día. Por su delicado estado seguramente estaba confundido; era 1 c.c., o como refiere don Clorito, hasta 5 c.c. cotidianos. Los casos tratados con las ampollas obtenidas en ese caldo de levadura en jugo de caña y de naranjas, según refiere don Clorito, tenían entre sus componentes «la sal de los jugos vegetales empleados». Los pacientes tratados eran puramente casos de infecciones muy específicas, aunado a lo que él mismo refiere en la entrevista de 1944: «En 1923, encontramos, aislamos y descubrimos una sustancia extraída de los hongos del género **penicillium**.» Los resultados obtenidos con uno de sus colegas el Dr. Solón Núñez y finalmente el relato de su hijo don Radko, permite concluir que ese sabio nacional tuvo en sus manos la penicilina (nombre con que la bautizó Fleming), que la usó en casos típicamente infecciosos tal como lo hicieron Florey y Chain.

Al haber publicado sus experiencias en 1923 y 1927, primero el Dr. Picado, haberlas estudiado y comprobado, indudablemente le cabe el mérito del descubrimiento que luego le fue reconocido a Fleming, Florey y Chain.

En la comunicación de 1927, hay aspectos más concretos. Después de su análisis y su estudio, luego de obtener un concentrado del elemento que en ese entonces llamó vacuna, y de establecer un método, un proceso claro de producción, obtiene una concentración previamente determinada y establece una dosis que la aplica en la práctica clínica.

Además, pone en la mira de su tratamiento enfermedades de tipo infeccioso, les aplica lo planeado y obtiene resultados favorables. Todo esto no es obra de la casualidad ni de un accidente. Es la observación, la curiosidad de buscar algo que estaba ahí. Lo encontró y lo aplicó después de experimentar en el laboratorio con resultados claros, demostrables en la práctica clínica y que lo repite en varias ocasiones.

V.) En 1931, publica en la Revista Médica Latinoamericana (REF.: Vol. 5 de Memorias, pág. 382-411) con el título de «Nuevo tratamiento de la Viruela», en la que da otra información al respecto.

En este comunicado aplica dos elementos para el tratamiento de una grave epidemia de esos tiempos. Utiliza uno denominado cedrina al que analiza experimentalmente con venenos de serpientes y paludismo. Decide además aplicarlo sobre lo denominado ultravirus y enfermedades que estos producen, escogiendo «la infección diftero variólica de gallinas y de palomas y finalmente la viruela en el hombre». Aquí se aprecia todo un proceso planificado. La cedrina es obtenida de un árbol que se encuentra en Costa Rica llamado Cedrón, (Simaba Cedrón) (Pág.361, Vol.5).

Refiere que personas comprobaron que 0.01 gramos de extracto alcohólico seco, protegían al caballo de una dosis letal del veneno de cobra, aplicado previamente a la inyección de ésta.

Con lo anterior se pretendía demostrar también el uso que nuestros indígenas le daban contra la mordedura de serpiente.

Además de la cedrina, se le atribuía acción antipirética y antimalárica. Don Clorito la obtuvo, la purificó y la aplicó en múltiples ocasiones en animales.

En los años 30 había una epidemia importante de viruela en Costa Rica; por lo que el Ministro de Salud, Dr. Solón Núñez, le autorizó a aplicar el tratamiento. Es curioso e interesante cómo el Dr. Solón Núñez iba a la par de lo que experimentaba don Clorito. Conocía sus trabajos y los respaldaba con su autorización a aplicarlo en la Clínica.

Clorito reporta con fotografías de 13 pacientes tratados. La discusión de su trabajo dice textualmente:

«A) El caso No.1, comenzando a tratarse 8 días después de brotado, duró para secar 18 días y quedó con huecos en la piel.

El caso No.2, comenzando del octavo día duró en secar 17 días y el No.3, comenzando del octavo día duró solamente 12, pero la inyección fue muy leve, quedaron en los casos dos y tres picadas muy firmes y escasas. En este último caso se aplica ya: dos centímetros cúbicos de vacuna de levadura bajo la piel.

B) El caso No.7 se comienza a tratar solo con levaduras el décimo día, era muy benigno y sin embargo, duró en secar 17 días, quedando con manchas poco profundas.

C) Los casos 4, 5 y 6, se comenzaron a tratar el cuarto día después de brotados y duraron en secar de 12 a 14 días, quedando los enfermos con manchas leves sin borde oscuro. A estos casos ya les aplican la vacuna de levadura.

D) Los casos 8 y 9 duraron solo 10 días en estar secos y fueron comenzados el 1 y 5 día de brotados, y en ninguno de ellos habían signos alarmantes sino al contrario muy benignos, estos dos casos se trataron solo con la vacuna de levadura.

E) Los casos 10 y 11 fueron bastante serios sobre todo el último. Se comenzaron a tratar el día 2 y durante 12 y 17 días respectivamente, quedando con leves picaduras. En estos también el tratamiento se inicia con Cedrina pero termina siendo exclusivamente con su vacuna.

Los casos 12 y 13 se les aplica sobre todo al No. 12, la vacuna muy tempranamente y solo dura en el Hospital 12 días y el último con el tratamiento combinado permanece una semana internado.»

Sus conclusiones son:

- «1) *El tratamiento por la Cedrina instituido precozmente, disminuye las lesiones iniciales de la viruela.*
- 2) *Las inyecciones de levadura impiden las infecciones secundarias.*
- 3) *El tratamiento de la Cedrina y las inyecciones de levadura, ha reducido a la mitad en el 80% de los casos tratados, la duración del período de la enfermedad, saliendo los enfermos casi intactos del trance.» (Volumen 5, Memorias-pág. 407 a 411).*

VI) En 1933 (Memorias, vol. 5, pág. 435-452) analiza su trabajo denominado: «Inmunoterapia no específica (Tifoidea-Pneumonía), una serie de situaciones respecto a los conceptos de inmunología que se tenían en esas épocas».

En este reporte, de nuevo vuelve a la «vacunoterapia no específica» y textualmente nota: « En 1927 publicamos un trabajo en que describimos una vacuna no específica y favorecía curaciones rápidas en gran número de casos en forunculosis, dermatitis y blefaritis.

Pero donde esta vacuna se mostró verdaderamente eficaz fue en el tratamiento de las fiebres tifoidea y paratifoidea. Durante 7 años hemos empleado esta vacuna, los resultados han continuado siendo muy halagüeños tanto en las tifoideas y fiebres paratifoideas como en las neumonías y en la Sprue. Durante este tiempo varios investigadores han trabajado independientemente de nosotros (dado que nuestra nota no es citada en los trabajos posteriores al nuestro) y los resultados que ellos han obtenido confirman nuestra concepción de la vacuna curativa no específica.»

Es interesante destacar que el propio Dr. Picado indica que su nota no es citada, lo que permite suponer que

él intuyó que aquellos investigadores sí conocieron su comunicación y de cierta manera no fue destacada adecuadamente, o expresamente no la mencionaron, lo cual no los obligaba a compartir méritos o reconocer su condición de pionero. Si no, ¿por qué se iba a tomar la delicadeza el Dr. Picado de llamar la atención sobre ello?. Además, en la entrevista de 1944 él mismo, nuevamente, recuerda cómo se había anticipado en 1923, 1927 y 1935 a describir y aplicar su maravilloso descubrimiento, todo anterior a lo de Fleming.

Comenta luego, en el mismo comunicado, otro tipo de experiencias de investigadores que usaban otras levaduras con solo el líquido de fermentación, o sólo suero fisiológico. Al comentar esto anota: «y los resultados no son comparables a los obtenidos con la vacuna en su propio líquido de fermentación». Aquí tenemos de nuevo claramente establecido el concepto que investigó. Refiere don Clorito en ese trabajo las experiencias de varios casos graves (algunos murieron), tratados por diferentes médicos conocidos y prestigiosos en el medio profesional de la época como fueron el Dr. Marcial Fallas, el Dr. Rafael Angel Calderón Muñoz, el Dr. Marcial Rodríguez, a lo que agrega los casos tratados a la epidemia de fiebre tifoidea desatada en San Blas de Cartago. Presenta, asimismo, las curvas de temperatura. Es de notar que la fiebre, que era sostenida, después de la aplicación de la vacuna empieza a descender hasta su terminación con cifras normales. Además, refiere observaciones sobre el tratamiento de pacientes un tiempo después de iniciada la enfermedad: «y ello con el objetivo de que no hubiera pretexto de que curaban debido al tiempo y no al tratamiento»⁴.

Además, incluye dos casos en los que, al suspender el tratamiento, vuelve la fiebre en grado significativo. Se reinicia la terapia de la vacuna y la fiebre baja de nuevo hasta desaparecer.

En 1944 el Dr. Tulio Büllow, en su trabajo intitulado «Clorito Picado y la Penicilina», dice lo siguiente: «En 1923 me mostró Clorito Picado varias placas de cultivos en que había sembrado una colonia de hongos (específicamente empleó cultivos de fusariums y penicillium), al lado de colonias de diversos microbios (no recuerdo exactamente si las bacterias usadas eran estafilococcus o estreptococcus, pero de pronto el borde de la colonia que más cerca se encontraba de la colonia del hongo comenzaba a deshacerse, a fundirse, es decir, a lisarse según el término consagrado en biología para designar esta desintegración. Poco a poco la lisis de la colonia bacteriana avanzaba y aquella que en un principio tenía la forma de disco, pronto presentaba la imagen de la luna en su cuarto creciente.»¹⁰

Probablemente Von Büllow sí quiso hacer justicia, tanto para el reconocimiento de pionero a Picado, en esta investigación, como para llamar la atención ante el Premio Nobel que, seguramente, ya estaba en la fase de discusión o consultas, o bien, para evidenciar las notas que Clorito había enviado desde 1923 y 1927 y que oficiosamente se ignoraron al no ser mencionadas en público, o «mal archivándolas» para la comunidad científica internacional.

El medio de comunicación que transmitió lo anterior fue el periódico «La Tribuna», en el cual poco tiempo después se presentó don Clorito¹⁰, para dar públicamente las gracias al Dr. Tulio Von Büllow. Así, nuevamente, enfatizó que en el año 23 aisló y descubrió una sustancia extraída del hongo del género **Penicillium** que no era nociva para los animales pero sí para los vegetales e informa que en 1927 reportó esto a la Sociedad de Biología de París.

De esta manera, de nuevo ratificaba lo investigado, su opinión y sus conclusiones, que lo ponían una vez

más como una de las personas que, siguiendo el método científico en todos sus aspectos, logró tener en sus manos una de las armas terapéuticas que transformaron el panorama del ser humano ante un tremendo flagelo: la infección.

En la ya mencionada publicación¹⁰ de la revista de los Archivos Nacionales también su sobrino, el Dr. Manuel Picado Chacón, su biógrafo, ratifica todo lo ya conocido, y agrega el dato de que también hubo médicos que fueron tratados con éxito, lo mismo que la madre de don Clorito, que tenía 70 años de edad.

CUARTA PARTE

EVOCACION FINAL

Un axioma jurídico indica que, quien es primero en tiempo lo es en derecho; igualmente, ha de ser principio universal que quien primero publica sus hallazgos de legítima estirpe, es el descubridor de los mismos. El Dr. Clorito Picado lo hizo así, hecho en el que no media controversia alguna; por lo demás, trabajo aleccionador y magistral del genio que trasciende con su quehacer los límites de la aldea y rebasa su mundo.

Hay quien crea y descubre para cabalgar en lo universal y sólo va en pos de la gloria y de los honores.

Hay quien, cabalgando en la universalidad, crea y descubre.

Clorito Picado pertenece al privilegiado y reducido grupo de los que llevan la universalidad dentro. A horcajadas de ella, hizo de su vida una cotidiana y sistemática búsqueda de la verdad. La penicilina (o su «vacuna no específica») es sólo uno, entre la serie de descubrimientos con que coronó su imponderable esfuerzo de investigador. La transparencia de su poderoso intelecto escapó a la comprensión de la cotidianidad del entorno. Publicó el resultado de la investigación de «algo» que llamó vacuna. Años después, Fleming, en otro contexto científico, brinda a la humanidad el filtrado de un caldo de cultivo que puso a hervir, con el nombre de penicilina.

«¡Sentir la obligación de renovar, de investigar en condiciones que no sean de interés o egoísmo...!», según sus propias palabras, define un sistema de coordenadas de hombre y de científico.

Esa persona jamás se dio a los afanes de la vanagloria. Sólo persiguió incansablemente la escurridiza verdad.

En una entrevista de las muchas que él concedió, nos deja como legado una cátedra magistral, un producto acabado de la más superada conciencia científica y hu-

mana. Se le inquirió sobre la investigación de los hongos del género **Penicillium**.

Esta fue la respuesta:

«...no hace falta hacer referencia especial a esa investigación, nos contestó con una sonrisa que iluminó su rostro con la chispa de una inteligencia sutil y al mismo tiempo, con resplandor de clara pureza. En realidad, ellas son solamente una pequeña parte de un programa largo de trabajo en el que he tratado de enfocar problemas de los tantos que aquí tenemos. Los he abordado solamente con el propósito de obtener los resultados, los descubrimientos. La extensión o implicación social de esos descubrimientos no es de mi incumbencia. Dejé las levaduras en cuanto hice el estudio de ellas. Para mí lo esencial era: si un microorganismo puede dar o no sustancias susceptibles de descomponer otros organismos patógenos y luego, acercarme a saber, hasta donde pudiera, de qué clase de sustancia se trataba.»¹²

Más adelante, en la misma entrevista, completa el código moral con que marcó todos los actos de su vida:

«...el método? Oh, es muy sencillo. Ver. Eso es: Ver. Y dudar, escrutar. A las Tablas de La Ley les falta el onceavo mandamiento: desconfiar de sí mismo y del prójimo. Condición esencial en un trabajo es no creer que la primera cosa que uno encuentra es la verdad. Uno puede estar errado. Hay que desconfiar de la ley. Sentir la obligación de renovar, de investigar en condiciones que no sean de interés o egoísmo. No



Patio interior de la benemérita institución que con orgullo conserva su pasado para que el presente y el futuro sean más firmes.

desconfianza que se convierta en inercia, sino desconfianza que impulse a la búsqueda. La verdad es temporal. Lo que hoy parece cierto puede ser cambiado mañana a la luz de los descubrimientos nuevos. Pero para eso se necesita paciencia.»

Quien piensa de este modo y actúa en armonía con ese pensamiento lleva, en esencia, la areté, la virtud de todas las virtudes, tal cual la denominaron los griegos, esto es, la del desarrollo integral de conciencia.

De este texto resumido del más cristalino humanismo, salen los ecos inconfundibles de las voces de los grandes maestros. Sin menoscabo, más bien airoso, firme y chispeante, brinda otro juramento al estilo hipocrático:

- = Disposición a investigar con limpieza de espíritu.
- = Voluntad granítica e intelecto despierto.

- Duda metódica al servicio de la búsqueda de la verdad, entendida en los términos objetivos de la comprobación.
- Conceptualización, delimitación y formulación de un proyecto totalizador.
- Hipótesis limada en todas sus duras aristas hasta llegar a la teoría.
- Entrega total sin reclamo alguno.

En ese cosmos que era su mente abierta y permeable donde nada, o casi nada se escapaba a la curiosidad –lo mismo la investigación sobre el cultivo del café que el comportamiento del bosque húmedo y seco, las serpientes, las bromelias, o como diría Tagore, la humilde brizna de hierba y el Astro Sol– jamás hubo cabida a la espera de hechos fortuitos, de Aladinos y lámparas mágicas en los tubos de ensayo. Nada tirado a los dados de la casualidad.

Clorito Picado no necesita de nosotros, no necesita nuestro recuerdo evocativo. Está él todo en él, mónada infinita. Somos nosotros los que necesitamos urgentemente de su reciedumbre y su pasión lógica por la investigación, de su fe en el hombre y en su ciencia, de su sentido del tiempo, de su respeto a un mundo que no era su mundo, de su genialidad con rostro infantil.

¡Qué bueno es aprender las lecciones de don Clorito!

Qué necesario es renovar esa ética tan pura, trabajar para principios, para el bienestar y no en busca de publicidad.

Era la filosofía en su mayor expresión.

Costa Rica necesita de él. El presente sin grandes matices lo reclama.

Igualmente caminar de su mano.

Reciba la escuela al niño con su ejemplo; vaya el joven al liceo y escuche la voz del maestro sin discípulos;

camine su grandeza por las aulas universitarias y surja su genialidad hecha obra –sus descubrimientos completos– del zurrón de los auténticos pastores de la verdad.

Entonces sí seremos dignos de su regia casta, la que no ocupa lugar y llena todos los espacios: **la casta del espíritu.**

*Caminante, son tus huellas
el camino, y nada más;
caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace camino,
y al volver la vista atrás,
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante, no hay camino,
sino estelas en la mar.*

(Antonio Machado)

GLOSARIO

ANTIBIOSIS: Asociación entre dos o más organismos, que resulta en detrimento de uno de ellos; opuesto a SIMBIOSIS. De Bary denominó así a la lucha de ciertos microorganismos entre sí para asegurar su supervivencia (1899).

ANTIBIOTICO: (Sinónimo de antimicrobiano) Metabolito producido espontáneamente por organismos vivos (o bien obtenidos por síntesis, pero con una estructura química análoga a la de los productos naturales) que poseen una acción antibacteriana selectiva debida a un mecanismo antibiometabólico.

ANTISEPTICO: Del griego, «anti», contra y «sepsis», putrefacción. Sustancia que obstaculiza el desarrollo de los gérmenes (desinfectante que mata los mismos).

BACILO: Nombre para el género *Bacillus*, usado también para denominar cualquier bacteria en forma de bastoncillo.

CEFALEA: Dolor interno, global, de la cabeza, que se origina por múltiples causas.

COCOS: Bacterias cuyo diámetro mayor es menor que el doble del diámetro menor.

COLONIA: Un conjunto de células en crecimiento derivado de una o de más pocas células; si estas últimas son idénticas se denomina una «unidad formadora de colonia».

CONTAGIO: Transmisión de una enfermedad por contacto directo mediato o inmediato.

CONTAMINACION: Infección de personas u objetos por contacto.

CULTIVO: Medio donde se propagan artificialmente los microorganismos.

CHANCRO BLANDO: Úlcera venérea debida al *HAEMOPHILUS ducrey* que aparece algunos días después de un coito infeccioso.

DIFUSION: (Del latín DEFUNDERE). Esparcir en todos sentidos.

DOSIS: Cantidad determinada de un medicamento o agente terapéutico, especialmente la que se da de una vez.

ENZIMA: Agentes catalíticos también llamados catalizadores bioquímicos, que actúan como aceleradores de muchas reacciones que tienen lugar en la célula viva. La propiedad más importante y característica de las enzimas que las diferencia de los catalizadores en general es su rígida especificidad con respecto al sustrato.

ESPRUE: Afección que se observa en individuos de raza blanca que habitan en ciertas regiones tropicales, que se caracteriza por: anemia, pigmentación cutánea, diarrea, trastornos síquicos y pérdida de peso.

ESTAFILOCOCO: Nombre dado anteriormente a un género de esquizomicetos, incluidos actualmente en el género MICROCOCCUS y que comprende tres especies: ESTAFILOCOCO ALBUS, AUREUS Y CITRUS.

FERMENTACION: El proceso metabólico en el cual el aceptor de electrón es un compuesto orgánico.

HONGOS: Protistas eucarióticas, que difieren de las bacterias principalmente por la composición de la pared celular y el modo de reproducción. Los hay microscópicos y visibles a simple vista, aunque la mayoría son saprófitos. Hay algunos que ocasionan enfermedades de importancia. Se desarrollan en la mayoría de los medios corrientes de cultivo.

INFECCION: Entrada y multiplicación del agente patógeno dado en el cuerpo de una persona o animal. Presencia de microbios vivos en tejidos.

IN VITRO: (lat.) Dentro de un vaso de vidrio. Que ocurre fuera del organismo.

LISIS: Período de remisión gradual de la fiebre y en general del estado de enfermedad. Destrucción de células o bacterias por lisinas u otros agentes.

LISOZIMA: Nombre dado por Fleming a un principio lítico de naturaleza probablemente enzimática, presente en la saliva, las lágrimas, el suero sanguíneo, la secreción nasal, el pus, así como en la clara del huevo y en ciertas plantas. Es una enzima bacteriolítica y mucolítica idéntica según algunos, a la globulina G 1, ampliamente distribuida en los fluidos y tejidos corporales. Particularmente eficaz contra bacteria grampositiva.

MOHOS: Un grupo heterogénico de hongos que crece en forma filamentosa; unos pocos son dimórficos, o sea que pueden presentar un crecimiento como moho o levadura.

MÓNADA: De la teoría monadológica del barón de Leibnitz, filósofo y matemático alemán, la cual expone que la realidad del universo se disuelve en la realidad de la mónada como representación, que es lo individual o absolutamente unitario.

NEUMONIA: Estado inflamatorio infeccioso del pulmón, producido por bacterias patógenas y caracterizado por la formación de un exudado en las zonas intersticiales y celulares de dicho órgano. A consecuencia del exudado, se produce mayor o menor condensación del tejido pulmonar.

PETRI (JULIUS RICHARD): Bacteriólogo alemán, conocido por su introducción de discos de vidrio para cultivos microbianos (Cajas de Petri).

PROTEINA: Grupo de sustancias orgánicas de constitución compleja y peso molecular elevado que resultan de la combinación de aminoácidos y sus derivados. Se clasifican en simples, conjugadas y derivadas. El tejido conectivo constituye el principal depósito de proteínas del organismo.

PUS: El residuo semifluido de células necrosadas y tejidos licuados por acción de enzimas de los muchos neutrófilos presentes que también mueren.

SIFILIS: Enfermedad infecciosa específica y contagiada, debida al **TREPONEMA pallidum**, adquirida por contacto sexual (raramente en otra forma o por vía indirecta), o transmitida por una madre sifilítica a su prole in útero a través de la placenta.

SIMBIOSIS: Vida asociada de dos o más organismos distintos sin perjuicio o con utilidad mutua. En términos generales la simbiosis comprende todos los grados de vida conjunta, desde el comensalismo inocuo hasta el parasitismo.

QUIMIOTERAPIA: Voz acuñada por Erlich en setiembre de 1906, para describir una rama de la terapéutica, basada en la afinidad específica de ciertos agentes químicos por microorganismos determinados, sin daño para los tejidos sanos (Teoría de Erlich).

TERAPEUTICA: Parte de la medicina que enseña los preceptos y remedios para el tratamiento de las enfermedades.

TOPICO: (Uso tópico). Agente o medicamento que se aplica en el exterior de una región limitada.

De SABOURAUD (Medio de cultivo): Compuesto de peptona, glicerina, ácido acético, agua y agar.

UNIDAD OXFORD: (Unidad internacional de penicilina). Se define como la menor cantidad del preparado capaz de inhibir el crecimiento de la cepa estándar de estafilococo; corresponde a la actividad de 0,6 microgramos de la sal sódica cristalizada y químicamente pura de bencil penicilina.

VACUNA: Una suspensión de organismos (generalmente externados o muertos) usados para inmunizar; el término se emplea muchas veces en forma poco precisa para indicar cualquier material destinado a lograr inmunización activa.

ZURRON: Bolsa grande de pellejo que usan los pastores para guardar y llevar comida u otras cosas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Decreto Ejecutivo No. 2. Colección de Leyes y Decretos. Asamblea Legislativa, 1944. Págs. 38-39.
- 2- Breve historia de la medicina. Gumersindo Sánchez Guisande. Editorial El ateneo-Buenos Aires, 1966.
- 3- Enciclopedia de la Ciencia y de la Tecnología. Ediciones Océano. Barcelona, España, 1981.
- 4- Obras completas-Clodomiro Picado Twight. Editorial Tecnología de Costa Rica. Primera Edición, 1988. Comisión Nacional de celebración del Centenario del nacimiento del Dr. Clodomiro Picado T.
- 5- Alexander Fleming: Player with Microbes Hospital Practice, febrero 15-1989.
- 6- Production of penicilin in the Unidad States (1941-1946). Dr. A.N. Richards, For Mem R.S. Nature-Feb. 1-1964. Vol. 1.
- 7- El siglo de los cirujanos. Jurgen Thorwald. Ediciones Destino, Barcelona, 1958.
- 8- Libro de actas de la Junta responsable de la distribución de la penicilina. Archivos de la Dirección del Hospital San Juan de Dios. 1944-1945.
- 9- Las luchas por el Seguro Social en Costa Rica. Mark Rosemberg. Editorial Costa Rica, 1980.
- 10- Clorito Picado y La Penicilina. Tulio Von Büllow. Revista Archivos Nacionales, Mayo-Junio No. 5 5-6. 1944. San José, Costa Rica.
- 11- Historia del Medicamento. Diego Gracia Guillén, Agustín Albarracín, Elvira Arquiola, Sergio Erill, Luis Montiel, José Luis Peset, Juan Somolimos, Pedro Lain Entralgo. Ediciones Doyma, S.A. Travesera de Gracia, 17-21. Barcelona España, Publicación de Boehringer Ingelheim.

- 12- Entrevista de la Dra. Emma Gamboa. Para ANDE. Revista de Archivos Nacionales. Mayo-Junio, 1944 – 5-6.
- 13- Bacteriología y Micología Médicas. Quentin N. Myrvik-Russell S. Weiser. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México D.F. Segunda Edición, 1991.