

**Método y serendipia en el proceso de investigación.
Causalidad y casualidad en el proceso creativo.
Aplicación al caso de las vacunas y los antimicrobianos.**

José González Núñez

Doctor en Farmacia

Habitualmente se entiende por ciencia el “conocimiento cierto de las cosas por sus principios y causas”. La ciencia constituye un “cuerpo de doctrina metódicamente formado y ordenado, que constituye un ramo particular del saber humano”. Se distingue del conocimiento espontáneo o “saber común” por ser organizado, seguir un método propio, tener un carácter mediato y fundarse en relaciones objetivas comprobables. Lo que la ciencia busca es explicar la realidad tal cómo es, conocer las cosas y los hechos y, a partir del estudio de sus causas y de sus efectos, establecer teorías y leyes que permitan realizar predicciones y desarrollar aplicaciones prácticas para la actividad humana.

El conocimiento científico es un conocimiento racional, que trata de distinguir lo verdadero de lo falso dando pruebas de ello. Se trata, por tanto, de un saber *crítico*. Y, además de crítico, es planificado, se fundamenta en los métodos de investigación y prueba, es verificable mediante la observación y la experimentación, constituye un saber unificado, sistemático y ordenado –los nuevos conocimientos no proporcionan una información más o menos estructurada pero aislada, sino que se integran en el sistema de conocimientos anteriores-; por último, puede decirse que el conocimiento científico es objetivo, provisional -la investigación es siempre una tarea abierta y progresiva- y comunicable –mediante el lenguaje científico-.

Si el lector se toma la molestia de consultar el primer gran diccionario editado en Europa para una lengua vulgar, el famoso **Tesoro de la lengua castellana o española**, obra del erudito Sebastián de Covarrubias, no encontrará el término “ciencia” porque en la fecha en la que fue editado, 1611, Galileo Galilei, el padre de la ciencia moderna, todavía estaba construyendo los pilares del *método científico* sobre el que se asienta la ciencia: las conclusiones han de ser ratificadas mediante la experiencia.

El método científico

En efecto, Galileo sentó las bases del método experimental, base de la “modernidad científica”. Para el gran científico italiano, lo primero es la observación de los hechos aislados, suficientemente significativos, a partir de los cuales hay que formular una hipótesis explicativa provisional, la cual debe ser finalmente comprobada experimentalmente y establecer sus consecuencias. Si el resultado de la experimentación coincide con los

planteamientos de la hipótesis, se enuncia la ley que rige los fenómenos estudiados, la cual debe ser aplicada en todos los casos. Curiosamente, el mismo año que muere Galileo, 1642, nace Isaac Newton, con quien se completaría la nueva manera de hacer ciencia –las hipótesis son puntos de partida para establecer explicaciones, pero no determinaciones- y la nueva interpretación del Universo –con ella también la de la Tierra- y de la Naturaleza –con ella también la del hombre-. Para entonces, René Descartes ya había realizado su contribución al desarrollo de la modernidad con la publicación del **Discurso del método** (1637).

En la segunda parte de su **Discurso**, Descartes establece las cuatro reglas del método: 1) el llamado *precepto de la evidencia o de la duda metódica*, según el cual no se debe admitir nunca algo como verdadero, si no consta con evidencia que lo es; 2) el *precepto del análisis*, que consiste en dividir las dificultades en tantas partes como sea preciso, para solucionarlas mejor; 3) el *precepto de la síntesis*, es decir, establecer un orden de nuestros pensamientos, incluso entre aquellas partes que no estén ligadas por un orden natural, apoyándonos en la solución de las cuestiones más simples hasta resolver los problemas más complejos; 4) el *precepto de control*, ya que es necesario hacer siempre revisiones amplias para estar seguros de no haber omitido nada. Por otra parte, compara su situación –extensible a la de cualquier investigador- a la de un caminante extraviado, concluyendo que en la investigación conviene seguir un rumbo determinado, lo que implica atenerse a una regla relativamente fija, es decir, un método, sin abandonarla “por razones débiles”.

Al perfeccionamiento de la ciencia y el método científico contribuyeron de forma decisiva la invención de instrumentos y utensilios de medida que tuvieron importantes aplicaciones, así como la obra de numerosos científicos y filósofos a lo largo de los siglos XVIII y XIX; entre ellos, quizás merezca la pena destacarse las figuras de Antoine de Lavoisier, quien dotó de precisión al método experimental con la introducción de la balanza; Auguste Comte, fundador del positivismo, corriente de pensamiento según la cual todas las actividades filosóficas y científicas deben efectuarse únicamente en el marco del análisis de los hechos reales verificados por la experiencia; y John Stuart Mill, filósofo positivista, político y economista británico, cuyo pensamiento ejerció una gran influencia en la sociedad decimonónica y para quien el conocimiento humano tenía su origen y su límite en la experiencia observable, siendo la inducción el principio lógico que permite derivar conocimientos universales a partir de la observación de fenómenos particulares. Con la introducción y desarrollo del método científico los límites del mundo antiguo no solamente habían sido superados, sino que el avance parecía

incontenible. El hombre, liberado ya de sus prejuicios anteriores, volvería la mirada hacia sí mismo y hacia su interior para conocer mejor el microcosmos humano, al tiempo que aprehendía el macrocosmos exterior abriendo los ojos de par en par.

Pero ¿qué es y en qué consiste el método científico? Si por método se entiende la forma ordenada de proceder para llegar a un fin, puede decirse que el método científico es el procedimiento que se sigue en las disciplinas científicas para hallar la verdad y enseñarla. La aplicación del método científico permite excluir todo aquello que tiene naturaleza subjetiva y, por lo tanto, no es susceptible de formar parte del conocimiento científico. El método científico implica una combinación de inducción y deducción que se retroalimentan entre ellas.

El método científico es un proceso ordenado, que consta de los siguientes pasos fundamentales: observación del problema o fenómeno objeto del estudio, formulación de una hipótesis o explicación provisional, diseño y experimentación para la verificación de la hipótesis (confirmación o falsación), análisis de resultados (puede incluir la replicación del experimento) y establecimiento de conclusiones (tras ser repetidamente contrastada, la hipótesis pasa a convertirse en teoría y ley científica).

El método científico se caracteriza por la medida (precisión y exactitud), la magnitud, que hace posible la comparación entre diferentes medidas, y la posibilidad de error (sistemático, accidental o aleatorio). Asimismo, deben tenerse en cuenta dos características fundamentales del método científico: su naturaleza probabilística y su carácter provisional.

Serendipia o azar y mente preparada

No todos los descubrimientos científicos están basados en el método, el rigor y la planificación. En ocasiones, la creación técnica y el hallazgo científico son fruto del azar y del encuentro accidental, eso sí, ligados a la intuición, la destreza y sagacidad del investigador para reconocer las posibilidades de lo hallado. Otras veces, el azar es sólo la chispa que pone en marcha todo el proceso de investigación. En fin, en otros casos, la casualidad surge en alguna de las fases del método científico previamente planificado y cambia por completo el rumbo previsto de la investigación.

El término “serendipia” es un neologismo incorporado al idioma español como traducción de la palabra inglesa *serendipity*, vocablo que fue acuñado por el escritor británico Horace Walpole a mediados del siglo XVIII como consecuencia de la impresión que le produjo la lectura de un cuento oriental sobre las aventuras de *Los tres príncipes de Serendip*, los cuales

poseían un don especial, aunque difícil de explicar: hacían continuamente descubrimientos por azar y sagacidad de cosas que no se habían planteado. Walpole utilizó el nuevo vocablo para referirse a alguno de sus propios descubrimientos accidentales y en una carta enviada a un amigo habla de su creación, describiendo el origen de la palabra y significado de su fuerza expresiva.

La palabra *serendipity* se encuentra actualmente en todos los diccionarios de inglés y sirve para designar “la capacidad para realizar descubrimientos agradables e inesperados enteramente por azar o casualidad”. Esta capacidad o habilidad implica no sólo una cuestión de “auténtica buena suerte”, sino también una visión sagaz siempre atenta a lo inesperado y nunca conforme con lo aparentemente inexplicable. De alguna manera, reflejaría la condición ya expresada perfectamente por Louis Pasteur: “En los campos de la observación, el azar favorece sólo a la mente preparada”, y más cerca de nuestro tiempo, por Paul Flory: “A menos que la mente esté concienzudamente cargada de antemano, la proverbial chispa del genio si llegara a manifestarse, probablemente no encontraría nada que prender”.

Al contrario de lo que ocurre con el término inglés, *serendipia* no se encuentra todavía en los diccionarios de español, aunque se viene utilizando como neologismo en la literatura científica desde que hace unos veinte años el traductor del libro **Serendipity. Accidental Discoveries in Science**, cuyo autor es R. M. Roberts, expresara ésta como “condición del descubrimiento que se realiza gracias a una combinación de accidente y sagacidad”. Quizás el equivalente más apropiado en español sería el término “chiripa”, que sirve para expresar de forma un tanto castiza la casualidad afortunada.

Mientras los expertos en lingüística aclaran definitivamente si la *serendipia* debe referirse a la capacidad del descubridor o a la condición del descubrimiento, o a ambas, nosotros simplemente nos limitaremos a señalar que la serendipia o la pseudoserendipia –una variante introducida por Roberts para delimitar aquellos descubrimientos accidentales con los que se consigue llegar con éxito al final de la búsqueda– ha estado en el origen de no pocos avances científicos y técnicos, que, a lo largo de los tiempos, han hecho evolucionar la Civilización, algunas veces de forma mucho más trascendental de lo imaginado en el momento de su descubrimiento. Desde el principio de Arquímedes al cotidiano post-it, pasando por la ley de la gravitación universal y el velcro, desde la vacunación al desarrollo de Viagra para el tratamiento de la disfunción eréctil, pasando por las sulfamidas y el descubrimiento de la penicilina, la serendipia ha estado

presente, de una u otra forma, a lo largo de la historia de la ciencia y la tecnología.

Serendipia en las investigaciones de L. Pasteur y el comienzo de la Microbiología científica

¿Puede hablarse de serendipia en el caso de los descubrimientos que llevó a cabo Louis Pasteur? Probablemente no, o por lo menos en la mayoría de los casos, porque siempre partió de una búsqueda concienzuda, fruto de la observación y la verificación. Lo que sí puede achacarse al azar son los hechos que algunas veces pusieron al sabio francés en el camino de un descubrimiento o en la decisión de marchar campo través para buscar de la manera más rápida posible las causas que originaban algunas enfermedades en los vegetales, los animales o los seres humanos.

La suerte es de quien la busca, dice el refrán castellano, y, quizás, Pasteur la tuvo, pero la llevaba buscando desde que decidió dedicarse a la investigación. Además, en numerosas ocasiones lo importante no es lo que sucede realmente, sino que un espíritu inquieto y de mente abierta lo observe y formule una hipótesis congruente. A lo largo de la historia, delante de los ojos humanos han pasado de forma permanente hechos de interés, pero únicamente un número reducido de científicos ha sabido elaborar hipótesis acertadas desde lo hechos observados, casuales o no. Al alcance de todos los astrónomos estaban los astros, pero Copérnico y Kepler fueron mucho más allá para tratar de explicarse ellos y explicarnos a todos las leyes del Universo. Y es que muchas veces, el descubrimiento consiste en ver lo que todos han visto y pensar lo que nadie ha pensado (A. Szent-Gregory). Como expresara en su día el gran Santiago Ramón y Cajal, “sólo acierta quien sabe”.

Seguramente, el sabio español no llegó a conocer el término “serendipia”, pero curiosamente en **Las reglas y consejos sobre investigación científica** plantea de forma precisa lo que hoy entendemos por la misma:

“Y esto nos lleva a decir algo de la casualidad en la esfera de la investigación científica. Entra por mucho, positivamente, el azar en la labor empírica, y no debemos disimular que a él debe la Ciencia brillantes adquisiciones, pero la casualidad no sonrío al que la desea, sino al que la merece, según la célebre frase de Duclaux. Y es preciso reconocer que sólo la merecen los grandes observadores, porque ellos solamente saben solicitarla con tenacidad y perseverancia deseables y cuando obtienen la

impensada revelación, sólo ellos son capaces de adivinar su trascendencia y alcance.

En la ciencia, como en la lotería, la suerte favorece comúnmente al que juega más, es decir, al que, a la manera del protagonista del cuento, remueve continuamente la tierra del jardín. Si Pasteur descubrió por azar las vacunas bacterianas, también colaboró su genio, que vislumbró todo el partido que podía sacarse de un hecho casual, a saber el rebajamiento de la virulencia de un cultivo bacteriano abandonado al aire y verosímelmente atenuado por la acción del oxígeno.

La historia de la Ciencia está llena de hallazgos parecidos: Scheele tropezó con el cloro, trabajando en aislar el manganeso; Cl. Bernard imaginando experimentos encaminados a sorprender el órgano destructor del azúcar, halló la función glucogénica del hígado, etc. En fin, ejemplos recientes de casi milagrosa fortuna son los estupendos descubrimientos de Roentgen, Becquerel y los Curie.

(...) En suma: el azar afortunado suele ser casi siempre el premio del esfuerzo perseverante”.

Algunos ejemplos interesantes

Pasteur, como Copérnico, Kepler y Cajal, también fue más allá: analizó el universo microbiano, en el que se escondían bacterias, virus, hongos y parásitos, utilizó el método científico, aprovechó el golpe de fortuna que, en algunos casos, le proporcionó la casualidad y supo vislumbrar las posibilidades de “guardar vida” que ofrecía el fenómeno de la antibiosis, del que fue uno de los primeros observadores. Además, en determinados momentos, el azar y la necesidad -las dos razones fundamentales con las que los premios Nobel J. Monod y F. Jacob explicaban la evolución humana- se aliaron con el trabajo metódico de Pasteur para dar lugar a una de las obras de investigación más apasionantes y singulares en la historia de la ciencia y del pensamiento científico.

Probablemente uno de los ejemplos más representativos de serendipia en la ingente labor investigadora de Pasteur lo constituya el caso de los estudios del cólera aviar, a los que se refería Ramón y Cajal en el texto antes referido, cuyo efecto en las granjas francesas era devastador a finales de la década de 1870. Pasteur observó que la inoculación a una serie de gallinas de unos cultivos viejos, que había dejado en el laboratorio antes de unas vacaciones, producía en dichos animales una forma muy atenuada de la enfermedad y, tras inocularles un nuevo cultivo -ahora fresco- del bacilo,

observó que todas las gallinas conseguían sobrevivir. A partir de esta observación, Pasteur pensó que lo sucedido con el cólera aviar: la resistencia al desarrollo de la enfermedad en los animales que ya habían padecido una forma atenuada debía producirse también en otras enfermedades infectocontagiosas y trasladó su programa de investigación al caso del ántrax, otra de las enfermedades que causaba estragos en la cabaña francesa en esa época.

La famosa experiencia pública de la granja de Pouilly le Fort, cerca de Paris, utilizando un grupo control, disipó cualquier duda que pudiera quedar acerca de la bondad de las vacunaciones de Pasteur y constituyó un verdadero acicate para establecer un programa de investigación metódico con el fin de elaborar una técnica que permitiera obtener cultivos del patógeno de la rabia con distintos grados de virulencia. La inoculación seriada de cultivos progresivamente más virulentos haría a los perros inmunes a la enfermedad rabiosa. La constatación de este hecho hizo que, cuando se presentó el caso de Joseph Meister, Pasteur se decidiera a aplicar la vacuna de la rabia en el ser humano.

El estudio del cólera aviar no fue el único caso de serendipia entre las principales investigaciones realizadas por Louis Pasteur. El primer descubrimiento con el que consiguió cierta notoriedad como hombre de ciencia, el de la relación entre la forma de los cristales de ácido tartárico y la distinta acción que las moléculas zurdas y diestras tenían sobre el plano de polarización de la luz, también es señalado por algunos autores como un descubrimiento serendípico, no en el sentido de la investigación en sí, que únicamente puede ser atribuido al genio de Pasteur, sino en la elección fortuita de la única sal del ácido racémico que cristaliza en formas con simetría especular, que pueden ser separadas mecánicamente, así como en el hecho en que las dos formas de cristalización ocurren a temperaturas inferiores a 26°C y Pasteur dejó los frascos para observar el fenómeno a la fría temperatura ambiente parisina. A partir de aquí la planificación del experimento y la serie de observaciones realizadas por Pasteur fueron impecables y consiguió demostrar cuatro hechos fundamentales: el ácido tartárico puede cristalizar bajo dos formas simétricas, tan diferentes entre sí como los son un par de guantes, una de esas dos formas hace girar el plano de polarización de la luz hacia la derecha (forma dextrógira) y el otro, hacia la izquierda (forma levógira), la mezcla en proporciones iguales de ambas formas es óptimamente inactiva y corresponde en realidad al ácido racémico; el ácido racémico puede hacerse activo por diversos procedimientos, entre los que se encuentra el proceso de fermentación. Con este descubrimiento Pasteur se convirtió en el fundador de la estereoquímica. Según cuenta René Vallery-Radot en **La Vida de Pasteur**

(1902), la emoción de Pasteur en el momento de descubrir el fenómeno fue tan parecida a la que la leyenda da cuenta de Arquímedes en el instante de desentrañar el principio que lleva su nombre, que salió corriendo del laboratorio exclamando ¡lo tengo! Por eso, no es de extrañar que su propia mujer, pensando en la trascendencia de las investigaciones, comentara apasionadamente a su suegro que la ciencia podría estar ante “un nuevo Newton o un nuevo Galileo”.

Aparte de la trascendencia sanitaria, social y económica que estos hallazgos tuvieron en la historia de la humanidad, expuesta en otros capítulos del libro, conviene llamar también la atención en su influencia en otros hechos significativos en el terreno de la farmacología. Por una parte, se abrieron las puertas a la terapéutica experimental, luego desarrollada ampliamente por Paul Ehrlich en la investigación de los agentes quimioterápicos, y, por otra, ésta se había convertido en terapéutica clínica, adelantándose en más de medio siglo a los programas de la farmacología moderna. Pero todos estos adelantos habían sido posibles por la conjunción de la casualidad y de la intuición de Pasteur en la búsqueda de la causalidad, Por eso, no es de extrañar que episodios como el del cólera aviar hicieran repetir al gran sabio francés: “la suerte sólo favorece a los espíritus preparados”.

El caso que revolucionó la terapéutica farmacológica

Lo sucedido con el caso del cólera de las gallinas nos hace recordar el de otro descubrimiento que Roberts y otros autores plantean como paradigma de serendipia, de los hallazgos científicos que son fruto del azar y del encuentro accidental, pero, eso sí, ligados a la intuición, a la destreza y a la sagacidad del investigador para reconocer las posibilidades de lo hallado.

En el verano de 1928 A. Fleming se encontraba realizando un estudio acerca de los estafilococos para una obra que se encontraba en preparación: **System of Bacteriology**. Estudiaba el comportamiento de las colonias de estafilococos cultivadas sobre medio de gelosa en placas de Petri, cuando, tras unas breves vacaciones y al regresar al laboratorio, el 5 de septiembre, le llamó la atención que en alguna placa había crecido un moho, y las colonias de estafilococos alrededor de dicho hongo se habían disuelto, se habían lisado y estaban transparentes. ¿Qué sustancia contendría el zumo o jugo de aquel moho, que era capaz de disolver o inhibir las colonias de estafilococos? ¿De qué hongo se trataba? Dejemos que sea el propio Fleming quien de los detalles del acontecimiento:

“En 1928 estaba estudiando las variaciones del estafilococo, y para ello era necesario retirar la tapa de algunas placas de cultivo con ciertos intervalos

para proceder a su examen microscópico. Esto, como es natural, crea el riesgo de que el cultivo se contamine por el aire, y a buen seguro uno de ellos fue contaminado por un esporo de *penicillium* que germinó, dando lugar a una colonia. Esta contaminación en una placa de cultivo con moho no es infrecuente. Ha ocurrido muchas veces, pero particularmente en esta placa el hongo provocó un cambio muy notable: todas las colonias de estafilococos que se hallaban alrededor del hongo parecía que fuesen desapareciendo como si se disolvieran. Esto, para mí, era algo sin precedentes, y parecía reclamar una investigación.

Lo primero que había que hacer era obtener un cultivo puro del hongo, lo que no ofrecía dificultad, apelando a los métodos bacteriológicos ordinarios. Algunos esporos fueron implantados en un punto cercano a la periferia de una placa de cultivo en agar corriente. Se les dejó crecer a la temperatura del ambiente durante cuatro o cinco días, en los cuales la colonia llegó a alcanzar un tamaño entre uno y dos centímetros. Entonces se hicieron siembras en estrías de diferentes microbios a través de la placa, desde su borde hasta la colonia del hongo, y se colocó en la estufa, a 37 grados centígrados durante la noche. Al siguiente día se vio que, mientras algunos de los microbios crecieron directamente hacia el moho, otros fueron inhibidos en su crecimiento a una distancia de dos o más centímetros.

Luego, el hongo fue cultivado en medio líquido (caldo ordinario), creciendo una masa como afieltrada en la superficie y quedando por debajo el líquido enteramente claro. Se hizo un examen del líquido en intervalos distintos y se encontró que al cabo de una semana de estar a la temperatura de la habitación tenía fuertes propiedades antisépticas. El método más sencillo de hacer la comprobación era el que yo había empleado anteriormente para el *lisozyma*. Se recortó un trozo de agar en una placa de cultivo y el hueco así producido fue rellenado por el líquido de cultivo del hongo. La superficie fue sembrada con un germen sensible (estafilococos), y, después de la incubación, se vio que había una completa inhibición del crecimiento del estafilococo en un centímetro o más alrededor del punto que contenía líquido de cultivo.

Existe, sin embargo, una diferencia que desde el punto de vista práctico constituye una distinción importante: mientras con la *lisozyma* los gérmenes más fuertemente inhibidos no eran patógenos para el hombre, los que resultaron más sensibles a la penicilina fueron los que nos infectan con mayor frecuencia.

Hasta este momento había descubierto que la contaminación por el hongo producía una sustancia bacteriostática difusible en el agar que resultaba muy selectiva en su acción y que afectaba a muchos microbios patógenos.

Esto sugirió enseguida la primera aplicación práctica de la penicilina, cual es facilitar el aislamiento de determinadas bacterias en el laboratorio. Al incorporar penicilina al medio de cultivo, los gérmenes penicilino-sensibles resultan completamente inhibidos, en tanto que los insensibles crecen libremente. De este modo resultaba fácil aislar un microbio no sensible a la penicilina entre millares de gérmenes sensibles. Los sensibles dejan simplemente de aparecer en el cultivo. Como es natural, no fue necesario preparar medios especiales de cultivo que contuvieran penicilina.

También empleé la penicilina para demostrar otros antagonismos bacterianos en forma espectacular”.

Asumido desde un principio como un hecho casual y fortuito, en el descubrimiento de la penicilina es imposible negar la implicación del carácter observador de A. Fleming. A diferencia de sus antecesores, Fleming, experimentado en antibiosis (salvarsán, prontosil, liozima), comprendió la importancia del fenómeno de inhibición del crecimiento bacteriano por parte del hongo y, en consecuencia, desarrolló diferentes estudios que determinarían el descubrimiento de la penicilina.

Éste, comienza con el encargo de preparar un capítulo acerca de los estafilococos para un tratado de Bacteriología; para este trabajo Fleming debía desarrollar una serie de pruebas complementarias que reprodujeran las experiencias descritas con anterioridad por un colega. La ausencia de especial interés (se trataba simplemente de comprobar las observaciones realizadas por otros investigadores) unida a la casualidad (el trabajo desarrollado coincidió con las vacaciones estivales de 1928), confluyen en que a principios de septiembre de ese mismo año Fleming, durante las comprobaciones rutinarias de las placas de *Staphylococcus*, observara un hecho fantástico. Sentado ante su microscopio examinó una a una las diferentes placas hasta que en el borde de una de ellas vio una masa verde azulada.

Es en este punto donde entra en juego la pericia de Fleming. Como bacteriólogo, la contaminación localizada suponía, de acuerdo con los postulados de R. Koch, una especie de vergüenza al constituir el signo humillante de un trabajo descuidado; aparte quedaba la disculpa de que, por la frecuente apertura y manejo de las placas Petri, Fleming corría el peligro de que un germen extraño, como la espora de un hongo ambiental, se

depositase sobre la placa, se alimentase de la nutritiva mezcla y fundase una colonia de hongos que se multiplicasen rápidamente. En vez de tirar la placa contaminada al vertedero, continuó estudiándola, comprobando que alrededor de las colonias del hongo invasor se había formado un halo libre de crecimiento bacteriano.

Fleming, guiado por su experiencia en fenómenos de inhibición, realizó cultivos puros del hongo en medio de cultivo de Sabouraud. Así se inició la cadena de eventos que culminaría con la obtención de uno de los agentes terapéuticos más importantes de la historia, refiriéndose en la bibliografía existente el hecho de que prácticamente toda la penicilina preparada con fines clínicos en Inglaterra y América hasta 1943 se obtuvo de cultivos procedentes de aquel tubo inicial de A. Fleming.

En definitiva, un hecho fortuito como es la contaminación de un crecimiento bacteriano en un laboratorio de bacteriología medió en uno de los descubrimientos más importantes del siglo XX y de mayor trascendencia para la humanidad; quien le habría dicho a Fleming que cuando, al observar la inhibición del crecimiento bacteriano producida por el hongo contaminante, estaba ante el principio de la salvación de millones de personas en todo el mundo: “¡Eureka!”.

Pero, como acabamos de ver, no se puede hablar sólo de casualidad. Seguramente, dada nuestra continua búsqueda del saber, el descubrimiento de la penicilina fue algo inevitable, producto del afán investigador del ser humano, de la búsqueda del remedio que se encuentra socialmente vinculado a un concepto de progreso, que no es el de un acontecer del que no somos responsables, algo que nos ocurre, sino, todo lo contrario: el progreso es el producto de nuestra acción, de nuestro esfuerzo por conocer cada vez más y mejor, por mejorar nuestras condiciones de existencia y hacerlas menos azarosas, más sometidas a nuestro control. Pensado de una u otra forma, fue un descubrimiento buscado. Si no hubiese sido la penicilina, nuestra búsqueda hubiese dado otros frutos, quizás por un camino totalmente distinto.

Como el propio Fleming afirmara: “Es cierto que todos los bacteriólogos han visto sus placas de cultivo contaminadas con mohos. También es probable que algún bacteriólogo haya advertido cambios similares a mi, pero no hay duda de que en ausencia de un interés especial en la búsqueda de sustancias antibacterianas naturales, las placas hubieran sido separadas para su limpieza”.

Y haciendo gala del sentido del humor británico, apostillaba: “En los periódicos han aparecido muchas referencias acerca del origen de la penicilina. Una de ellas contó que una ligera brisa, en una ráfaga, llevó el espora del hongo desde el exterior, a través de la ventana, hasta la placa de cultivo. En otras se decía que el espora había sido proyectado por el estallido de una bomba alemana. Pero la mejor de todas la encontré en un <<Church Magazine>>. Allí se decía que la causa de todo era una distracción mía, debida a que, acostumbrado a llevar al hospital unos sandwiches para desayunar, cierto día se me olvidó comer el desayuno y al siguiente me comí los sandwiches pasados, que habían criado moho. En aquel entonces (siempre según el periódico) yo padecía unos diviesos que resultaron curados milagrosamente. Como cuento no está mal, pero no es menos fantástico que la fábula que apareció en la prensa de muchos países, según la cual yo había salvado dos veces la vida de mi gran compatriota Winston Churchill”.

Y en un discurso pronunciado en la Real Academia de Medicina de Sevilla planteaba cómo la fortuna y el trabajo concienzudo habían sido los pilares de su labor investigadora:

“La suerte ha jugado un papel nada despreciable en la historia de la penicilina y, por consiguiente, en mi vida. Fue un hecho fortuito la contaminación de mi cultivo de bacterias por un hongo que yo no deseaba. Fue también un hecho fuera del alcance de nuestra voluntad que el descubrimiento de la penicilina, realizado en 1928, se mantuviera casi inédito durante más de diez años, hasta el momento en que nos vimos arrastrados a una gran guerra, y en cuyas circunstancias es posible realizar extraordinarias producciones que no se alcanzarían en tiempo de paz. La fortuna juega, pues, un cierto papel en nuestros asuntos, cuyo control creemos a veces poseer, pero en los que no somos en realidad más que simples peones movidos por un Poder superior, que regula este conjunto de jugadas a las que llamamos Vida. Pero, a despecho de lo imprevisto, no es menos cierto que hemos de trabajar intensamente, y comprender que sólo trabajando es como llegaremos a hacer algo. Sólo de este modo podremos captar a la fortuna y evitar que las oportunidades favorables se pierdan para siempre”.

Y es que, a pesar de las objeciones que puedan plantearsele, Fleming consiguió “mostrar al mundo cómo la inteligencia, la observación, e incluso la modestia ante los hechos que son observados por un hombre de ciencia, pueden lograr lo que algunas veces no se consigue con grandes recursos técnicos” (P. Laín Entralgo).

Al margen de sus beneficios clínicos (“sus resultados son tan espectaculares que, en verdad, parecen milagrosos”, diría algunos de sus primeros investigadores clínicos), la llegada de la penicilina originó un cambio radical en el modelo a seguir en el trabajo científico, provocando un notable giro en el desarrollo metodológico. Fue un modelo de búsqueda de otras sustancias de origen natural, pues, hasta la fecha de su descubrimiento, las moléculas activas únicamente eran de carácter químico. Así se pudieron encontrar rápidamente la penicilina V, la estreptomicina, y el cloranfenicol; más tarde, mediante modificaciones químicas de la estructura principal de la penicilina, se posibilitaba la producción selectiva de sustancias con actividades y espectros mejorados, como las aminopenicilinas. Por otra parte, la penicilina fue un modelo a seguir en el estudio de los mecanismos de acción de los nuevos antibióticos, así como de los mecanismos de resistencia bacteriana.

El precedente

Los hallazgos de Pasteur y Fleming, que dieron lugar a dos líneas clave en la terapéutica antimicrobiana: el de la prevención, con las vacunas bacterianas, y la del tratamiento, con el desarrollo de los antibióticos, probablemente tuvieron su precedente en relación a las investigaciones microbiológicas en las que la serendipia ha jugado un papel importante en la vacunación antivariólica, impulsada por Edward Jenner a finales del siglo XVIII y que constituye uno de los principales logros en la sanidad pública de todos los tiempos.

A mediados del llamado “siglo de las luces” (o “siglo de las fiebres en el ámbito médico) los estragos de la viruela se percibían en todo el mundo. Así lo recoge Johan W. Goethe en su extraordinario libro **Poesía y Verdad**: “ Finalmente, el mal (la viruela) cayó sobre nuestra casa y nos atacó con especial virulencia. Todo el cuerpo me quedó sembrado de pústulas y, con la cara tapada, tuve que permanecer en cama cegado y con gran sufrimiento durante varios días”. Junto a las formas mortales que atacaban preferentemente a los niños (“cuchillo de los niños”), se observaron otras cuya curación se pagaba al precio de huellas indelebles que desfiguraban gravemente (picado de viruela) y que afectaban por igual a todas las clases sociales. Voltaire describió perfectamente la situación: “De 100 personas, 60 por lo menos, tienen la viruela; de esas 60, 10 se mueren en los años más favorables y 10 conservan para siempre sus molestos restos. He aquí, pues, que la quinta parte de los hombres muere o se afea por causa de esta enfermedad, sin duda alguna”. En medio de ese dramático panorama, el debate sobre la variolización –no vacunación- recorría Europa, después de que su técnica, consistente en inocular linfa de pústulas variolosas

humanas, fuese introducida en el Continente europeo por lady Wortley-Montague, esposa del embajador inglés en Constantinopla (el origen de la variolización se remonta a las antiguas civilizaciones de China e India y a principios del siglo XVIII se practicaba de una forma relativamente generalizada en Oriente).

A Edward Jenner, conocedor de la técnica de la variolización y, por tanto, sabedor de que el organismo humano se hacía resistente frente a un segundo ataque de viruela (lo que también era extensivo a algunas otras enfermedades infecciosas, le sorprendía la sana belleza de las lecheras de la región donde trabajaba como médico –Gloucestershire– y decidió hacer algunas observaciones por su cuenta. Los estudios le condujeron a formular la hipótesis, apoyada por el saber popular, de que las ordeñadoras habían sufrido ya los efectos de una enfermedad semejante a la viruela humana, pero mucho más benigna, que contraían en su continuo trabajo con las vacas y que el agente contaminante se localizaba en las ubres. Las dos enfermedades, la viruela vacuna y la viruela simple, son tan semejantes, que quien padece una queda protegido contra la otra. Para probar sus hipótesis, Jenner contagió deliberadamente con la viruela vacuna (vacunación) a algunos niños y jóvenes a cuyos padres había podido persuadir de la verdad de sus opiniones. El resultado del primer ensayo, realizado en mayo de 1796 en un niño de ocho años, James Phipps, con linfa de las pústulas de viruela vacuna extraídas de la mano de una ordeñadora llamada Sarah Nelmes, demostró que Jenner tenía razón: unas semanas después comprobó la inmunidad del niño inoculándole una muestra de viruela fresca. Dos años después publicó un célebre folleto donde afirmaba: “La viruela de las vacas es un preservativo garantizado contra la viruela ordinaria”. Así fue como surgieron la primera teoría acerca de la inmunización y el primer método terapéutico preventivo, la vacunación (término introducido por Pasteur en reconocimiento de los trabajos de Jenner), que permitiría siglo y medio después proteger a los habitantes del mundo entero y erradicar prácticamente la viruela, tal como había vaticinado el propio Edward Jenner en 1.801: “Esta práctica acabará conduciendo a la erradicación de la viruela, el azote más espantoso de la raza humana”. El último caso de viruela verificado en el mundo se produjo en Somalia en 1977.

Hasta aquí parece que habría poco margen para hablar de serendipia, pues una vez que Jenner decidió estudiar la extraña inmunización de las lecheras de su tierra natal e idear la vacunación de los pacientes para prevenirlos de la enfermedad, la investigación se planteó de forma metódica y ordenada. Sin embargo, los autores que, como E. L. Compere y R. M Roberts, plantean el descubrimiento de la vacunación como una verdadera

serendipia lo hacen desde la perspectiva de que el hallazgo no vino como resultado de “un largo y penoso trabajo de laboratorio”, sino más bien del fino oído y la buena memoria de Edward Jenner.

En efecto, Jenner había nacido en Berkeley, condado de Gloucester, en 1749, hijo de un clérigo que murió cuando él apenas contaba 6 años de edad. Criado con la ayuda de un hermano mayor desde muy temprano mostró su interés por la historia natural. Al poco tiempo de iniciar sus estudios de medicina, cuando tenía 19 años de edad, oyó contar a una lechera de su tierra que las ordeñadoras afectadas por el cow-pox o viruela vacuna no contraían la viruela humana. Dos años después, Jenner marchó a Londres a proseguir sus estudios con el famoso cirujano John Hunter, en cuya casa vivió durante un par de años. Al finalizar los estudios, a pesar de la sólida formación recibida, de su prometedora carrera y de recibir tentadoras ofertas de trabajo como médico y naturalista, decidió regresar a Berkeley y ejercer como médico rural.

Allí volvió a encontrarse con lo que años atrás había oído a la lechera acerca de la prevención de la viruela. Los campesinos del condado de Gloucester conocían perfectamente que la viruela vacuna, que se manifestaba por pequeñas erupciones en las ubres de las vacas, podían contagiar a las personas encargadas de ordeñarlas y que, cuando surgía alguna epidemia de viruela, éstas permanecían inmunes o enfermaban muy raramente, incluso cuando atendían a los enfermos y permanecían en estrecho contacto con ellos. A partir de 1775 comenzó a investigar por su cuenta, animado por la recomendación de su maestro John Hunter: “No pienses más, ensaya; se paciente y exacto”. Y Jenner fue las dos cosas: dos décadas más tarde pondría en práctica su teoría y realizaría el primer ensayo de vacunación humana. Así lo cuenta el propio Jenner en el ensayo publicado en 1798:

“Para observar mejor cómo evolucionaba la infección inoculé la viruela vacuna a un niño sano de ocho años. La vacuna procedía de una pústula del brazo de una ordeñadora, a quien había contagiado la vaca de su señor. El 14 de mayo de 1796 se la inyecté al niño a través de dos cortes superficiales en el brazo, cada uno de los cuales tenía la anchura de un pulgar. El séptimo día se quejó de pesadez en el hombro; el noveno perdió el apetito, tuvo algo de frío y un ligero dolor de cabeza; durante todo el día se encontró enfermo y pasó la noche inquieto, pero al día siguiente volvió a encontrarse bien. La zona de los cortes evolucionaba hacia la fase de supuración, ofreciendo exactamente el mismo aspecto que adquiere la materia virulosa... Para cerciorarme de que el niño, levemente infectado por la viruela vacuna, había quedado realmente inmunizado contra la viruela

humana, el 1 de julio le inyecté materia virulosa que había extraído con anterioridad de una pústula humana. Se la apliqué profusamente mediante varios cortes y punturas, pero no dio lugar a ningún ataque de viruela. En los brazos aparecieron los mismos síntomas que provocan las sustancias virulosas en los niños que han sufrido variola o viruela vacuna. Al cabo de algunos meses, le volví a inocular materia virulosa, que en esta ocasión no produjo ningún efecto visible en el cuerpo”.

Jenner pudo demostrar así las ventajas de la vacunación con viruela vacuna frente a la variolización: no podía causar la muerte, no dejaba cicatrices ni señales indelebles en la cara y los vacunados no representaban ninguna fuente de contagio. Como señala Compere, el cuidadoso y paciente médico de Berkeley sería recordado ya “por haber presentado al mundo una vacuna que ha salvado a muchos millones de personas de una muerte horrible de viruela y a muchos millones más de una tremenda desfiguración”. Y todo ello con la precariedad en la que trabajaba un médico rural antes de que la medicina entrara definitivamente en su etapa científica. Jenner no llegó a leer el exquisito libro **Elogio de la imperfección**, escrito dos siglos después de su descubrimiento por la investigadora italiana Rita Levi-Montalchi, en el que se describen las investigaciones precarias en las que trabajan muchos de los grandes descubridores, pero hubiera compartido su tesis de hacer de la necesidad virtud y de plantear la casualidad como una reacción frente a la exigencia de cambio.

En definitiva, en el desarrollo de la prevención y el tratamiento de la enfermedad infecciosa a partir del Mundo Moderno se puede trazar una línea recta que va desde Edward Jenner a Alexander Fleming, pasando por un punto central representado por Louis Pasteur. En la labor investigadora de todos ellos intervino en uno u otro momento la serendipia, pero nada hubiera sido posible sin el genio, la intuición, el afán innovador, el entusiasmo y la sólida formación de cada uno de ellos. Y es que, como señala el físico americano Joseph Henry: “Las semillas de los descubrimientos están constantemente flotando alrededor de nosotros, pero sólo echan raíces en las mentes preparadas para recibirlas”.