

UNO DE LOS NUESTROS

Paul Ehrlich: pionero de la quimioterapia

José M. Castro González¹, Hilda Sandoval Hernández²

1. Dpto. de Biología Molecular, Área de Microbiología. Facultad de CC. Biológicas y Ambientales. Universidad de León. E-24071. León

2. IES Claudio Sánchez Albornoz. Avda. Mariano Andrés 1. 24008-León

1. jm.castro@unileon.es; 2. mhsanh@unileon.es

Cien años después de su muerte, Paul Ehrlich es conocido fundamentalmente por los hallazgos relacionados con las técnicas de tinción que sentaron las bases de la quimioterapia. Sin embargo, sus aportaciones en los campos de la Microbiología, la Inmunología y las enfermedades infecciosas fueron impresionantes. Su investigación en quimioterapia se encaminó, tras un arduo trabajo, hacia la formulación del compuesto arsenical denominado Salvarsán, efectivo en el tratamiento contra la sífilis y utilizado durante la primera mitad del siglo XX hasta que fue sustituido por el antibiótico penicilina. Este avance representó el primer triunfo terapéutico sobre una enfermedad infecciosa en el hombre. El éxito de Ehrlich se debe, como él mismo manifestó, a la aplicación de las 4 *ges*: *geduld* (paciencia), *geschick* (capacidad), *glück* (suerte) y *geld* (dinero).

Introducción

Ehrlich nació el 14 de Marzo de 1854 en Strehlen, cerca de Breslau en Silesia (originalmente perteneciente al imperio prusiano, ahora en Polonia). Sus padres, de origen judío, fueron Ismar Ehrlich, un industrial, y Rosa Weigert, una mujer de enorme talento. Ehrlich comenzó sus estudios en Breslau (hoy Wroclaw). No fue un estudiante especialmente aplicado y le disgustaba sobremanera tener que realizar exámenes, aunque destacaba en matemáticas y latín. En la misma ciudad y a los 18 años comenzó, sin excesivo entusiasmo, sus estudios universitarios recibiendo un curso introductorio de ciencias naturales. Al parecer solía hacer novillos, algo que suplía con la lectura de libros. Los estudios continuaron durante tres semestres en la universidad recién fundada de Estrasburgo (Francia), ciudad determinante en el devenir de su futuro científico, así como en las universidades de Friburgo y Leipzig (Alemania), lugar éste último donde comenzó a realizar su trabajo independiente de investigación y donde presentó su tesis en 1878: *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*. La tesis recoge y clasifica los colorantes sintéticos más importantes y describe las anilinas y sus aplicaciones químicas, tecnológicas e histológicas, es decir como

Forma de mencionar este artículo: Castro, J.M., Sandoval, H. 2015, Paul Ehrlich: pionero de la quimioterapia. *AmbioCiencias*, 13, 83-95. Revista de divulgación científica editada por la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León, ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

agentes de tinción para diferenciar tejidos, poniendo por tanto en valor el significado de las tinciones en medicina.

La importancia del contexto

Ehrlich tuvo la enorme oportunidad de desenvolverse en un contexto privilegiado y se relacionó ya desde sus tiempos de estudiante de medicina con grandes personajes de la ciencia, confirmando la idea de que el entorno de trabajo y el espíritu crítico circundante suelen ser determinantes en el devenir de un investigador. Algunas pinceladas acerca de la relación personal o profesional que mantuvo ya desde temprano con alguno de ellos permiten tener una visión más certera en dicho contexto.

El bacteriólogo Karl Weigert, primo de Ehrlich y nueve años mayor, fue en 1871 el primero en teñir bacterias y demostrar su existencia en secciones tisulares. Este avance sería fundamental en el desarrollo posterior del trabajo de Robert Koch, así como del mismo Ehrlich, quien se refirió a él en el contexto de uno de sus trabajos monográficos, manifestando que contenía las directrices de trabajo que regirían el resto de su vida. Ambos mantendrían una relación de amistad y profesional duradera. Weigert mejoró ostensiblemente las técnicas de tinción histológicas; por este motivo se le asocia en el ámbito médico con la investigación en el cerebro y la médula espinal, y de aquí con la Neurología y la Psiquiatría, aunque su interés abarcó todo el ámbito de la Patología.

En la facultad de medicina de Breslau, Ehrlich trabajó con Rudolf Heidenhain (1834-1897) quién también tendría una gran influencia sobre él. Heidenhain fué nombrado *Herr Professor* muy joven. No deja de sorprender que fueran los estudiantes quienes primero se quejaron de su juventud con argumentos como: “uno no puede tener mucho respeto por la disciplina que puede ser representada por un profesor de 25 años de edad”. Lo cierto es que con su diligencia y competencia se ganó el respeto general convirtiéndose en uno de los miembros más ilustres. Entre otras contribuciones ideó un estómago artificial, mejorado más tarde por uno de sus alumnos más conocidos (mención aparte del propio



Weigert), Ivan P. Pavlov (1849-1936), personaje reconocido inmediatamente por cualquier estudiante de veterinaria, medicina o que sea simple aficionado a la fisiología.

Figura 1. Aspecto del laboratorio de Ehrlich repleto de libros y objetos diversos desordenados.

Julius Cohnheim (1839-1884), también maestro de Ehrlich en Breslau, fue muy popular y exitoso como profesor. Cohnheim fue discípulo de Rudolf L. Karl Virchow (1821-1902), a menudo reconocido como el padre de la patología moderna. Virchow no solo mantuvo una actitud de oposición a la idea de que las bacterias fueran agentes etiológicos de enfermedades, sino que también es conocida su falta de aceptación de la teoría de Darwin de la selección natural, argumentando su escasez de evidencias científicas; Virchow igualmente opinaba que el hombre de Neandertal (descubierto en 1856) habría sido un individuo más bien raquíptico y con deformidades craneales, en vez de precursor del hombre moderno con algunas características arcaicas. Cohnheim es un ejemplo representativo de los muchos discípulos bien formados que complementan, modifican o mejoran las ideas de sus maestros; así, entre sus contribuciones está la teoría que lleva su nombre y que proclama que la migración de los leucocitos o diapédesis es carácter esencial de la inflamación, idea revolucionaria en patología y con la que corrigió a su maestro que la rechazaba.

El médico anatomista alemán Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921) impresionó a Ehrlich durante su periodo en Estrasburgo. Fue conocido por ser quien asignó el nombre de neurona a la célula nerviosa, basándose en buena parte en los descubrimientos de Santiago Ramón y Cajal. También estudió los filamentos basófilos teñidos constituyentes de la cromatina, el material presente en el núcleo; el significado de este material permanecía aún por ser descubierto para la biología celular, acuñando en 1888 el término cromosoma para describirlos (nótese la alusión en el nombre nuevamente a sus características tintoriales). Waldeyer observó las muchas horas extra que Ehrlich, aquel alumno carente en esos momentos de conocimientos formales de química, dedicaba a la realización de preparaciones histológicas con colorantes de anilina y que mejoraba con aportaciones propias. La relación entre ambos se convertiría en una amistad perdurable.

Otro profesor de la universidad de Estrasburgo fue Ferdinand J. Cohn (1828-1898) que estimuló a Ehrlich a usar colorantes en sus investigaciones (¡otra vez los colorantes!), y con quien realizaría conjuntamente diversas preparaciones histológicas. Cohn fundó en 1866 el primer instituto conocido de fisiología vegetal, aunque se dedicaría al estudio y clasificación de las bacterias; pero su bien merecida fama se debe al descubrimiento de las endosporas bacterianas, auténticas formas de resistencia frente a condiciones ambientales adversas, desentrañando junto con Louis Pasteur y John Tyndall algunos famosos equívocos históricos relacionados con la generación espontánea. Cohn analizó la etio-

logía bacteriana de diversas enfermedades infecciosas y colaboró con Robert Koch en la preparación del tratado sobre el carbunco, enfermedad muy conocida y desde luego de triste actualidad como agente de guerra biológica (ántrax).

Friedrich von Frerichs (1819-1885) fue también profesor de Ehrlich y muy conocido por su investigación sobre el riñón y el hígado, así como su investigación pionera sobre la esclerosis múltiple. También tuvo como alumno, entre otros, a Paul Langerhans (1847-1888), quien seguro no pasará tampoco desapercibido para el lector. Langerhans ya trató sobre el tema de las células pancreáticas productoras de insulina en su tesis doctoral. Von Frerichs nombró a Ehrlich asistente en su clínica en Berlín, cargo que ocuparía entre 1878 y 1887. Ehrlich aplicó las técnicas de su maestro a la hematología en tinciones de preparaciones secas de sangre comprobando la existencia de diversidad morfológica, ya que unas células tenían afinidad por colorantes básicos mientras que otras mostraban dicha afinidad por los ácidos o por los neutros. Este hallazgo tuvo una rápida aplicación en el campo clínico ya que permitió, por ejemplo, clasificar los glóbulos blancos en linfocitos y mielocitos o leucocitos en sentido estricto, y éstos en neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Ehrlich descubrió asimismo los mastocitos o células cebadas, que tienen un papel fundamental en los procesos inflamatorios. Estos trabajos le permitieron adentrarse en el estudio de enfermedades de la sangre como la leucemia, la leucocitosis, la linfocitosis o la eosinofilia. Esta etapa fue muy fructífera a efectos de publicaciones científicas.

El entorno científico. Contribuciones de Paul Ehrlich

El 24 de marzo de 1882 Ehrlich fue uno de los médicos que asistió a la conferencia de Robert Koch sobre la tuberculosis en la que comunicó el descubrimiento de su agente causal; Ehrlich manifestaría a propósito: “la noche está en mi memoria como mi mayor experiencia científica”. Al finalizar le solicitó un cultivo para intentar teñir la bacteria. Con este objetivo usó el colorante fucsina ácida, publicando el método que modificado introdujeron después Franz Ziehl (1859-1926) y Friedrich Neelsen (1854-1894). La tinción Ziehl-Neelsen o de la ácido-alcohol resistencia es hoy en día el procedimiento de tinción de elección para las micobacterias. El mismo Koch reconocería poco más tarde el valor de la tinción de Ehrlich en el diagnóstico de la tuberculosis, pero también sirvió de base en el desarrollo de la tinción más popular en microbiología, la tinción de Gram. Durante esta etapa Paul Ehrlich estudió además la llamada diazoreacción para diagnosticar la fiebre tifoidea, que demostraba la presencia de urobilinógeno en la orina.

Paul Ehrlich se casó en 1883 con Hedwig Pinkus, de 19 años de edad e hija de un próspero industrial textil. Un año más tarde fue nombrado profesor titular y, en 1885, realizó su *habilitationsschrift* (lectura de habilitación) titulada: “*Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farben analytische Studie*”, en relación con los requerimientos de oxígeno de los organismos. Ehrlich puso de manifiesto otras observaciones destacadas como que la barrera hematoencefálica impedía que el cerebro tomara los colorantes vitales. Publicó varios trabajos de carácter farmacológico sobre el azul de metileno, el yodo, el alcaloide sintético 'thallin' y la cocaína.

A la muerte de von Frerichs en 1887, su sucesor Gerhardt encargó a Ehrlich realizar práctica clínica, lo que le disgustó y provocó el abandono del hospital de la Charité. A continuación se cualificó como privatdozent de la Facultad de Medicina de la Universidad de Berlín con la habilitación previamente conseguida. Ehrlich enfermó poco más tarde de tuberculosis contraída en el laboratorio y auto diagnosticada a partir de una muestra de esputo. Se desplazó a Egipto con la intención de recuperarse y regresó dos años más tarde reiniciando su trabajo en un laboratorio montado en su propio domicilio, el cual fue sufragado por su suegro.

En 1890 Robert Koch, a la sazón director del recién establecido *Institut für Infektionskrankheiten* (instituto para el estudio de las enfermedades infecciosas), le encargó supervisar la unidad de tuberculosis del Hospital Moabit de Berlín para que investigara el tratamiento de la enfermedad con la tuberculina. Su trabajo demostró la ineficacia de la tuberculina, si bien apuntó la posibilidad de que pudiera ser usada como técnica de diagnóstico. En estos años Ehrlich publicó sus primeras aportaciones en relación con venenos obtenidos de plantas como la ricina, que demostraban que usando dosis pequeñas, repetidas y crecientes se inducía la producción de títulos altos de antitoxinas, así como que la inmunidad que inducían era específica, de larga duración y que aparecía antes de una semana. En una de las aportaciones aparece el término *antikörper* (anticuerpo), pero además se definen las bases del procedimiento de obtención de la antitoxina diftérica, realiza estudios sobre la inmunidad del neonato y pone de manifiesto la importancia de la lactancia materna, demostrando que durante ese periodo de vida las antitoxinas resisten a la digestión. Por lo tanto es en este periodo cuando comenzó a trabajar en un nuevo campo, la inmunidad. Se sabía ya que las bacterias producían toxinas y que el organismo se defendía produciendo antitoxinas. Ehrlich estudió el fenómeno y las leyes científicas por las que se regía.

Ehrlich también trabajó en este periodo con tinciones de tejidos vivos observando que el azul de metileno, un colorante sintético de carácter básico, no era venenoso a dosis relativamente bajas y que era incorporado por los tejidos mostrando el lugar del organismo donde se absorbe y expulsa oxígeno; en otras palabras, estaba haciendo perceptibles procesos vitales utilizando métodos histoquímicos. Se demostraba así que los colorantes tenían apetencias específicas y que de este modo podrían potencialmente utilizarse con fines terapéuticos, es decir surge el concepto de toxicidad selectiva y por lo tanto es aquí donde se encuentra el germen de la quimioterapia. Ehrlich usó el azul de metileno para teñir las terminaciones nerviosas y los plasmodios (parásitos del género *Plasmodium*, algunas de cuyas especies son responsables de la malaria o paludismo humano). El colorante no era tóxico para el organismo pero mataba los plasmodios.

Koch nombró a Ehrlich en 1891 “asistente no remunerado” del ya mencionado Instituto de Enfermedades Infecciosas en el que, por su origen judío, no pudo ocupar ningún puesto de responsabilidad. En esta época la difteria golpeaba duramente a la población, particularmente infantil, en la que producía una elevada mortalidad. En estos años fue cuando su amigo y colega Emil A. von Behring (1854-1917) descubrió la antitoxina del tétanos (1890), junto con el bacteriólogo japonés Shibasaburo Kitasato (sí, el lector avisado ha adivinado que Kitasato es el nombre, asignado en su honor, de un tipo de matraz). Poco después von Behring hizo públicos los resultados de su trabajo sobre la aplicación del suero contra la difteria, en relación con la cual demostraba que el poder de resistencia a la enfermedad no reside en las células del cuerpo, sino en el suero sanguíneo libre de células; por este trabajo obtuvo el primer Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1901. Gracias a las aportaciones de Ehrlich, von Behring pudo disponer de suero antidiftérico normalizado y con título alto (alta concentración de anticuerpos). Lo curioso de la historia es que von Behring *aconsejó* a su amigo que renunciara a los derechos de comercialización del suero, pues de este modo podría conseguir una cátedra y la dirección de un laboratorio estatal, algo que no se cumplió y que sería el motivo de una futura y perdurable enemistad.

A finales de 1896 Ehrlich fue nombrado director del Instituto para la investigación y evaluación del suero (*Institut für Serumforschung und Serumprüfung*) en Steglitz, un barrio periférico de Berlín; en realidad se trataba de una nueva especialidad o rama del instituto de enfermedades infecciosas de Koch, establecida para cubrir el área de especialización de Ehrlich. En 1899 el instituto se desplazó a Frankfurt (Main) y se rebautizó como Instituto de Terapia Experimental (*Institut für experimentelle therapie*).

Uno de los colaboradores más relevantes de Ehrlich en esta etapa fue Max Neisser, médico y bacteriólogo alemán (1869-1938) que investigó propiedades y características relevantes de diversos grupos de microorganismos, y a quien el observador avisado reconocerá en un epónimo, la tinción de Neisser, método que revela la presencia de gránulos metacromáticos o de polifosfato, característica presente en determinadas bacterias gram positivas. Esta tinción tiene especial importancia en el diagnóstico del agente de la difteria *Corynebacterium diphtheriae*. No debe confundirse el nombre con el de Albert (su tío), que había sido compañero de clase de Ehrlich en Breslau, y también científico reconocido por ser el descubridor del agente de la enfermedad sexual conocida como gonorrea, y en cuyo honor el agente causal sería llamado (sí, se adivina nuevamente), *Neisseria gonorrhoeae*.

Ehrlich continuó sus estudios (entre 1899 y 1904) sobre la constitución de la toxina diftérica y su acción tóxica y es en estos momentos cuando aparece en una famosa publicación sobre la normalización del suero antidiftérico y cuando esboza la teoría de las cadenas laterales aplicada a la inmunología. Ehrlich distinguió la existencia en la toxina de un grupo *haptóforo* implicado en la unión y otro *toxóforo* implicado en el efecto tóxico, pero también un núcleo estable en la molécula de tipo *proteico* presente en el suero sanguíneo y una serie de *cadena laterales* inestables y quimiorreceptoras, de unión al grupo *haptóforo*, de modo similar a la especificidad que hay entre una “llave y su cerradura” (metáfora de Emil Fischer).

La teoría, aunque posteriormente modificada y ampliada, no ha perdido vigencia. La teoría de la inmunidad establece que las células tienen en su superficie moléculas receptoras específicas o *cadena laterales* que se unen a determinados grupos químicos de las moléculas de toxina; si las células sobreviven a esta unión, se produce una cantidad incrementada de dichas cadenas, algunas de las cuales son liberadas a la sangre en forma de antitoxinas circulantes (lo que hoy llamamos anticuerpos). Ehrlich también introdujo el término de «toxoides», o toxina que ha perdido su toxicidad y que mantiene la antigenicidad, y comunicó en 1898 el descubrimiento de la tetanolisina, toxina producida por el bacilo del tétanos.

La teoría de las cadenas laterales tenía muchos detractores que no reconocían la naturaleza exclusivamente química de la toxina diftérica y la antitoxina; probablemente el más conocido de los cuales fuera Svante August Arrhenius (1859-1927), quien es en realidad más conocido por su teoría de las disoluciones electrolíticas en la que afirmaba que los compuestos químicos disueltos se diso-

cian en iones. Curiosamente tampoco Arrhenius se libró a su vez de las críticas en relación con su teoría electrolítica y que provocaron, entre otras consecuencias, que se aceptara la defensa de su tesis doctoral con una calificación mínima. Sin embargo dicha teoría sería el motivo principal de la concesión del premio Nobel de química (1903). Arrhenius también se interesó por el origen de la vida, que consideraba una característica universal y no sólo propia de la Tierra, y además formuló la hipótesis de la "panspermia" según la cual los gérmenes de la vida están extendidos por todo el universo desarrollándose cuando encontraran condiciones adecuadas. Finalmente seguro despertará la curiosidad del lector el hecho de que fue quien afirmó, ¡en 1896!, que los combustibles fósiles podrían acelerar el calentamiento de la tierra.

Ehrlich tuvo, aunque menos, algunos defensores de su teoría; por ejemplo August P. von Wassermann (1866-1925), conocido por desarrollar un test serológico bastante popular de fijación del complemento para el diagnóstico de la sífilis, afirmó que no hubiera podido desarrollar la reacción que lleva su nombre sin las ideas de Ehrlich sobre la formación de los anticuerpos.

Hacia 1905 el interés de Ehrlich por la inmunidad decayó y su interés se retrotrajo a los tiempos del hospital de la Charité; se reencontró con la quimioterapia antiinfecciosa. Frankfurt marcó el comienzo de una investigación sistemática, que comenzó, como no, con el empleo de colorantes. Su investigación se basaba en la esperanza de encontrar uno que matara los microorganismos y no dañara a las células del organismo. De este modo pasó a primer plano su investigación sobre la tripanosomiasis. Se trataba de encontrar un colorante activo contra los microorganismos pero que no produjera daños en el organismo. Con Ehrlich trabajó, entre otros, un antiguo discípulo de Kitasato, Kiyoshi Shiga (1871-1957), conocido bacteriólogo japonés que describió el género bacteriano *Shigella* e identificó la especie *Shigella dysenteriae* agente causante de la disentería bacteriana. Demostraron que el colorante rojo tripán era eficaz en el tratamiento de la tripanosomiasis experimental de ratón (o "mal de caderas"); sin embargo su eficacia no era tal en mamíferos de mayor tamaño. Los resultados fueron relativamente decepcionantes y Ehrlich manifestaría más tarde a sus colaboradores que aunque sus cinco años de investigación sobre tripanosomiasis no habían producido ningún resultado útil, habían ampliado su conocimiento sobre los protozoos.

En 1906 Ehrlich se hizo cargo también como director de la *Georg Speyer Haus für Chemotherapie* en Frankfurt, un instituto privado de investigación que fue construido y dotado inicialmente con fondos provistos fundamentalmente

por la viuda del banquero de origen judío Georg Speyer, siguiendo la voluntad de éste. Este instituto de quimioterapia constaba de las secciones de química y biología, y estaba afiliado de hecho con el Instituto de Terapia Experimental, muy cercano físicamente. Tras comenzar su andadura, el objetivo era que se autofinanciara mediante el retorno de una parte de los beneficios conseguidos con las patentes, y que otra parte se destinara a los empleados, incluido el propio Ehrlich, en este caso con una parte no revelada pero presumiblemente relevante. Una parte de la dotación inicial así como el material utilizado en las investigaciones eran suministrados por las empresas Hoechst y Casella, que tenían a cambio derecho de veto sobre cualquier patente que fuera comercializable, pero sin embargo la elección de los temas de investigación eran prerrogativa de Ehrlich y sus colaboradores.

El Salvarsán o compuesto “606”

Ehrlich disponía ahora de las mejores fuentes de la industria química sintética y de un equipo pluridisciplinar que incluía patólogos, biólogos, químicos, bacteriólogos, y químicos orgánicos, y sus esfuerzos se centraron en los compuestos arsenicales con el objetivo de encontrar la bala mágica (como él la llamaba) contra la espiroqueta causante de la sífilis. Se basaron en las aportaciones de Anton Breinl y H. Wolferstan Thomas de la Universidad de Liverpool sobre compuestos arsenicales. Estos dos investigadores habían producido un compuesto orgánico de arsénico pentavalente (Atoxyl, nombre proporcionado por el fabricante en referencia a su pretendida falta de toxicidad), que había sido usado en el tratamiento de la tripanosomiasis. Ehrlich estaba convencido de que el arsénico era clave para curar la enfermedad venérea causada por el agente etiológico *Treponema pallidum*, que había sido descubierto recientemente.

Ehrlich y colaboradores se dedicaron a convertir el atoxil, una sustancia parasitotropa, en un tóxico bactericida que tuviera escasa o nula repercusión para el hospedador. Por un lado se estableció la verdadera fórmula del atoxil como aminoderivado del ácido fenilarsénico y por otro se sintetizaron literalmente centenares de compuestos arsenicales, entre ellos por ejemplo el derivado acetilado denominado arsacetina, compuesto activo frente al treponema pero abandonado por ocasionar lesiones en el nervio óptico. La arsacetina no era activa contra el tripanosoma *in vitro* y Ehrlich teorizó que administrado *in vivo* o bien despertaba defensas contra el agente en el organismo o bien se convertía en él en un compuesto activo. En 1910 se buscaron derivados en cuya molécula existieran grupos hidroxílicos asociados al arsenobenzol, entre ellos se encontraba el dioxi-

diamidoarsenobenzol (o arsfenamina) que poseía propiedades parasitotropas y no organotropas; este compuesto, que hacía el orden de prueba “606”, también fue bautizado con el nombre de Salvarsán (arsénico que salva, del latín *salvare*: salvar y del alemán arsen: arsénico). El nuevo compuesto resultó ser eficaz, curando la enfermedad y sin ser tóxico (aparentemente) para el paciente; algunos de los 605 compuestos probados anteriormente habían mostrado indicios prometedores pero también morían demasiados ratones. El '606' fue dado a conocer por Ehrlich en abril de 1910, en Wiesbaden, en el 27 Congreso Alemán de Medicina Interna.

No hay que olvidar la contribución de un nuevo discípulo que en 1909 Kitasato había recomendado a Ehrlich, Sahachiro Hata (1873-1938), especialista en la infección experimental por *Treponema pallidum* en conejos y que había estudiado la eficacia de los derivados del Atoxyl. Tampoco sería apropiado olvidar a Alfred Bertheim (1879-1914), un químico orgánico que había comenzado a trabajar con Ehrlich en 1906 en Georg-Speyer-Haus, que elucidó la estructura del atoxyl y sintetizó innumerables derivados, incluida la arsfenamina.

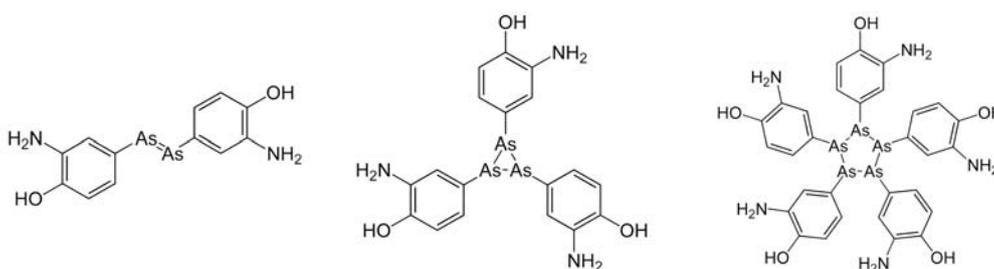


Figura 2. Estructura del salvarsán tal y como la propuso Ehrlich. En 2005 se ha dilucidado que la verdadera estructura no corresponde en realidad a un dímero sino a una mezcla de trímero y pentámero (Lloyd *et al.*, 2005).

La andadura del nuevo medicamento no fue, al principio, un camino de rosas. La empresa Farbwerke-Hoechst distribuyó gratuitamente 65.000 unidades entre la clase médica. En ocasiones se observaban efectos secundarios que justificaron que se sustituyera unos años más tarde por el compuesto “914” o Neosalvarsán, más soluble, fácil de usar y que no perdía eficacia. Este conjunto de trabajos significó su gloria y el comienzo de una fase revolucionaria para la terapéutica. El Salvarsán y el Neosalvarsán continuaron siendo ampliamente usados en Europa. Si bien estuvieron lejos de ser la bala mágica que hubiera sido deseable, fueron fundamentales hasta que se reemplazaron en poco tiempo por la penicilina (finales de los años 40). Su uso se extendió incluso más tarde en otros lugares donde la penicilina no era fácilmente disponible o tenía un precio

desorbitado.

La primera gran guerra dejó a Ehrlich muy afectado, interrumpiendo la actividad científica y cortando las relaciones con otros científicos. En 1915 se encontraba física y mentalmente exhausto y falleció de un derrame cerebral el 20 de agosto de 1915 en la ciudad Alemana de Bad Homburg. Fue enterrado en el cementerio judío de Frankfurt.

El nombre de Ehrlich se convertiría en familiar en todo el mundo y desde luego en cada hogar alemán hasta el momento en el que más tarde los nazis llegaron al poder, persiguiendo a su viuda y confiscando sus propiedades.

Las aportaciones de Ehrlich fueron fundamentales no solamente en la quimioterapia antimicrobiana sino también en la Microbiología, la Inmunología y las enfermedades infecciosas. Cuando Ehrlich fue preguntado por la idea que consideraba había dirigido su vida científica, indicó que cuando tenía 20 años y estaba esperando en el laboratorio de Weigert observó una preparación histológica al microscopio teñida de azul y rojo. Aunque en aquel momento Ehrlich no tenía conocimientos de histología, le impactó que algunas partes de la célula se teñían de rojo y otras de azul. Esta observación y significado de la “afinidad diferencial” le encaminaría en todos sus estudios posteriores sobre afinidad de los compuestos químicos.



Figura 3. Billeto de doscientos marcos alemanes (1996) con la imagen de Paul Ehrlich.

Bibliografía

- Androutsos, G. 2004. Paul Ehrlich (1854-1915): Founder of chemotherapy and pioneer of haematology, immunology and oncology. *Journal of BUON*. 9:485-91.
- Bosch, F., Rosich, L. 2008. The contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology*. 82:171-9.

- Calvo, A. 2006. Ehrlich y el concepto de "bala mágica". *Revista Española de Quimioterapia*. 19: 90-2.
- Chuaire, L., Cediell, J.F. 2008. Paul Ehrlich: de las balas mágicas a la quimioterapia. *Colombia Médica*. 39:291-5.
- Crivellato, E., Beltrami, C., Mallardi, F., Ribatti, D. 2003. Paul Ehrlich's doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells. *British Journal of Haematology*. 123:19-21.
- De Kruif, P. 2006. *Cazadores de microbios*. México: Editorial Porrúa.
- Drews, J. 2004. Paul Ehrlich: Magister mundi. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3: 797-801.
- Ehrlich P. 1956. *The collected papers of Paul Ehrlich*. En: Himmelweite F, Marquardt M, Dale H, editores. Nueva York: Pergamon Press.
- García Sánchez, J.E., Lucila Merino, M. 2010. Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 28(8): 521-533.
- Gensini, G.F., Conti, A.A., Lippi, D. 2007. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *Journal of Infection*. 54:221-4.
- Lloyd, N.C., Morgan, H.W., Nicholson, B.K., Ronimus, R.S. 2005. The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angewandte Chemie International Edition England*. 28; 44(6):941-4.
- Marquardt, M. 1954. Paul Ehrlich. Some reminiscences. *British Medical Journal*. 1: 665-7.
- Pamo Reyna, O. 2004. A propósito de los 150 años del nacimiento de Paul Ehrlich. Paul Ehrlich: de las tinciones a las balas mágicas. *Anales Real Academia de Medicina (Perú)*. 108-16.
- Paul Ehrlich: His life and achievements. 2007. En: The Paul Ehrlich Foundation. Dirmstein: Press office of the Paul Ehrlich Foundation. p. 8-13.
- Paul Ehrlich. Biography. Nobelprize.com. Consultado en septiembre de 2015. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1908/ehrlich-bio.html>
- Publikationsliste Paul Ehrlich. Consultado en septiembre de 2015: http://www.pei.de/cln_115/nn_157280/DE/institut/paul-ehrlich/paul-ehrlich-publikationen.html.
- Rubin, L.P. 1980. Styles in scientific explanation: Paul Ehrlich and Svante Arrhenius on Immunochemistry. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 35(4):397-25.
- Sakula, A. 1982. Robert Koch: Centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. 37: 246-51.

Winau, F., Westphal, O., Winau, R. 2004. Paul Ehrlich-in search of the magic bullet. *Microbes and Infection*. 6:786–9.

Witkop, B. 1999. Paul Ehrlich and his Magic bullets-revisited. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 143(4), 540-57.

Hilda Sandoval realizó su doctorado en Biología por la universidad de León como becaria del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT), del Ministerio de Asuntos Exteriores y del Instituto de Cooperación Iberoamericana. Ha sido investigadora contratada en las universidades de Georgetown y Temple en los Estados Unidos, Investigadora contratada del CSIC, técnico de la



Oficina de transferencia de resultados de la investigación (OTRI) y Profesora Asociada de Universidad. Actualmente es profesora del programa bilingüe de enseñanza de Biología en inglés de secundaria.

José M^a Castro es Dr. en Veterinaria por la universidad de León y Premio Nacional Fin de Carrera. Ha sido investigador postdoctoral Fulbright en los Estados Unidos y Jefe de investigación de la Cía. Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA, Aranjuez). También ha sido profesor visitante en el Dpto. de Biología

Molecular de la facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Actualmente es investigador del Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ICTAL) y Profesor Titular de Microbiología. Ha sido secretario de la comisión gestora que creó la Sociedad Española de Biotecnología (SEBIOT).

Tanto la Dra. Sandoval como el Dr. Castro poseen una dilatada experiencia de investigación pluridisciplinar en procesos microbianos y alimentarios centrada, principalmente, en diversos grupos de bacterias gram positivas de interés biotecnológico como estreptomicetos, bacterias lácticas y corinebacterias.