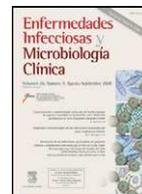




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009)

José Elías García-Sánchez^{a,b,*}, Enrique García^a y María Lucila Merino^c

^a Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^b Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2009

Aceptado el 17 de julio de 2009

On-line el 25 de enero de 2010

Palabras clave:

Paul Ehrlich

Quimioterapia antimicrobiana

Salvarsán

Sífilis

Centenario

RESUMEN

El objetivo de este artículo es recordar a Paul Ehrlich y sus aportaciones, particularmente las referentes a la quimioterapia antimicrobiana, al final de una década pródiga en celebraciones en torno a su persona y a su obra, especialmente porque en 2009 se conmemoró el centenario del descubrimiento de la actividad antitreponémica experimental del salvarsán y de los primeros estudios clínicos que demostraron su efectividad en la sífilis. Esta aproximación y homenaje se hace presentando algunos datos biográficos y sus logros científicos más importantes partiendo de sus publicaciones originales y analizando la película *Dr. Ehrlich's Magic Bullet* (1940) de William Dieterle.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

100 years of Dr. Ehrlich's magic bullet (1909-2009)

ABSTRACT

The aim of this article is to pay tribute to Paul Ehrlich and his contributions to science, in particular those related to antimicrobial therapy, at the end of a prodigious decade of celebrations to fête his person and work. The year 2009 marks the centenary of the discovery of the experimental anti-syphilitic activity of Salvarsan and the first clinical studies showing its efficacy against syphilis. This homage is conveyed through the presentation of bibliographic data, mention of his most important scientific achievements based on his original publications, and by analyzing the film *Dr. Ehrlich's Magic Bullet* (1940) by William Dieterle.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

«Paul Ehrlich nunca será olvidado».

Martha Marquardt¹

La primera década del siglo ^{xxi} ha sido pródiga en la conmemoración de acontecimientos de la vida de Paul Ehrlich. Muchas de sus contribuciones fueron esenciales para el desarrollo de la Medicina en el siglo ^{xx} y siguen de actualidad en el comienzo del siglo ^{xxi}. En 2004 se cumplieron 100 años del comienzo de sus investigaciones en el tratamiento de la tripanosomiasis experimental; en 2007, 100 años de la síntesis del salvarsán; en 2008, 100 años de la concesión del premio Nobel en Fisiología o Medicina, y en 2009, 100 años del descubrimiento de la actividad antitreponémica del salvarsán. Además, en 2004 se conmemoraron los 150 años de su nacimiento y en 2010 se celebra el

centenario de la comunicación a la comunidad científica de la eficacia clínica del salvarsán. A pesar de estos hechos, durante los años transcurridos del presente siglo su figura ha permanecido un tanto olvidada en la literatura médica de origen español^{2,3} y en la escrita en castellano⁴⁻⁶.

Paul de Kruif cierra *Cazadores de microbios* (*Microbe hunters* [1926]) con un capítulo dedicado al último de ellos: Paul Ehrlich. Novela la vida del investigador al mezclar lo real con sus impresiones y ofrece en algunos segmentos de su narración una visión un tanto negativa del científico, muy lejana de lo que fue en realidad. No obstante, su libro sigue siendo atractivo y ayuda a aproximarse tanto a Ehrlich como a otros pioneros de la Microbiología. De Kruif pensaba que si Ehrlich hubiera fallecido en 1899, cuando contaba 45 años, se habría considerado un fracasado⁷. Para el escritor y microbiólogo americano parece que el único éxito del alemán fue la consecución de una "bala mágica": el salvarsán, quizás porque escudriñó sus contribuciones en 1926, demasiado cerca de cuando se produjeron, y aún no se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joegas@usal.es (J.E. García-Sánchez).

habían valorado en su justa medida y recibido de forma generalizada el reconocimiento que se merecían. Las aportaciones de Ehrlich han sido numerosas e impactantes, pero hay que coincidir con Paul de Kruif en que la más importante fue la «bala mágica», porque supuso el primer tratamiento eficaz de la sífilis y plasmaba el principio fundamental de la quimioterapia: la toxicidad selectiva. Este concepto, derivado de sus observaciones acerca de los colorantes, ha sustentado el desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana y antitumoral que han tenido y tienen una enorme repercusión en la salud humana. La búsqueda de agentes quimioterapéuticos sigue siendo uno de los campos más importantes de investigación farmacológica en la actualidad. ¡Qué idea más sencilla y perfecta! Encontrar compuestos químicos que maten a las células enemigas o alteradas y que respeten las propias y las sanas. ¡Qué difícil de obtener! Tanto, que De Kruif señaló que nadie lo había seguido⁷. Habría que esperar hasta la década de 1930 para que Gerhard Domagk (1895–1964), sobre la base también del estudio de los colorantes, descubriera las sulfamidas y hasta la década de 1940 para que el descubrimiento de Fleming tomara cuerpo. En la investigación farmacológica actual la afinidad por los receptores es esencial, en quimioterapia se buscan sustancias con afinidad selectiva o aumentada por las células alteradas y microbianas, de origen natural, sintético o semisintético, anticuerpos monoclonales (solos o conjugados con fármacos) y preparaciones galénicas. La actuación sobre dianas no existentes en la célula eucariota ha hecho que los betalactámicos sean el prototipo de las balas mágicas dentro de los antibacterianos y su plasticidad química el de su amplio desarrollo.

Lo dicho convierte a Paul Ehrlich en el padre y fundador de la quimioterapia. Por sus aportaciones en otros campos se ha considerado pionero de la Histología, Hematología, Inmunología, enfermedades infecciosas, Oncología y Farmacología^{8,9}. Su aproximación al campo de las tinciones bacterianas diferenciales marcó la Microbiología y alguna de sus aportaciones sigue utilizándose en Bioquímica Clínica. Realmente, Paul de Kruif⁷ no tenía razón. Ehrlich, como señaló Emil Adolf von Behring (1854–1917), es un magister mundi¹⁰.

A su figura se puede llegar a través de sus publicaciones, de las revisiones de su vida y obra y de sus biografías. La práctica totalidad de sus escritos están disponibles libremente¹¹ y existe una traducción al inglés de todos ellos¹². La biografía que escribió su secretaria en Frankfurt, Martha Marquardt, es la mejor opción para acercarse a su vida¹³. Marquardt, además, participó en la edición de sus trabajos en inglés¹².

El objetivo de este artículo es facilitar la aproximación a Ehrlich, a su vida y, especialmente, a sus aportaciones científicas, sobre todo en el campo del tratamiento antimicrobiano. Para ello, se aportan algunos datos biográficos esenciales, se enumeran sus logros al partir de sus trabajos originales y se hace una aproximación a su presencia en el cine.

Paul Ehrlich y sus aportaciones a la ciencia

Sus primeros años

Paul Ehrlich (fig. 1) nació en el seno de una familia acomodada el 14 de marzo de 1854 en Strehlen, baja Silesia (Alemania), ciudad que actualmente pertenece a Polonia, donde se la conoce por Strzelin. Sus progenitores, de origen judío, fueron Ismar Ehrlich y Rosa Weigert^{13,14}.

De su infancia cabe resaltar el interés por los colorantes, una tónica que marcó toda su vida; fueron importantes la relación con su primo Carl Weigert (1845–1904), patólogo en la Universidad de Breslavia y experto en tinciones que lo introdujo en el campo de

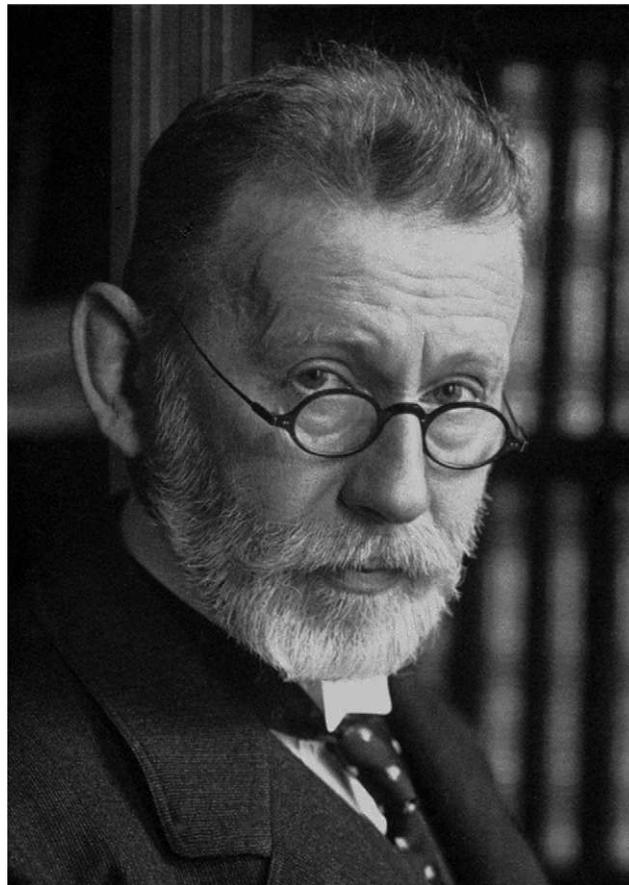


Figura 1. Paul Ehrlich (1854–1915).

los nuevos colorantes sintéticos, las anilinas¹⁵ y la amistad, que duraría toda su vida, y la relación con Albert Ludwig Siegmund Neisser (1855–1916), su compañero de clase y descubridor de *Neisseria gonorrhoeae*¹⁶.

Estudios de Medicina

Los realizó entre 1872 y 1877 en las universidades de Breslavia (Breslau, hoy Wrocław, Polonia), Estrasburgo, Friburgo y Leipzig. En este período mostró unas excelentes cualidades para la química y gran interés por los colorantes¹³. En 1877 publicó, mientras era estudiante, su primer trabajo, «Contribuciones al conocimiento de las anilinas y su utilización en técnicas microscópicas», un anticipo de su tesis en el que describió el colorante triácido¹⁷, la base de sus estudios en Hematología, que iría desarrollando ulteriormente¹⁸. En Leipzig se doctoró en 1878, a los 24 años, con la tesis *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. I. Teil: Die chemische Auffassung der Färbung. II. Teil: Die Anilinfarben in chemischer, technologischer und histologischer Beziehung* (Contribuciones a la teoría y práctica de las tinciones histológicas. Parte I: Concepto químico de la tinción. Parte II: Las anilinas sus relaciones químicas, tecnológicas e histológicas)^{13,14}. El estudio reflejó su pasión por los colorantes, enraizó sus investigaciones ulteriores, recogió la descripción de las células cebadas (*mastzelle*) en razón a sus granulaciones basófilas y señaló que las tinciones son reacciones químicas entre los colorantes y los tejidos que presentan un grado de especificidad y selectividad importante; fue fundamental en el desarrollo ulterior de la tinción histológica. En él subyacía el concepto de



Figura 2. Friedrich von Frerichs (1819–1885).

receptor^{19–21}. En Breslavia conoció a Robert Koch (1843–1910) cuando presentó el descubrimiento de la etiología del carbunco *Bacillus anthracis*²².

En la Charité de Berlín

De 1878 a 1887 trabajó con el Profesor Friedrich von Frerichs (1819–1885) (fig. 2) en la famosa *Charité* (Clínica de la Caridad) de Berlín, primero como asistente y luego como profesor titular¹⁴. Von Frerichs supo estimularlo y darle libertad, y permitió que se dedicara a la investigación¹³. Este período fue muy importante en lo personal y muy prolífico en lo profesional.

En lo personal, destaca su boda con Hedwig Pinkus (1864–1948) en 1883, el nacimiento de sus 2 hijas, Stephanie (1884–1966) y Marianne (1886–1963)^{14,23}, y la presentación de una tuberculosis pulmonar que se le diagnosticó en 1888¹⁵.

Mil ochocientos setenta y nueve marcó el comienzo de sus publicaciones en Hematología, en las que describió, en razón a sus afinidades por los colorantes ácidos, básicos o neutros, a basófilos²⁴, a eosinófilos y a neutrófilos²⁵ que diferenció de los linfocitos. Caracterizó a megaloblastos, a normoblastos dentro de la serie roja²⁶ y a las células de las leucemias linfoides y mieloides²⁷. Además, recogió el primer caso de anemia aplásica, un cuadro caracterizado por anemia, leucocitopenia y trombocitopenia²⁸. Sus logros lo hicieron merecedor de editar y colaborar en distintos libros^{18,29,30} y participar como ponente en congresos internacionales³¹.

En 1881 mejoró el empleo del azul de metileno como colorante bacteriológico³². La noche (7.00) del 24 de marzo de 1882 fue uno de los 36 médicos y científicos que asistió a la conferencia *Über Tuberkulose* (Acerca de la tuberculosis) que dictó Koch en la *Berliner Physiologischen Gesellschaft* (Sociedad de Fisiología de Berlín) en la que se comunicó el descubrimiento del agente causal de la tuberculosis (fig. 3). Ehrlich confesaría: «la noche está en mi memoria como mi mayor experiencia científica». Tras la exposición, le pidió a Koch un cultivo para intentar teñir la



Figura 3. Robert Koch (1843–1910) hacia 1883.

bacteria³³. Ese mismo año describiría la tinción que demostraba la resistencia a la decoloración por los ácidos (nitrógeno) de *Mycobacterium tuberculosis*³⁴. Accidentalmente descubrió el efecto favorecedor del calor en la tinción, dejó unas preparaciones teñidas encima de una estufa apagada para secar, a la mañana siguiente la habían encendido y para su sorpresa las bacterias se vieron mejor^{13,33}. La tinción de Ehrlich es la misma, en esencia, que la de Franz Ziehl (1859–1926) y Friedrich Neelsen (1854–1894), que sólo hicieron ligeras modificaciones ya previstas por Ehrlich. Su aportación serviría de base para el desarrollo de las tinciones diferenciales en Microbiología, como la de Gram⁴. Koch reconocería en 1883 el valor de la tinción de Ehrlich en el diagnóstico de la tuberculosis³³.

También en 1882 comunicó que la fiebre tifoidea puede diagnosticarse mediante la diazorreacción al demostrar el urobilinógeno en la orina³⁵. Al año siguiente (1883) introdujo esta prueba para la detección de la bilirrubina en la orina³⁶. La diazorreacción sigue utilizándose en la actualidad.

En 1884 lo nombraron profesor titular¹⁵. En 1885 realizó su *habilitationsschrift* («lectura de habilitación»): «Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie» («los requerimientos de oxígeno del organismo»)¹⁴. En ella formuló su teoría de las cadenas laterales aplicada a la incorporación de oxígeno y nutrientes específicos y vertió otras importantes observaciones, como que el cerebro no tomaba los colorantes vitales (barrera hematoencefálica). En ese año aparecieron algunos de sus estudios en Farmacología, en concreto con el azul de metileno³⁷ y el yodo³⁸. Posteriormente seguirían los del «thallin» (un alcaloide sintético)^{39,40} y la cocaína^{41,42}.

Durante 1886 demostró, dentro de sus estudios con tinciones vitales muy importantes en el desarrollo de su concepto de la quimioterapia, la afinidad del azul de metileno por las terminaciones del sistema nervioso⁴³.

Tras el fallecimiento de Frerichs en 1885, Ehrlich pasó a depender de Carl Gerhardt (1833–1902), lo que marcó un giro en su situación profesional, ya que se le encargó una actividad clínica directa. Descontento con su situación, acabó abandonando la *Charité* en 1887²². Este año se cualificó como *privatdozent* («lector») de la Facultad de Medicina de la Universidad de Berlín como resultado de su *habilitationsschrift* («lectura de habilitación») de 1885¹⁴.

A consecuencia de su trabajo con *M. tuberculosis*, desarrolló en 1888 una tuberculosis²², que él mismo diagnosticó tiñendo su esputo³³.

Durante casi 2 años viajó, en compañía de su esposa, a Egipto con el fin de recuperarse de la enfermedad gracias al clima de este país. En 1891 acabaría siendo tratado con la tuberculina de Koch¹⁵.

En toda esta época, al igual que ocurriría posteriormente, lo discriminaron profesionalmente a causa de su origen judío²¹.

Regreso a Berlín y trabajo con Koch

Durante 1889 volvió a Berlín, montó un laboratorio privado¹³ y comenzó su interés por la Inmunología. En 1891 publicó sus primeras aportaciones, 2 estudios con venenos de plantas, la ricina y la abrina, que demostraron que dosis pequeñas y crecientes producían títulos altos de antitoxinas y que la inmunidad que inducían era específica, aparecía a los 6 días y era de larga duración^{44,45}. En uno de ellos acuñó el término *antikörper* (anticuerpo)⁴⁵. Estos trabajos fueron la base del procedimiento de obtención de la antitoxina diftérica y de sus estudios sobre la inmunidad del neonato y del lactante.

Experimentalmente, demostró que la inmunidad del recién nacido procede de la madre, es de origen intrauterino y tiene corta duración. Comprobó que las madres inmunes transfieren la inmunidad a través de la leche y que las antitoxinas resisten la digestión en este período de la vida^{46–48}. Estas publicaciones lo han hecho merecedor de considerarse el padre de la Inmunología Pediátrica⁴⁹, y los experimentos que recogen se consideran como los más elegantes del siglo XIX⁵⁰. Demostró, por tanto, la existencia de 2 tipos de inmunidad (la activa y la pasiva) y puso de manifiesto las bondades de la lactancia materna desde un punto de vista inmunológico.

Koch le encargó en 1890 supervisar la unidad de tuberculosis del *Das Krankenhaus Moabit* (Hospital Moabit) de Berlín para que investigara el tratamiento de la enfermedad con la tuberculina^{14,22}. Los resultados de su trabajo en este campo vieron la luz en 1891, demostraron la ineficacia de la tuberculina y apuntaron la posibilidad de utilizarla en el diagnóstico^{51–54}.

Con Arthur Leppmann (1854–1921) publicó en 1890 su estudio del uso del azul de metileno en el tratamiento de la neuralgia⁵⁵ y en 1891, con Paul Guttman (1834–1893), un artículo en el que demostraba la eficacia de este colorante en 2 pacientes con malaria⁵⁶. Estos estudios se llevaron a cabo en la prisión Moabit y reflejan el interés de Ehrlich por demostrar que los colorantes con su distribución y sus apetencias características y específicas podían utilizarse en terapéutica sistémica. El azul de metileno teñía las terminaciones nerviosas y los plasmodios. En este caso puso de manifiesto que el colorante, que no era tóxico para el cuerpo, mataba los plasmodios; fue su primer trabajo sobre la quimioterapia antimicrobiana.

Koch lo nombró en 1891 «asistente no remunerado» del recién creado *Institut für Infektionskrankheiten* (Instituto de

Enfermedades Infecciosas), en el que por su origen judío no pudo ocupar ningún puesto de responsabilidad. Logró un método, inyecciones repetidas de toxina, con el que se podía obtener una producción adecuada de suero antidiftérico en caballos⁵⁷. Más tarde, conseguiría un método para normalizarlo⁵⁸. Gracias a estas aportaciones, Behring, con el que desarrolló una profunda amistad, pudo producir comercialmente un suero antidiftérico con alta actividad y normalizado¹⁴. En estos años la difteria golpeaba duramente a la población, particularmente a la infantil, en la que producía una elevada mortalidad⁵⁹.

En 1893 renunció a los derechos de la comercialización del suero antidiftérico. Behring le sugirió que si lo hacía podría conseguir una cátedra y la dirección de un laboratorio estatal, algo impensable para un judío en Alemania durante aquellos años. La realidad es que se quedó sin los derechos y sin los puestos. Por este motivo, no volvió a dirigirle la palabra al que fue su amigo⁶⁰.

En 1896 lo nombraron director del *Königlichen Instituts für Serumforschung und Serumprüfung* (Instituto Real de Investigación y Evaluación de Sueros) de Steglitz, un suburbio de Berlín, gracias al apoyo de Friedrich Althoff (1839–1908) (fig. 4), director de asuntos universitarios del *Preußisches Ministerium der Geistlichen, Unterrichts und Medizinalangelegenheiten* (Ministerio de Religión, Educación y Medicina de Prusia), conecador de su trabajo con el suero antidiftérico. El Instituto se instaló en una vieja panadería y estaba mal equipado^{13,14}.

Durante esta época, continuó sus estudios sobre la toxina diftérica y en su famosa publicación sobre la normalización del suero antidiftérico esbozó la teoría de las cadenas laterales aplicada a la inmunología. En ella introdujo el término de «toxoides», toxinas que han perdido su toxicidad y mantienen la antigenicidad⁵⁸. Dentro de la investigación pluridisciplinaria que

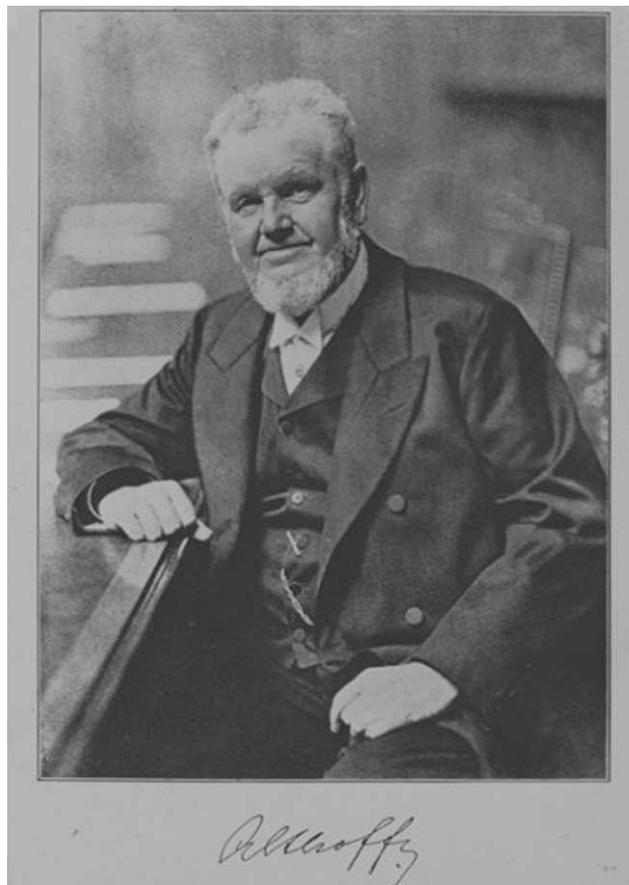


Figura 4. Friedrich Althoff (1839–1908).

llevó durante su vida, en 1898 comunicó el descubrimiento de la tetanolisina⁶¹.

En Frankfurt

En 1899, se convirtió en el director del *Königlichen Institut für experimentelle Therapie* (Instituto Real de Terapia Experimental) de Frankfurt. En realidad, era el Instituto Real de Investigación y Evaluación de Sueros que se trasladó a esta ciudad¹⁵, que además contó con una sección dedicada al estudio del cáncer. En su discurso inaugural expuso su teoría de las cadenas laterales en Inmunología⁶².

La mayoría de sus publicaciones entre 1899 y 1904 trataron sobre diversos aspectos de la inmunidad. Entre ellas, se encuentran las que recogieron la teoría de las cadenas laterales. Ésta, en esencia, supone que las células tienen diferentes cadenas en su protoplasma (fig. 5-1) que se unen específicamente a las diversas toxinas según una complementariedad tipo llave-cerradura (fig. 5-2). La unión (fig. 5-3) estimula la producción de más cadenas laterales complementarias de la toxina fijada (fig. 5-4) que llegan a liberarse a la sangre como antitoxinas (anticuerpos)⁵ que bloquearían la toxina (fig. 5-6). Las toxinas tendrían 2 componentes: el toxoforo o tóxico y el haptoforo, que estimularía la producción de las antitoxinas (fig. 6)^{63–67}. Esta teoría, que para De Kruif era una locura⁷, es la piedra angular de la inmunidad. La especificidad de los anticuerpos es un anticipo de su concepto de la bala mágica⁶³.

Con Julius Morgenroth (1871–1924) se ocupó del estudio de las hemolisinas^{68–73}. En sus publicaciones dieron nombre al complemento, demostraron que los anticuerpos pueden dirigirlos al punto de ataque⁶⁹, establecieron el término “receptor”, que sustituía al de cadena lateral (fig. 6)⁷⁰, y deslizaron el concepto de

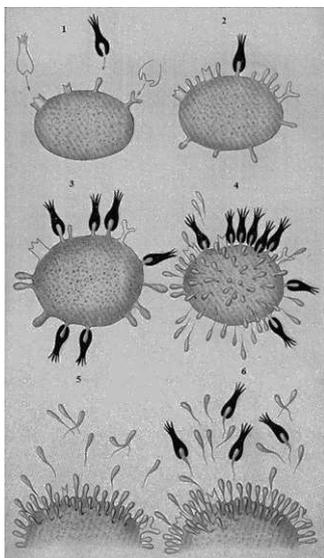


Figura 5. Teoría de las cadenas laterales⁶³.

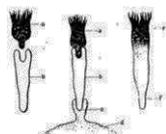


Figura 6. El complemento según Ehrlich. A) Complemento. B) Anticuerpo (*Zwischenkörper [immunkörper]*). C) Receptor. D) Célula. E) Grupo toxoforo de la toxina. F) Grupo haptoforo⁷¹.

autoinmunidad al referirse al “horror autotoxicus”. Con posterioridad, siguió trabajando sobre el complemento y describió la conglutinación⁷⁴.

Según su discípulo, Carl Hamilton Browning (1881–1972), hacia 1905 su interés por la inmunidad había dejado de ser activo⁷⁵. Comenzó su investigación en Oncología: en tumores experimentales en ratones⁷⁶ señaló que el sarcoma puede desarrollarse del carcinoma¹⁴ y aplicó su teoría de la inmunidad atréptica al cáncer⁷⁷, que también aplicó a las infecciones por tripanosomas⁷⁸. Se reencontró con la quimioterapia antiinfecciosa. Su interés por este tema se retrotraía, según palabras del propio Ehrlich, a los tiempos de la *Charité* y, alrededor de 1905, se había convertido en prioritario en el campo de la tripanosomiasis⁷⁹. Frankfurt marcó el comienzo de una investigación sistemática, que comenzó, como no podía ser menos, con el empleo de colorantes. Su investigación siguió basándose en la afinidad específica de los tintes y su esperanza era encontrar uno que matara los microorganismos y no dañara a las células del organismo. Frankfurt era un lugar ideal, pues albergaba importantes industrias químicas, lo que le permitió disponer fácilmente de colorantes. La colaboración entre las instituciones y la industria en la investigación biosanitaria generalmente ha sido positiva para ambas y el de Ehrlich es un buen ejemplo⁸⁰.

En el comienzo de esta andadura participó Kiyoshi Shiga (1871–1957), con el que demostró en 1904 que el rojo tripano era eficaz en la tripanosomiasis experimental del ratón, el «mal de caderas» (no en la tripanosomiasis de mamíferos de mayor tamaño)^{81,82}. Este trabajo marcó el empleo en la investigación en agentes antimicrobianos del tratamiento experimental. Shiga se había desplazado de Japón para trabajar con él, enviado por Kitasato Shibasaburō (1853–1931), con el que mantenía una relación de amistad desde la época del Instituto de Enfermedades Infecciosas de Berlín.

Sus posibilidades en la investigación en quimioterapia se ampliaron enormemente cuando en 1906 se hizo cargo, además, de la dirección del *Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus* (Instituto de Investigaciones Quimioterapéuticas Georg-Speyer), que dispuso de una sección de Química y otra de Biología. Franziska Speyer (1844–1909) fundó, para él, este centro, en honor a su difunto esposo, el banquero de origen judío Georg Speyer. Estaba al lado del Instituto Real de Terapia Experimental^{13,14} y sigue funcionando en la actualidad. Una interesante y centenaria experiencia que apoya la importancia de las fundaciones privadas en la contribución al avance de la Medicina. La señora Speyer no sólo construyó el edificio, sino que aportó una importante cantidad de dinero para la investigación en quimioterapia¹³. Este mismo año Ehrlich publicó un artículo en el que apareció por primera vez el término *chemotherapie* (quimioterapia), lo hizo en una columna del «Frankfurter Zeitung und Handelsblatt» del 4 de septiembre titulada «Die Aufgaben der Chemotherapie» («Las tareas de la quimioterapia»)⁸³ (fig. 7). A partir de este momento, la presencia del vocablo irá in crescendo en sus publicaciones con distintos significados, pero siempre dentro de afinidad selectiva⁸⁴.



Figura 7. Primera aparición del término quimioterapia en una publicación de Paul Ehrlich. Cabeceras del periódico y de la columna.

El grueso de su «corpore sobre quimioterapia» lo comunicó entre 1907 y 1908 en diversas publicaciones y conferencias. Su desarrollo intelectual fue anterior; así, a finales de 1906 expuso gran parte de sus contenidos a Erich Hoffmann (1868–1959), el codescubridor de *Treponema pallidum*¹³. Una síntesis de la mayor parte de su contenido se encuentra en su intervención en el 17th International Medical Congress celebrado en Londres en 1913^{85,86}. Ehrlich partió de la necesidad de pasar de un tratamiento sintomático a uno específico etiológico de la enfermedad (*therapia specifica seu aetiologica*); en las enfermedades infecciosas consistiría en “encontrar un medio que mate al parásito en el cuerpo, sin tener un efecto perjudicial sobre éste”. Esta frase recoge meridianamente el principio de la toxicidad selectiva. Consideró que en la acción de los fármacos su distribución en el organismo es esencial y relaciona la estructura química con la acción farmacológica. En las enfermedades infecciosas, los parásitos (microorganismos) son la diana y habría que buscar una *therapia dirigida* contra ellos o *aetiologica*. Hay 2 tipos de tratamiento etiológico: uno basado en la inmunidad y otro en sustancias químicas que muestren actividad en modelos experimentales. En éstas, diversas modificaciones en su estructura podrían mejorar su actividad. En cualquier caso, las sustancias utilizadas deben unirse a receptores para ejercer su acción según el modelo de su teoría de las cadenas laterales. En el caso de los anticuerpos esto es sencillo, pues buscan la diana sin tener que apuntar al blanco, como ocurre con las *freikugeln* (balas libres o mágicas) del *Freischütz*⁸⁷, «El cazador furtivo», ópera de Carl Maria von Weber con libreto de Friedrich Kind, en la que las balas fabricadas por el diablo alcanzan certeramente los blancos. En «The Harben Lectures for 1907» utilizó el término *charmed bullets* (balas encantadas)⁷⁸. Este efecto no es tan fácil en el caso de los compuestos químicos, en los que las sustituciones pueden mejorar su actividad y disminuir sus efectos sobre el cuerpo. El uso de los quimioterapéuticos (atoxil) conduce a la aparición de microorganismos (tripanosomas) resistentes, fenómeno que se transmite y se mantiene durante generaciones. La resistencia no se cruza con fármacos estructuralmente diferentes (rojo tripano), pero sí con relacionados químicamente (rojo tripano y azul tripano). Así, una forma de prevenirla es utilizar combinaciones de fármacos que actúen sobre puntos de ataque diferentes⁸⁷. En una intervención en la X Reunión de la Sociedad Alemana de Dermatología en junio de 1908, Ehrlich amplió estos conceptos. Señaló que los sueros se habían mostrado muy eficaces en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, pues los anticuerpos son parasitotrofos y no organotrofos, buscan su diana, como las *zauberkuugeln* (balas mágicas); este efecto no se había constatado en todas las infecciones, especialmente en las producidas por los parásitos. Por esto, era necesario buscar sustancias químicas que pudieran cubrir esta carencia. Ello era posible como se había demostrado con la quinina en el tratamiento de la malaria y con el mercurio en el tratamiento de la sífilis. Las sustancias químicas tenían el problema de que habría que obviar su toxicidad disparando certeramente contra los microorganismos y no sobre los órganos del sujeto infectado, algo que podía lograrse con modificaciones químicas (relación estructura/función), como él había demostrado con los derivados del atoxil en la tripanosomiasis experimental. El atoxil no mostraba actividad in vitro en el tubo de ensayo, pero sí in vivo, por lo que dedujo que sufría una reducción en el organismo del ánima que lo activaba. Alguno de los derivados reducidos producía la curación rápidamente y en alta proporción, lo que llamó «*therapia sterilisans magna*», es decir, «la esterilización completa de un organismo que padece una infección intensa con una sola dosis». Los fármacos para ejercer la acción deberían unirse a «receptores específicos» existentes en el protoplasma de la célula parasitaria, a los que llamó «quimio-receptores»⁷⁹. El mismo año, en octubre, ante la Deutschen

Chemischen Gesellschaft (Sociedad Alemana de Química), refirió que para lograr una quimioterapia satisfactoria se deberían buscar sustancias que poseyeran una afinidad y una potencia elevadas frente a los parásitos y una baja toxicidad para el organismo, de tal forma que fuera posible matar a aquéllos sin dañar a éste de forma importante. Era preciso golpear a los parásitos tan selectivamente como fuera posible. En otras palabras, se debería aprender a apuntar y a apuntar en un sentido químico. La forma de conseguirlo sería lograr químicamente la mayor cantidad posible de derivados de sustancias relevantes⁸⁸. En 1909 señaló que el principio químico «*corpora non agunt nisi liquida*» era aplicable a la quimioterapia como «*corpora non agunt nisi fixata*», sólo actuarían las sustancias que se fijan a los parásitos, y se refirió al índice terapéutico al mencionar que 1/8 de la «dosis máxima tolerata» de salvarsán era eficaz en la fiebre recurrente en el ratón⁸⁹. Más tarde, en 1913, señalaría que sólo pueden considerarse como agentes terapéuticos aquéllos en los que una fracción de la «dosis tolerata» es suficiente para conseguir el efecto terapéutico (índice terapéutico), que en quimioterapia hay que tratar agresivamente y pronto («*frapper fort et frapper vite*»)^{85,86}, aunque esta frase puede remontarse a 1906¹³. En el desarrollo de la quimioterapia tuvo un papel esencial el concepto que Ehrlich fue desarrollando del receptor. La existencia de multitud de receptores en el organismo y en los microorganismos explica la toxicidad y la actividad de los quimioterapéuticos, la posibilidad de obtener preparados menos tóxicos y más activos, la resistencia y la eficacia de las asociaciones.

En 1905, Harold Wolferstan Thomas (1875–1931) y Anton Breinl (1880–1944) demostraron que el atoxil tenía actividad antitripanosomiasis⁹⁰; Ehrlich y Shiga lo habían encontrado

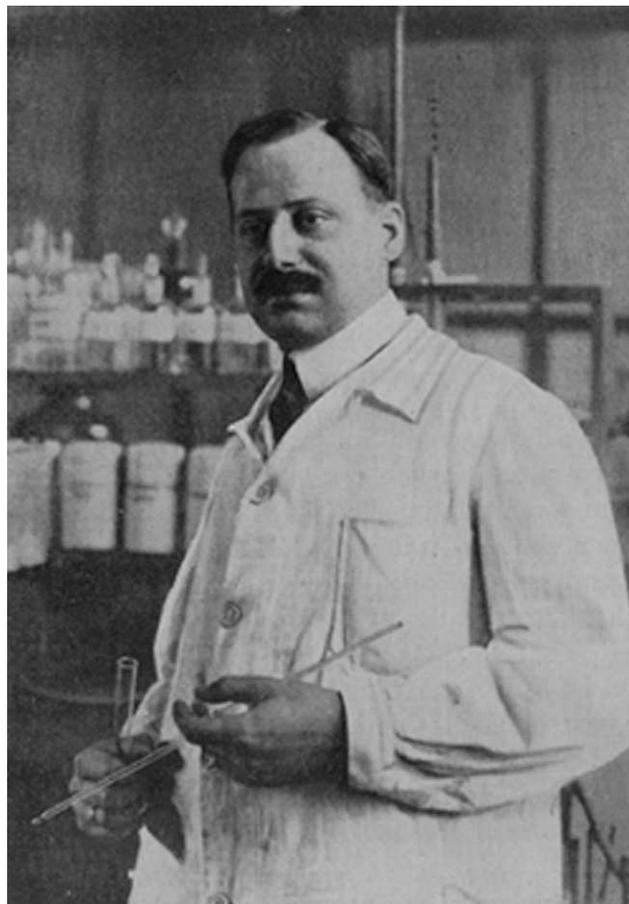


Figura 8. Alfred Bertheim (1879–1914).

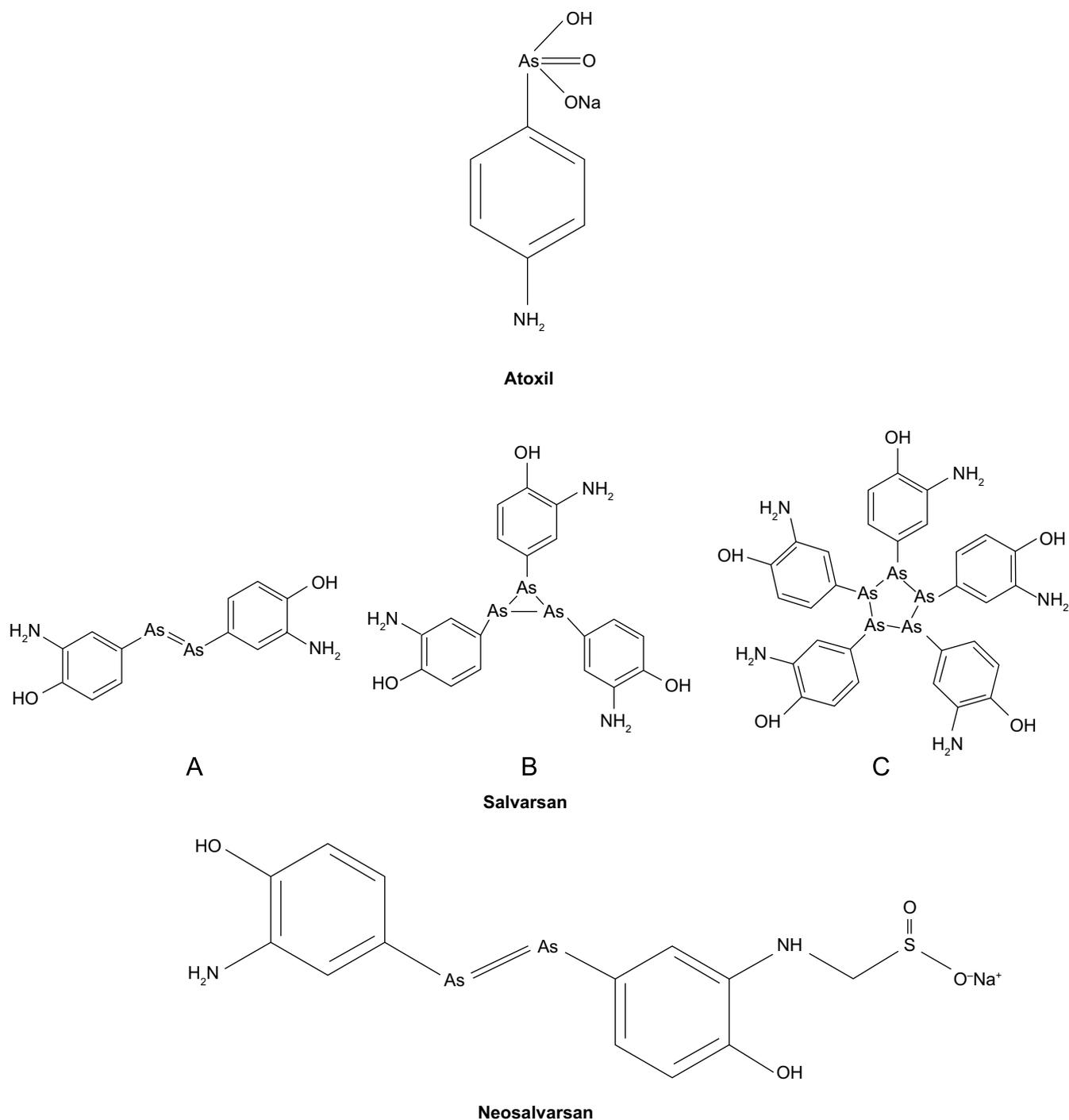


Figura 9. Estructura del atoxil, según Ehrlich y Bertheim.

inactivo porque habían empleado una cepa de tripanosoma resistente. El problema de esta sustancia era su toxicidad óptica, que podía llegar a la ceguera. A raíz de este hallazgo, junto con el químico orgánico Alfred Bertheim (1879–1914) (fig. 8), estableció la estructura correcta del atoxil o el ácido arsánico en 1907, lo que le permitió, a causa del radical amino libre (fig. 9), que obtuvieran numerosos derivados orgánicos, cuya toxicidad y eficacia en la tripanosomiasis experimental ensayaron en ratones^{91–93}. Entre los compuestos sintetizados se encontraba el 606, que en aquel momento no mostró actividad antitripanosómica y que se patentó¹³. Este mismo año describió el fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos y presupuso

que se debía a una pérdida de afinidad del receptor. Realizó el hallazgo estudiando el tratamiento de la tripanosomiasis experimental en ratones con rojo tripano en colaboración con Franke, Wilhelm Röhl (1881–1929) y Carl Hamilton Browning. La utilización de bajas dosis hacía que no respondieran a las dosis originales^{94,95}.

En 1905, Fritz Schaudinn (1871–1906) y Erich Hoffmann descubrieron *Spirochaeta pallida*, el agente causal de la sífilis⁹⁶, y pensaron que era un protozoo. Por esa razón, Ehrlich se interesó en probar sus derivados del atoxil frente a *T. pallidum*.

El 11 de diciembre de 1908 recibió junto con Ilya Iltch Metchnikov (1845–1916) el premio Nobel en Fisiología o



Figura 10. Ehrlich con Sahachiro Hata (1873–1938).

Medicina «en reconocimiento a su trabajo sobre la inmunidad». Su discurso se tituló «Partial cell functions»⁹⁷. Es de resaltar que nominaron a Ehrlich al premio Nobel en todos y cada uno de los años desde que se creó en 1901 hasta 1909 y que de nuevo obtuvo esta mención en 1909, 1912 y 1913⁹⁸. Al premio Nobel habría que unir multitud de galardones y reconocimientos recibidos antes y después, que incluyeron medallas, condecoraciones, premios, doctorados honoris causa, pertenencia a academias y a sociedades, etc., recibidos a lo largo y a lo ancho del planeta. Conviene resaltar que en 1900 lo invitaron a impartir en Inglaterra la «Croonian lecture» de la Royal Society y el Royal College of Physicians y en 1904 las «Herter lectures» en Estados Unidos^{1,13,14}.

En la primavera de 1909 Kitasato le envió un nuevo discípulo, Sahachiro Hata (1873–1938) (fig. 10), para que trabajara en la Speyer Haus. Hata era especialista en infecciones experimentales por *T. pallidum* en conejos y estudió la eficacia de los derivados del atoxil. Pronto le comentó: «creedme, el 606 es muy eficaz». Ante las reticencias de Ehrlich, repitió los experimentos hasta que no hubo ninguna duda, y se iniciaron los ensayos clínicos con los colaboradores que había trabajado con el «418», la arsenofenilglicina, que también había mostrado actividad¹. Se señala que junio fue el mes en que el científico japonés demostró la eficacia en la sífilis experimental⁸⁰, pero para De Kruijff fue el 31 de agosto de 1909 cuando inyectó el preparado en un conejo con sífilis escrotal que al día siguiente estaba curado. En un cuaderno de notas de Ehrlich aparece una mención al *salzsaures aminoarsenophenol* en un apunte del 7 de septiembre (fig. 11)⁹⁹, y a finales del año apareció de pasada el «606» como uno de los agentes activos en la espirilosis de las gallinas, según estudios realizados por Hata¹⁰⁰.

Ehrlich dio a conocer a la clase médica el *präparat 606* en el 27 Deutschen Kongresses für Innere Medizin (27 Congreso Alemán de Medicina Interna) celebrado en abril de 1910 en Wiesbaden¹⁰¹.

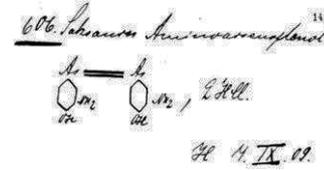


Figura 11. El 606 en un apunte de Ehrlich del 7 de septiembre de 1909.

Desde este congreso hasta su comercialización en diciembre se repartieron de forma gratuita 65.000 dosis fabricadas en la Speyer-Haus, lo que demuestra el interés que despertó¹; fue un ensayo clínico a demanda de gran envergadura y multinacional. El propio Ehrlich recogió 102 publicaciones sobre la aplicación práctica del «606»¹⁰². Farbwerke Hoechst se encargó de la fabricación y la comercialización¹⁵ bajo la marca de salvarsán (arsénico que salva, del latín *salvare*: salvar y del alemán *arsen*: arsénico).

El «preparado 606» es un arsenical orgánico con arsénico trivalente -As=As-, el dioxidiaminoarsenobenzol diclorhidrato, el arsenobenzol o el arsfenamina. Ehrlich se refirió a él inicialmente como dioxidiamidoarsenobenzol¹⁰¹.

Aunque tradicionalmente se ha considerado un dímero de arsénico, en la actualidad se ha establecido que es una mezcla de trímeros y pentámeros cíclicos¹⁰³.

El salvarsán se mostró eficaz en otras infecciones, como la fiebre recurrente (Profesor Julius Iversen del Hospital Obuchow de San Petersburgo), el pian¹⁰⁴ o el tifus exantemático¹⁰⁵. Experimentalmente, se había estudiado en la sífilis, la fiebre recurrente, la espirilosis de las gallinas y el pian¹⁰².

Tras el congreso de Wiesbaden, se pusieron de manifiesto los efectos secundarios que podía producir el salvarsán¹. Éstos se debían, al menos en su mayor parte, a su descomposición en productos tóxicos por oxidación y a una incorrecta administración intramuscular (subcutánea y utilización de disolvente contaminado)¹³. Ehrlich insistió en que se siguieran las indicaciones que había marcado para la administración¹, utilización de disoluciones recientes y disolventes no contaminados¹³. Más tarde, obvió la deficiente administración intramuscular limitando su aplicación a la vía intravenosa¹.

Se puede conocer lo que fue el salvarsán en la segunda década del siglo xx a través de las páginas de *Infections and Immunity* de Charles E. Simon¹⁰⁶.

Diversos españoles acudieron a Alemania a conocer el salvarsán de la mano de Ehrlich. Entre ellos, cabe citar a Jaime Peyrí Rocamora, Juan Azúa y Suárez¹⁰⁷ y Gregorio Marañón¹⁰⁸. Azúa trabajó con el científico alemán en 1909, quien le encargó recoger los resultados españoles del empleo del arsenobenzol en la sífilis¹⁰⁷. Es muy probable que el «606» llegase a España por primera vez en 1910 de la mano de Marañón. En 1910, tras acabar sus estudios de Medicina, viajó a Alemania, a Frankfurt, pensionado con una ayuda del Ministerio de Instrucción Pública¹⁰⁸ para trabajar con Edinger. Allí conoció a Hata y, por medio de él, a Ehrlich. Éste le dio salvarsán para que lo probara en España en el tifus exantemático y en la viruela. «Volví a mi patria, portador del precioso polvo amarillo que aún no se vendía, y del que la humanidad esperaba milagros, que, en parte se cumplieron. Si hubiera querido comerciar con mi pequeño cargamento de 606, me habría hecho millonario»¹⁰⁹. A su regreso, publicó su primer libro *La quemoterapia moderna según Ehrlich. Tratamiento de la sífilis por el 606*¹¹⁰ y al año siguiente (1911) su experiencia en el tratamiento de otras enfermedades. Aunque lo nombraron director del Hospital de Infecciosos de Madrid, que por entonces se comenzó a construir, su vocación pronto lo llevó en casi exclusividad hacia la Endocrinología¹⁰⁹, aunque siempre conservó

su interés por las enfermedades infecciosas que desempeñaban un papel importante en la gripe del 1818. En el «Boletín de la Biblioteca del Ateneo Científico, Literario y Artístico» de Madrid se puede comprobar el impacto que el «606» tuvo en España en 1910 y 1911 por las conferencias y las publicaciones que recogió.

Para evitar los problemas derivados de la autooxidación del salvarsán, Ehrlich desarrolló en 1912 un producto de condensación del salvarsán con formaldehído sulfoxilato sódico: el neosalvarsán o la neoarsfenamina, que además era más soluble¹¹¹.

Tras comunicar la eficacia del salvarsán en la sífilis, la vida de Ehrlich, en contra de lo que podría pensarse, no fue un camino de rosas, pues encontró una oposición furibunda en algunos sectores de la población. En un caso, la situación llegó a los tribunales y la ley condenó al líder de estos opositores a un año de cárcel. Este hecho, junto con su hábito tabáquico y una alimentación poco reglada, fue minando paulatinamente su salud. En 1914 empeoró aún más su situación a consecuencia del comienzo de la Primera Guerra Mundial. En este año celebró de forma especial su cumpleaños 60 en compañía de sus familiares y discípulos. En las navidades presentó un leve accidente cerebrovascular del que se recuperó. En el verano de 1915 mientras se reponía en Bad Homburg, en las proximidades de Frankfurt, tuvo un segundo ataque del que falleció el 20 de agosto¹³. El III Reich intentó borrar su figura, cosa que era imposible, y su familia acabó en Estados Unidos.

¿Cómo fue Paul Ehrlich?

Generoso (ayudó económicamente a los demás, aun en perjuicio de sus propias finanzas, la mayor parte de los beneficios del salvarsán fueron a la Speyer-Haus), de hallazgos se comprobaron minuciosamente, se repitieron y se modificaron. Sólo vieron la luz cuando no existía la menor duda de que eran ciertos⁷⁵.

Libre de ideas preconcebidas, aunque parecieran absurdas, su éxito radicó en obtener resultados importantes en sus investigaciones, saber correlacionarlos gracias a sus conocimientos en Química y Biología, sintetizarlos y ser capaz de hacer varias cosas a la vez⁷⁵.

Sus logros se consiguieron con la ayuda de sus colaboradores, pero el diseño y la dirección fueron suyos⁷⁵. Baste recordar su firmeza frente a la opinión de sus químicos a la hora de redefinir la estructura del atoxil o las directrices diarias que daba a sus colaboradores en sus famosas hojas de trabajo¹³.

Para las personas que trabajaban con él, un director exigente, era necesario repetir los ensayos hasta que no quedara la menor duda. Despidió a algún colaborador por no seguir sus instrucciones precisas¹³.

Generoso (ayudó económicamente a los demás, aun en perjuicio de sus propias finanzas, la mayor parte de los beneficios del salvarsán fueron a la Speyer-Haus), de hallazgos se comprobaron minuciosamente, se repitieron y se modificaron. Sólo vieron la luz cuando no existía la menor duda de que eran ciertos⁷⁵.

Libre de ideas preconcebidas, aunque parecieran absurdas, su éxito radicó en obtener resultados importantes en sus investigaciones, saber correlacionarlos gracias a sus conocimientos en Química y Biología, sintetizarlos y ser capaz de hacer varias cosas a la vez⁷⁵.

Sus logros se consiguieron con la ayuda de sus colaboradores, pero el diseño y la dirección fueron suyos⁷⁵. Baste recordar su firmeza frente a la opinión de sus químicos a la hora de redefinir la estructura del atoxil o las directrices diarias que daba a sus colaboradores en sus famosas hojas de trabajo¹³.

Para las personas que trabajaban con él, un director exigente, era necesario repetir los ensayos hasta que no quedara la menor duda. Despidió a algún colaborador por no seguir sus instrucciones precisas¹³.

Amante de su familia, con la que compartía veladas en las que se jugaba a las cartas y se escuchaba música de piano^{13,75}. Amigo de sus amigos, nunca perdonó a Behring.

Parco en la comida, bebedor de agua mineral¹³ y amante de la cerveza⁷. El tabaco y los libros fueron sus pasiones. En la Charité comenzó a fumar puros habanos, llegó a fumar 25 al día, siempre iba con una caja debajo del brazo y repartía cigarrillos a sus visitas¹³. Sedentario, siempre utilizaba el taxi para sus desplazamientos de casa al laboratorio y viceversa⁷⁵.

Aficionado a las novelas de detectives, las de Sherlock Holmes estaban entre sus favoritas, como también lo fue *El alimento de los dioses* de H.G. Wells⁷⁵. Amante de la música, aunque no melómano¹³.

Le gustaban las matemáticas, lo relajaban cuando estaba cansado⁷⁵, y el latín, muchos de sus logros se empaquetaron en ciertas frases en la lengua de Cicerón¹³.

Gozó de una altísima velocidad lectora para los temas científicos, un ojo infalible para los puntos importantes y una inmensa memoria⁷⁵. Escribía y dibujaba esquemas y fórmulas en los libros, incluso en los que le prestaban, y en los artículos. Con frecuencia empleaba lápices de colores. Tenía una forma característica de escribir que, por un ejemplar que se ha conservado de su tesis, se sabe que se remontaba al menos a sus tiempos en la universidad¹³.

Aunque no fue un gran orador, comunicaba muy bien empleando con frecuencia el recurso de dibujos y esquemas¹³.

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

Amante de su familia, con la que compartía veladas en las que se jugaba a las cartas y se escuchaba música de piano^{13,75}. Amigo de sus amigos, nunca perdonó a Behring.

Parco en la comida, bebedor de agua mineral¹³ y amante de la cerveza⁷. El tabaco y los libros fueron sus pasiones. En la Charité comenzó a fumar puros habanos, llegó a fumar 25 al día, siempre iba con una caja debajo del brazo y repartía cigarrillos a sus visitas¹³. Sedentario, siempre utilizaba el taxi para sus desplazamientos de casa al laboratorio y viceversa⁷⁵.

Aficionado a las novelas de detectives, las de Sherlock Holmes estaban entre sus favoritas, como también lo fue *El alimento de los dioses* de H.G. Wells⁷⁵. Amante de la música, aunque no melómano¹³.

Le gustaban las matemáticas, lo relajaban cuando estaba cansado⁷⁵, y el latín, muchos de sus logros se empaquetaron en ciertas frases en la lengua de Cicerón¹³.

Gozó de una altísima velocidad lectora para los temas científicos, un ojo infalible para los puntos importantes y una inmensa memoria⁷⁵. Escribía y dibujaba esquemas y fórmulas en los libros, incluso en los que le prestaban, y en los artículos. Con frecuencia empleaba lápices de colores. Tenía una forma característica de escribir que, por un ejemplar que se ha conservado de su tesis, se sabe que se remontaba al menos a sus tiempos en la universidad¹³.

Aunque no fue un gran orador, comunicaba muy bien empleando con frecuencia el recurso de dibujos y esquemas¹³.

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

Aficionado a las novelas de detectives, las de Sherlock Holmes estaban entre sus favoritas, como también lo fue *El alimento de los dioses* de H.G. Wells⁷⁵. Amante de la música, aunque no melómano¹³.

Le gustaban las matemáticas, lo relajaban cuando estaba cansado⁷⁵, y el latín, muchos de sus logros se empaquetaron en ciertas frases en la lengua de Cicerón¹³.

Gozó de una altísima velocidad lectora para los temas científicos, un ojo infalible para los puntos importantes y una inmensa memoria⁷⁵. Escribía y dibujaba esquemas y fórmulas en los libros, incluso en los que le prestaban, y en los artículos. Con frecuencia empleaba lápices de colores. Tenía una forma característica de escribir que, por un ejemplar que se ha conservado de su tesis, se sabe que se remontaba al menos a sus tiempos en la universidad¹³.

Aunque no fue un gran orador, comunicaba muy bien empleando con frecuencia el recurso de dibujos y esquemas¹³.

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

Le gustaban las matemáticas, lo relajaban cuando estaba cansado⁷⁵, y el latín, muchos de sus logros se empaquetaron en ciertas frases en la lengua de Cicerón¹³.

Gozó de una altísima velocidad lectora para los temas científicos, un ojo infalible para los puntos importantes y una inmensa memoria⁷⁵. Escribía y dibujaba esquemas y fórmulas en los libros, incluso en los que le prestaban, y en los artículos. Con frecuencia empleaba lápices de colores. Tenía una forma característica de escribir que, por un ejemplar que se ha conservado de su tesis, se sabe que se remontaba al menos a sus tiempos en la universidad¹³.

Aunque no fue un gran orador, comunicaba muy bien empleando con frecuencia el recurso de dibujos y esquemas¹³.

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

Aunque no fue un gran orador, comunicaba muy bien empleando con frecuencia el recurso de dibujos y esquemas¹³.

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

Fue un científico polifacético, que se introdujo en varias de las ramas de la Medicina. Un hombre de laboratorio más que de la

clínica. Trabajador infatigable, se abstraía en sus tareas. Dotado de profundos conocimientos en Biología y Química⁷⁵.

Intuitivo⁷ y concienzudo, sus hallazgos se comprobaron minuciosamente, se repitieron y se modificaron. Sólo vieron la luz cuando no existía la menor duda de que eran ciertos⁷⁵.

Libre de ideas preconcebidas, aunque parecieran absurdas, su éxito radicó en obtener resultados importantes en sus investigaciones, saber correlacionarlos gracias a sus conocimientos en Química y Biología, sintetizarlos y ser capaz de hacer varias cosas a la vez⁷⁵.

Sus logros se consiguieron con la ayuda de sus colaboradores, pero el diseño y la dirección fueron suyos⁷⁵. Baste recordar su firmeza frente a la opinión de sus químicos a la hora de redefinir la estructura del atoxil o las directrices diarias que daba a sus colaboradores en sus famosas hojas de trabajo¹³.

Para las personas que trabajaban con él, un director exigente, era necesario repetir los ensayos hasta que no quedara la menor duda. Despidió a algún colaborador por no seguir sus instrucciones precisas¹³.

Paul Ehrlich y su obra en el cine

El séptimo arte es un medio de comunicación un tanto atípico para los sanitarios, que cada vez utilizan y analizan con mayor frecuencia¹¹².

Las películas biográficas o *biopics* no siempre son fieles a las vidas de sus protagonistas. Los motivos son múltiples y van desde el desconocimiento de partes de sus biografías hasta la introducción de aspectos que generen gancho en los espectadores, y pasan por la inclusión de elementos que potencien la dramatización. A este respecto, Dieterle escribió: «(...) La dramatización (cinematográfica) de la vida de un hombre es la condensación, y no la copia de los hechos históricos. Es el vapor y no el agua quien mueve el motor»¹¹³. El conocimiento previo de la vida y la obra de Ehrlich es imprescindible para darse cuenta hasta qué nivel es fiable desde un punto de vista histórico la aproximación que el cine ha hecho a la figura del magno científico alemán.

Dr. Ehrlich's magic bullet o *The story of Dr. Ehrlich's magic bullet* (1940) de Willian Dieterle muestra la figura del investigador y su máximo hallazgo: el salvarsán. Este film es excelente en lo cinematográfico y relativamente fiel en lo biográfico.

A esta cinta se le pueden hacer 2 peros: nunca se estrenó en España y no se disponen de copias con doblaje o subtítulos en alguno de los idiomas del Estado. Estos inconvenientes no son impedimentos para su visionado y análisis. Por un lado, el inglés es un idioma de uso generalizado en Medicina y, por otro lado, la película es fácilmente conseguible en DVD.

El film vio la luz en algunos países de lengua castellana, como Venezuela, donde se estrenó con el título *La bala mágica del Dr. Ehrlich*. También se la conoció como *El gabinete mágico del Dr. Ehrlich*.

El film formó parte de la serie de películas biográficas que Dieterle dirigió para la Warner Brothers de 1935 a 1940 (*La tragedia de Louis Pasteur* [1935], *The white angel* [1936], *La vida de Emile Zola/The life of Emile Zola* [1937], *Juarez* [1939], *Dr. Ehrlich's magic bullet* [1940] y *A dispatch from Reuter's* [1940]), que sirvieron para demostrar la viabilidad comercial del género.

Es obligado preguntarse el por qué la Warner Brothers llevó al cine en los comienzos de la Segunda Guerra Mundial la biografía de un alemán. En la respuesta habría que unir a la incuestionable importancia científica del personaje y a lo apasionante de su vida el que era de origen judío, un hecho que debió pesar mucho¹¹⁴. El mismo que hizo que su persona desapareciera de una cinta coetánea realizada con indudable fin propagandístico del III Reich

(*Roberto Koch, el vencedor de la muerte*/ *Robert Koch, der Bekämpfer des Todes* [1939] de Hans Steinhoff).

La realización tuvo que vencer ciertas dificultades, pues la simple mención de la palabra «sífilis» generaba escándalo en la población, baste señalar que en *Cautivo del deseo/Of human bondage* (1934) de John Cromwell basada en la novela *Servidumbre humana* de William Somerset Maugham hubo que sustituir el final, de tal forma que se hacía morir a Mildred Rogers (Bette Davis) de tuberculosis en lugar de sífilis¹¹⁴. De esta forma y para evitar problemas, la Warner Brothers hizo una consulta al comité de censura (Hays Office), que recomendó que tanto esta palabra como el número 606 se obviarán en lo posible. La cinta se convirtió en la primera de Hollywood donde había una referencia explícita a esta enfermedad de transmisión sexual¹¹³.

El excelente guión salió de la pluma de Norman Burnstine, Heinz Herald y John Huston. Fue merecedor de una nominación al Oscar. El no conseguirlo es posible que se debiera a que la academia en diferentes categorías, incluida la del mejor guión original, había premiado reiteradamente anteriores *biopics* de Dieterle (*La tragedia de Louis Pasteur* y *La vida de Emile Zola*). Recoge muchos detalles biográficos y aportaciones científicas de Ehrlich, y en este aspecto es muy veraz, pero para ofrecer estos datos y reforzar la dramatización no respetó la cronología con frecuencia e introdujo hechos ficticios.

La realización fue exquisita en la ambientación y la caracterización de personajes. Se contó con información de Martha Marquardt —la secretaria de Ehrlich en Frankfurt y autora de una de sus biografías— y de la propia familia del científico. Se dispuso, además, de la asesoría de un químico (Stanley Fox) y de 2 médicos (por ética profesional su nombre no figuró en los créditos)¹¹⁴.

La acción comienza en un hospital (*¿Charité?*), donde Paul Ehrlich (Edward G. Robinson) es uno de sus médicos. Un paciente al que acaba de informar que no podrá casarse (tiene sífilis) se suicida tras la cortina donde se estaba vistiendo. No se siente a gusto en su trabajo, ni por la forma en la que se lleva a cabo ni porque está sometido a un estrecho marcate discriminador por su origen judío por parte del Dr. Hans Wolfert (Sig Ruman). A continuación, aparece en su casa con su esposa, Hedwig (Ruth Gordon) y sus 2 hijas, por las que siente una gran ternura. Es un fumador empedernido de puros. Le gusta mucho más investigar con colorantes que la asistencia a los pacientes. El Dr. Wolfert se queja al profesor Hartman (Montagu Love), el jefe de ambos, de que Ehrlich no sigue las normas. Una noche recibe en el laboratorio al Dr. Emil von Behring (Otto Kruger) del instituto de Koch que trabaja con antitoxina diftérica, al que muestra sus tinciones hematológicas, le habla del azul de metileno y de la especificidad de las tinciones. Hartman, por la queja de Wolfert, apercibe a Ehrlich, y le señala que cualquier indisciplina supondrá su despido. Recibe una invitación para una conferencia en la que el Dr. Robert Koch (Albert Bassermann) comunica el descubrimiento de la etiología de la tuberculosis. Le comenta a Koch que puede desarrollar una buena tinción y obtiene de aquél una muestra para poder conseguirla. En la reunión está Hartman, su jefe, y como ha asistido sin permiso mientras debía estar de guardia, lo despiden del hospital. Tiempo después, en su casa, tosiendo y aterido de frío por ahorrar combustible, hace extensiones para intentar teñir el bacilo tuberculoso, llega Behring y deja 2 preparaciones cubiertas por un colorante encima de una estufa apagada mientras van a tomar el café que les ha ofrecido su esposa. En el interin ésta enciende la estufa y cuando regresan monta en cólera porque piensa que se le han estropeado las preparaciones, la primera se le cae, decolora la segunda, le añade el aceite de inmersión y la pone al microscopio. Su sorpresa es mayúscula, pues ve perfectamente a los bacilos, como también los verá en su propio esputo. Muestra su hallazgo a Koch, que emocionado le ofrece trabajo. En la celebración mientras baila con

su mujer tiene un desvanecimiento, Behring le dice a Hedwig que su marido está muy enfermo y que tiene tuberculosis.

Ehrlich y su esposa se desplazan a Egipto para curar la tuberculosis gracias al clima, al reposo y a una buena alimentación. Allí, es reclamado para que atienda a un niño que una serpiente ha mordido y que muere a pesar del torniquete. El padre del chiquillo, sin embargo, había sobrevivido a 4 picaduras que cada vez le habían ido afectando menos. Con este hecho vislumbra sus conceptos sobre la inmunidad, el padre es inmune por las picaduras previas.

Regresa a Berlín curado. Koch lo recibe afectuosamente y le muestra el laboratorio donde trabajará en el instituto. Sobre la base de sus observaciones sobre la mordedura de serpiente en Egipto (no en los estudios con la ricina y la abrina) ayuda a Behring a desarrollar el suero antidiftérico mediante la utilización de caballos. Los titulares de la prensa en letra gótica en inglés, no en alemán, señalan que: «La difteria alcanza proporciones epidémicas. La lista de muertes crece y los hospitales están saturados», «La difteria mata hoy 580», «El número de muertos se eleva a 721. Los médicos son impotentes para detener la enfermedad», «La epidemia de difteria se extiende por toda Alemania», etc. Una riada de niños ingresa en los hospitales, y muchos fallecen. Mientras Behring y Ehrlich ultiman su tratamiento y el profesor Hartman, el antiguo jefe de Ehrlich, les permite su utilización con la condición de que 20 niños lo recibirán, otros tantos no. Hay que controlar el experimento (ensayo aleatorizado). Los niños tratados mejoran, los que no reciben el suero mueren, los padres esperan tras los cristales esmerilados de la puerta, Ehrlich no lo soporta y acaban tratando a todos haciendo caso omiso a las indicaciones de Hartman. El ministro Althoff (Donald Crisp) los salva del castigo por el éxito obtenido y porque sin saberlo han salvado a su nieto. Ehrlich le habla de las balas mágicas.

Una leyenda resume el período siguiente: «Durante 15 años Paul Ehrlich trabajó desarrollando su famosa teoría de las cadenas laterales. Sus publicaciones alcanzaron reconocimiento en el mundo científico. Recibió el premio Nobel. Se creó un instituto para él en Frankfurt. Allí puso en marcha una serie de experimentos mediante la aplicación de su teoría a la tarea de curar enfermedades con productos químicos, moldeando balas mágicas».

La acción se retoma en el laboratorio de Ehrlich que se encuentra fumando un puro y dictando aspectos sobre la quimioterapia a Martha Marquardt (Hermine Sterler), su secretaria. En la estancia hay cientos de frascos en los estantes, numerosos libros en las librerías, multitud de tubos, un mechero y un microscopio en las mesas, un perro, al que Paul acaricia, y notas arrugadas desperdigadas por el suelo. El científico escribe notas en los puños postizos de su camisa. A continuación recibe a los miembros de un comité de presupuesto. Uno de ellos es su viejo enemigo Hans Wolfert, al que trata como viejo amigo. Tras ofrecer a sus componentes puros, les informa sobre sus investigaciones y les muestra una preparación en fresco con tripanosomas, a cada objeción Marquardt tose. Luego visitan las instalaciones, donde los distintos colaboradores les informan de su trabajo, entre ellos está el Dr. Hata (Wilfred Hari). De vuelta, Wolfert y los demás se quejan de que está trabajando Hata, un oriental y no un alemán, Ehrlich los lleva a la puerta de su laboratorio. Tras este incidente, repara en un documento cuyo titular es «La causa de la sífilis descubierta», y velozmente llama a sus colaboradores para comunicárselo. Mientras observan una preparación del treponema en un microscopio de fondo oscuro, les comenta que es posible que una combinación de arsénico pueda destruirlo en el hombre. En el suelo dibuja con una tiza un gráfico que relaciona el efecto tóxico de una sustancia sobre el microbio y sobre las células del organismo, con él les explica el

principio de la toxicidad selectiva. Llega Behring que tras la cena le dice que deje de utilizar las sustancias químicas, que así lo quiere Althoff, discrepan y el amigo se va. Mientras desarrolla numerosos preparados que va probando, el comité considera que sus resultados no son prácticos y reduce sus fondos en un 50%. Para conseguir recursos, su esposa visita a la acaudalada Franziska Speyer (María Ouspenskaya), que la invita cenar. En la velada y ante numerosos comensales Ehrlich comenta que trabaja sobre la sífilis, el estupor por el vocablo recorre el rostro de los presentes. Explica su trabajo mientras dibuja fórmulas y esquemas en el mantel y Franziska, que se ha quedado sola con él, lo ayuda. Las síntesis y los experimentos continúan hasta que el chimpancé número 606 no muestra ningún síntoma de sífilis. Ehrlich quiere que los ensayos en humanos se lleven secretamente. El Dr. Morgenroth (Eduardo Norris) sospecha que Ehrlich se inyectará el preparado para probar su toxicidad y se adelanta a su maestro al inyectárselo él. El Dr. Lentz (Henry O'Neill) selecciona pacientes con lúes con enorme éxito y un ciego recupera gradualmente la vista. A pesar de que no quiere que el 606 se utilice hasta comprobar posibles efectos secundarios, lo convencen que lo haga para ayudar a los enfermos. Comienza a fabricarse frenéticamente en las «Rhine Chemical Industries, Incl.» (en inglés y no en alemán) y a distribuirse entre diferentes hospitales. Presenta una recaída de su tuberculosis. Antes de que se marche de vacaciones para recuperarse, Lentz le comunica telefónicamente que un paciente tratado con el 606 ha muerto, Ehrlich se viene abajo. Wolfert, que siempre lo ha odiado, publicita que el uso del 606 ha producido muertes. Althoff, de nuevo a su lado, le pide a Ehrlich que demande a Wolfert por difamación. En el juicio hay un testigo sorpresa, Behring, que declara que el 606 aunque puede ocasionar alguna muerte, cura la sífilis y salva a muchos enfermos. Ehrlich gana el juicio y condenan a Wolfert a un año de cárcel. A consecuencia del proceso, Ehrlich cae enfermo. Poco antes de morir les dice a sus amigos y a sus colaboradores que lo rodean que también deben curarse las enfermedades del alma, la avaricia, el odio y la ignorancia.

Al comparar la biografía y la película se comprueba que ambas coinciden en los grandes hechos, pero no en la forma de llegar a ellos, se condensan y se trastocan tiempos y se introducen algunos hechos ficticios. Se considera a Ehrlich dermatólogo. No aparece Von Frerichs. La comunicación del descubrimiento de *M. tuberculosis* tiene mucho de ficción, como también su tinción por Ehrlich, en la que además se implica a su esposa. El papel de Behring y Althoff está muy lejano al que tuvieron en la realidad, recuérdese, por ejemplo, la enemistad con el primero y que el segundo falleció antes de la introducción del salvarsán. Se introdujo a 2 «malos»: el profesor Hartman y el Dr. Wolfert. La señora Speyer ayudó a Ehrlich al crear la *Georg-Speyer-Haus*, que no se muestra en el film y que fue consecuencia de una sugerencia de su cuñado, no de una cena. Hata, que llegó a Frankfurt en 1909, trabaja con Ehrlich antes de descubrirse *T. pallidum* (1905) y su papel en la cinta es muy secundario. La efectividad del 606 se muestra en un chimpancé y no en conejos. El Dr. Morgenroth se inyecta el salvarsán para probar su inocuidad.

Su estreno fue un éxito y desde él se consideró que era útil en la educación sanitaria¹¹⁵, prestigio que se ha mantenido en el tiempo. Parte de ella se utilizó en la realización de *Magic bullets* (1943), un documental divulgativo para el ejército americano¹¹⁴.

Paul Ehrlich junto con Almroth Wright fueron los protagonistas del sexto episodio de la serie *Microbes and men* (1974) de la BBC titulado *The search for the magic bullet*.

El salvarsán por su parte ha sido coprotagonista de algunas películas, como *Memorias de África/Out of Africa* (1985) de Sydney Pollack, donde se puso sobre el tapete la toxicidad, la efectividad y la complicación de su empleo, y *El experimento Tuskegee/Miss*

Evers' boys (1997), que presentó su uso en la población negra de Tuskegee. Por su parte, *La mandolina del Capitán Corelli/Captain Corelli's mandolin* (2001) de John Madden muestra las dificultades del abastecimiento de neosalvarsán en la Segunda Guerra Mundial¹¹⁶.

Conclusiones

Paul Ehrlich decía que para tener éxito en el trabajo eran necesarias 4 «G»: las iniciales de *geduld* (paciencia), *geschick* (capacidad), *glück* (suerte) y *geld* (dinero)^{7,13}. Ehrlich disfrutó de cada una de ellas cuando realmente las necesitó. La Medicina y la humanidad han tenido la suerte («glück») de tenerlo a él.

Las aportaciones de Ehrlich en los campos de la Microbiología, la Inmunología, las enfermedades infecciosas y la quimioterapia antimicrobiana fueron ingentes (tabla 1). A pesar de que el salvarsán y el neosalvarsán estuvieron lejos de ser la bala mágica que él hubiera deseado, sentaron el fundamento de la quimioterapia (la toxicidad selectiva), abrieron un camino y cumplieron su función hasta que en la década de 1940 llegó la penicilina. La quimioterapia actual en enfermedades infecciosas,

Tabla 1

Principales aportaciones de Ehrlich en Microbiología y tratamiento de las infecciones

| |
|---|
| <p><i>En tinciones microbianas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora en la tinción bacteriológica con azul de metileno (1881)*³² • Resistencia a los ácidos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (1882)³⁴ • Fundamentos de la tinción de Ziehl-Neelsen (1882)³⁴ |
| <p><i>Bases de la obtención y la normalización de sueros antitóxicos (1894, 1897)^{57,58}</i></p> |
| <p><i>Logros en quimioterapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la malaria con azul de metileno (1891)*⁵⁶ • Síntesis y demostración de la actividad en la tripanosomiasis experimental (mal de caderas) del rojo tripano (primer quimioterapéutico desarrollado por el hombre) (1904)^{81,82} • Obtención de derivados químicos e investigación sistemática de su actividad (más activos y menos tóxicos) (1907)⁸⁷ <ul style="list-style-type: none"> ○ Establecer la estructura correcta del atoxil (1907)^{91–93} ○ Derivados del atoxil (1907)^{91–93} ○ Salvarsán (1907: síntesis, 1909: acción antitreponémica experimental y en humanos [ensayo clínico abierto]¹⁰¹) • Neosalvarsán (1912)¹¹⁰ |
| <p><i>Conceptos en quimioterapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia (término) (1906)⁸³ • Teoría de la toxicidad selectiva (1907)⁸⁷ • Concepto y mención de bala mágica (1907)^{78,87} • Concepto de quimiorreceptor (1907)⁹⁴ y receptor específico (1908)⁷⁹ • Terapéutica magna sterilizans (1908)⁷⁹ • Relación estructura/función (1908)⁷⁹ • Activación in vivo (1908)⁷⁹ • Corpora non agunt nisi fixata (1909)⁸⁹ • Índice terapéutico y dosis máxima tolerata (1909)⁸⁹ • Principio de la quimioterapia (Frapper fort et frapper vite) (1913 o antes)^{85,86} |
| <p><i>En resistencia de Microbiología (1907)^{87,94}</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección del fenómeno en la tripanosomiasis experimental • Transmisión hereditaria • Resistencia cruzada entre fármacos relacionados • Resistencia no cruzada entre fármacos estructuralmente diferentes • Pérdida de afinidad del receptor • Uso de combinaciones de fármacos con diferentes dianas para combatirla |

* Las fechas se corresponden con las de las publicaciones.

Oncología y Oncohematología se enraza en sus aportaciones y conceptos en inmunología y quimioterapia. Paul Ehrlich observó hechos, los explicó, no siempre de forma precisa, y logró aplicaciones clínicas. No sólo intuyó a la quimioterapia, sino que desarrolló los primeros quimioterapéuticos con utilidad experimental y clínica. No fue un observador sin resultados, sino un soñador con realizaciones.

Bibliografía

- Marquardt M. Paul Ehrlich. Some reminiscences. *Br Med J.* 1954;1:665–7.
- Calvo A. Ehrlich y el concepto de “bala mágica”. *Rev Esp Quimioterap.* 2006;19:90–2.
- Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A tribute on the occasion of the centenary of his Nobel prize. *Pharmacology.* 2008;82:171–9.
- Ledermann DW. En los 500 años del descubrimiento. Colonias y pinzones de la microbiología. *Rev Chil Infectol.* 2003;20:18–20.
- Chuaire L, Cediel JF. Paul Ehrlich: de las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb Med.* 2008;39:291–5.
- Pamo Reyna O. 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).* 2004;108:16.
- De Kruijff P. Cazadores de microbios. México: Editorial Porrúa; 2006.
- Androustos G. Paul Ehrlich (1854–1915): Founder of chemotherapy and pioneer of haematology, immunology and oncology. *J BUON.* 2004;9:485–91.
- Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect.* 2007;54:221–4.
- Drews J. Paul Ehrlich: Magister mundi. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:797–801.
- Publicationsliste Paul Ehrlich [consultado 20/6/2008]. Disponible en: http://www.pei.de/cln_115/nn_157280/DE/institut/paul-ehrllich/paul-ehrllich-publikationen.html.
- Ehrlich P. The collected papers of Paul Ehrlich. En: Himmelweite F, Marquardt M, Dale H, editores. Nueva York: Pergamon Press; 1956.
- Marquardt M. Paul Ehrlich. Nueva York: Henry Schuman; 1951.
- Nobel lectures. Physiology or medicine 1901–1921. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1967.
- Paul Ehrlich: His life and achievements. En: The Paul Ehrlich Foundation. Dirmstein: Press office of the Paul Ehrlich Foundation; 2007. p. 8–13.
- Richter JH. Albert Neisser; centenary of birth, 1855–January 22–1955. *AMA Arch Derm.* 1955;71:92–4.
- Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik *Arch Mikrosk. Anat* 1997; 13: 263–8.
- Ehrlich P. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin: Hirschwald; 1891.
- Crivellato E, Beltrami C, Mallardi F, Ribatti D. Paul Ehrlich's doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells. *Br J Haematol.* 2003;123:19–21.
- Silverstein AM. Paul Ehrlich's passion: The origins of his receptor immunology. *Cell Immunol.* 1999;194:213–21.
- Prüll CR. Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. *Med Hist.* 2003;47:332–56.
- Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich-in search of the magic bullet. *Microbes Infect.* 2004;6:786–9.
- Witkop B. Paul Ehrlich and his magic bullets-Revisited. *Proc Am Philos Soc.* 1999;143:540–56.
- Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch Anat Physiol.* 1879;3:166–9.
- Ehrlich P. Ueber die specifischen granulationen des Blutes. *Arch Anat Physiol.* 1879;3:571–9.
- Ehrlich P. Über Regeneration und Degeneration der rothen Blutscheiben bei Anämien. *Berl Klin Wochenschr.* 1880;117:405.
- Ehrlich P. Über die Bedeutung der neutrophilen Kornung. *Charite-Annalen.* 1887;12:288–95.
- Ehrlich P. Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. *Charité-Annalen.* 1888;13:300–9.
- Ehrlich P, Lazarus A. Die Anämie. En: Nothnagel H, editor. *Speziellen Pathologie und Therapie.* 8. Viena: Alfred Hölder; 1898.
- Ehrlich P, Lazarus A, Pinkus F. Leukaemie, Pseudoleukaemie und Haemoglobinaemie. En: Nothnagel H, editor. *Speziellen Pathologie und Therapie.* Viena: Alfred Hölder; 1901.
- Ehrlich P. La leucocytose. *Proceedings of: 13. Congrès International de Médecine;* 1900, août 2–9; Paris. Paris: Masson et Cie, Editeurs; 1900, p. 255–66.
- Ehrlich P. Ueber das Methylenblau und seine Klinisch-bakterioskopische Verwerthung. *Ztschr f Klin Med.* 1881;2:710–3.
- Sakula A. Robert Koch: Centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax.* 1982;37:246–51.
- Ehrlich P. Aus dem Verein für innere Medicin zu Berlin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1882;8:269–70.
- Ehrlich P. Ueber das Auftreten des malignen Oedems bei Typhus abdominalis. *Berl Klin Wochenschr.* 1882;19:661–5.
- Ehrlich P. Sulfodiazobenzol, ein Reagens auf Bilirubin. *Cent Kim Med.* 1883;4:721–3.
- Ehrlich P. Zur biologischen Verwertung des Methylenblau. *Centr Med Wissensch.* 1885;23:113–7.
- Ehrlich P. Ueber Wesen und Behandlung des Jodismus. *Charité-Annalen.* 1885;10:129–35.
- Ehrlich P. Experimentelles und Klinisches über Thallin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1986;12:849–51.
- Ehrlich P. Experimentelles und Klinisches über Thallin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1986;12:889–91.
- Ehrlich P. Studien in der cocainreihe. *Deutsch Med Wochenschr.* 1890;16:717–9.
- Ehrlich P, Einhorn A. Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocainreihe. *Bericht Deutsch Chem Gesells.* 1894;27:1870–3.
- Ehrlich P. Über die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz. *Dtsch Med Wochenschr.* 1886;12:49–52.
- Ehrlich P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891;17:976–9.
- Ehrlich P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II. Ueber Abrin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891;17:1218–9.
- Brieger L, Ehrlich P. Ueber die Uebertragung von Immunität durch Milch. *Dtsch Med Wochenschr.* 1892;18:393–4.
- Ehrlich P. Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. *Z Hyg Infect Krankh.* 1892;12:183–203.
- Brieger L, Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisirter Thiere. *Z Hyg Infect Krankh.* 1893;13:336–46.
- Silverstein AM. Paul Ehrlich: The founding of pediatric immunology. *Cell Immunol.* 1996;174:1–6.
- Silverstein AM. The most elegant immunological experiment of the XIX century. *Nat Immunol.* 2000;1:93–4.
- Ehrlich P, Guttman P. Entgegnung auf die Mittheilung über Tuberkelbacillen im Blut nach Koch'schen Injectionen. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891;251.
- Ehrlich P, Guttman P. Ueber Anfangs-Behandlung der Lungen- und Kehlkopf-Tuberculose mit Koch'schem Tuberkulin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891;373.
- Ehrlich P, Guttman P. Die Wirksamkeit kleiner Tuberkulindosen gegen Lungenschwindsucht. *Dtsch Med Wochenschr.* 1891;16:793–5.
- Ehrlich P. Recent experiences in the treatment of tuberculosis (with special reference to pulmonary consumption) by Koch's method. *Lancet.* 1891;1:917–20.
- Ehrlich P, Leppmann A. Ueber schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. *Dtsch Med Wochenschr.* 1890;16:493–4.
- Guttman P, Ehrlich P. Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. *Berl Klin Wochenschr.* 1891;28:953–6.
- Ehrlich P, Kossel H, Wassermann A. Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphterieheilserums. *Dtsch Med Wochenschr.* 1894;20:353–5.
- Ehrlich P. Die Werthbemessung des Diphterieheilserums und deren theoretische Grundlagen. *Klinisches Jahrbuch.* 1897;6:299–326.
- Stern F. Paul Ehrlich: The founder of chemotherapy. *Angew Chem Int Ed.* 2004;43:4254–61.
- Golub E. Los límites de la Medicina: cómo la ciencia moldea nuestra esperanza de curación. Santiago de Chile: Andres Bello; 1996.
- Ehrlich P. Diskussionsbemerkungen (Crotin und Tetanolytin). *Berl Klin Wochenschr.* 1898:273–4.
- Mode de production et mécanisme d'action des antitoxines d'après Ehrlich. *La Semaine medicale.* 1899; 411–2.
- Ehrlich P. Croonian lecture: On immunity with special reference to cell life. *Proc R Soc Lond.* 1900;66:424–48.
- Ehrlich P. Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner. *Münch Med Wochenschr.* 1901;18:2123–4.
- Ehrlich P. Die Schutzstoffe des Blutes. *Dtsch Med Wochenschr.* 1901;27:865–7.
- Ehrlich P. Die Schutzstoffe des Blutes. *Dtsch Med Wochenschr.* 1901;27:888–91.
- Ehrlich P. Die Schutzstoffe des Blutes. *Dtsch Med Wochenschr.* 1901;27:913–6.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Zur Theorie der Lysinwirkung. *Berl Klin Wochenschr.* 1899;36:6–9.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: zweite Mittheilung. *Berl Klin Wochenschr.* 1899;36:481–6.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: dritte Mittheilung. *Berl Klin Wochenschr.* 1900;37:453–8.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Hämolysine: vierte Mittheilung. *Berl Klin Wochenschr.* 1900;37:681–7.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: sechste Mittheilung. *Berl Klin Wochenschr.* 1901;38:569–74.
- Ehrlich P, Morgenroth J. Ueber Haemolysine: sechste Mittheilung. *Berl Klin Wochenschr.* 1901;38:598–604.
- Ehrlich P, Sachs H. Ueber den Mechanismus der Amboceptorwirkung. *Berl Klin Wochenschr.* 1902;39:492–6.
- Browning CH. Paul Ehrlich—Memories of 1905–7. *Br Med J.* 1954;1:664–665.
- Ehrlich P, Apolant H. Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. *Berl Klin Wochenschr.* 1905;42:871–8.
- Ehrlich P. Experimentelle carcinomstudien an Mäusen. *Arb Inst Exp Ther Frankfurt.* 1906;1:205–213.

78. Ehrlich P. Experimental researches on specific therapeutics. Nueva York: Paul B. Hoeber; 1909. [consultado 15/9/2008]. Disponible en: <http://www.archive.org/details/experimentalrese00ehrlrich>.
79. Ehrlich P. Über moderne Chemotherapie. Vortrag gehalten in der X. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. (Frankfurt am Main, 8 Juni 1908.). En: Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft; 1909; p. 165–202.
80. Travis AS. Paul Ehrlich; a hundred years of chemotherapy 1891–1991. *Biochemist.* 1991;13:9–12.
81. Ehrlich P, Shiga K. Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Berl Klin Wochenschr.* 1904;41:329–32.
82. Ehrlich P, Shiga K. Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Berl Klin Wochenschr.* 1904;41:362–5.
83. Ehrlich P. Die Aufgaben der Chemotherapie. *Frankfurter Zeitung und Handelsblatt* 4 de septiembre de 1906.
84. Parascandola J. The theoretical basis of Paul Ehrlich's chemotherapy. *J Hist Med Allied Sci.* 1981;36:19–43.
85. Ehrlich P. Address in pathology, on chemotherapy. *Br M J.* 1913:353–9.
86. Ehrlich P. Address in pathology, on chemotherapy. *Lancet.* 1913:445–51.
87. Ehrlich P. Biologische Therapie. *Int Wschr Wiss Kunst Tech.* 1907;1:125–32.
88. Ehrlich P (1909): Über den jetzigen Stand der Chemotherapie [Vortrag, gehalten vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 31–Oktober 1908.]. *Bericht Deutsch Chem Gesells.* 1909;42:17–47.
89. Ehrlich P. Chemotherapie von Infektionskrankheiten. *Zeitschrift fuer aertzliche Fortbildung.* 1909;6:721–33.
90. Thomas HW, Breinl A. Report on trypanosomes, trypanosomiasis and sleeping sickness. *Memoirs of the Liverpool School of Tropical Medicine.* 1905;XVI:1–95.
91. Ehrlich P, Bertheim A. Über p-Aminophenylarsinsäure: Erste Mitteilung. *Bericht Deutsch Chem Gesells.* 1007;40:3292–7.
92. Ehrlich P, Bertheim A. Zur Geschichte der Atoxyformel. *Med Klinik.* 1007;3:1298–9.
93. Ehrlich P, Bertheim A. Zur Chemie des Atoxyls. *Pharm Ztg.* 1007; 52: 344.
94. Ehrlich P. Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien. *Berl Klin Wochenschr.* 1907;44:310–4.
95. Browning C. Experimental chemotherapy in trypanosome infections. *Br Med J.* 1907;2:1405–9.
96. Schaudinn F, Hoffmann E. Ueber Spirochätenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. *Deutsch Med Wochenschr.* 1905;31:711–4.
97. Ehrlich P. Partial cell functions. Nobel Lecture, December 11, 1908 [consultado 20/6/2008]. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllich-lecture.pdf.
98. The nomination database for the Nobel prize in Physiology or Medicine, 1901–1951 [consultado 20/6/2008]. Disponible en: <http://nobelprize.org/nomination/medicine/database.html>.
99. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS, Riethmiller S. Salvarsan the first chemotherapeutic compound. *Chemistry in New Zealand.* 2005;69: 24–27.
100. Ehrlich P. Chemotherapie von Infektionskrankheiten. *Zeitschrift fuer aertzliche Fortbildung.* 1909;6:721–33.
101. Ehrlich P. Allgemeines über Chemotherapie. *Verhandlungen des 27. Deutschen Kongresses fuer Innere Medizin.* 1910; Wiesbaden, p. 226–34.
102. Ehrlich P, Hata S. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillose (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Fambösie). Berlin: Verlag von Julius Springer; 1910.
103. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, Ronimus RS. The composition of Ehrlich's salvarsan: Resolution of a century-old debate. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005;44:941–4.
104. Strong RP. The treatment of yaws (frambözia) with arsenobenzol (salvarsan). *J Exp Med.* 1911;13:412–21.
105. Marañón G. Acción del arsenobenzol en las enfermedades no sífilíticas. *Revista Clínica de Madrid.* 1911;5:295.
106. Simon CE. Infection and immunity: A text-book of immunology and serology for students and practitioners. Philadelphia: Lea & Febiger; 1915. p. 277–289. [consultado 22/10/2008]. Disponible en: <http://www.archive.org/stream/infectionimmunit00simoiala>.
107. Sánchez Granjel L. *Medicina española contemporánea.* Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 1986. p. 176–177.
108. Biografía de Gregorio Marañón [consultado 15/1/2009]. Disponible en: <http://www.fund-gregorio-maranon.com>.
109. Marañón G. *Obras completas.* Tomo II. Discursos, 2. Madrid: Espasa Calpe; 1971. p. 392.
110. Marañón G. La quimioterapia moderna según Ehrlich. *Tratamiento de la sífilis por el 606.* Madrid: Casa Vidal; 1910.
111. Ehrlich P. Über Laboratoriumsversuche und klinische Erprobung von Heilstoffen. *Chem Ztg.* 1912;36:637–8.
112. García Sánchez JE, García Sánchez E, Merino Marcos ML. El cine como instrumento de educación sanitaria. *Humanitas, Humanidades Médicas [revista electrónica]* [consultado 20/6/2008]. Disponible en: http://www.fundacionmhm.org/www_humanitas_es_numero26/articulo.pdf.
113. The new pictures. *Time Magazine [revista electrónica]* [consultado 20/6/2008]. Disponible en: <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,763547,00.html>.
114. Lederer SE, Parascandola J. Screening syphilis: Dr. Ehrlich's magic bullet meets the Public Health Service. *J Hist Med Allied Sci.* 1998;53:345–70.
115. Dr. Ehrlich's magic bullet. *J Soc Hyg.* 1940;26. [consultado 2/11/2008]. Disponible en: <http://www.archive.org/stream/journalofsocialh26amerrich>.
116. García Sánchez JE, García Sánchez E, Merino Marcos ML. Antibacterial agents in the cinema. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19:397–402.