

René Jules Dubos, un escéptico de la medicina

René Jules Dubos, a skeptic of medicine

Walter Ledermann Dehnhardt¹

¹Centro de Estudios Humanistas Julio Prado.

Recibido: 19 de agosto de 2024

Resumen

El microbiólogo francés René Jules Dubos (1901- 1982) fue pionero en la búsqueda de antibióticos y en advertir que las bacterias de inmediato generarían resistencia contra ellos, debido a su gran capacidad de adaptación a cambios en su entorno. Desencantado de estas drogas y también de la medicina, que consideraba una utopía, estimaba que enfermedad y salud no eran meramente efectos biológicos, sino resultado de interacciones con el medio ambiente, con participación de elementos culturales, históricos y sociales, casi imposibles de cambiar. Sostenía que *“mirar cualquier forma de vida meramente como esclava o enemiga un día se considerará como pobre filosofía, porque todas las formas de vida constituyen parte integral del orden cósmico”*. Postulamos que este escepticismo –o pesimismo– haya derivado de una sucesión de encuentros desfavorables con las bacterias que dañaron su salud y la de su esposa e hicieron fracasar la tirotricina, el único antibiótico que descubrió en su vida.

Palabras clave: René Dubos; tirotricina; resistencia bacteriana; medio ambiente.

Abstract

The French microbiologist Rene Jules Dubos (1901-1982) was a pioneer in the search of antibiotics and the first to notice how bacteria would develop resistance against them, due their great capacity to adapt to changes in their environment. Disenchanted with these drugs and also from medicine, which he considered an utopia, he believed that illness and health were not purely biological effects, but the result of interactions with the environment, with the participation of cultural, historical and social elements, almost impossible to change. He maintained that *“to regard any form of life merely as slave or foe will one day be considered poor philosophy, for all livings things constitute an integral part of the cosmic order”*. We postulate that this skepticism –or pessimism– has derived from a succession of unfavorable encounters with bacteria, which damaged his health and the health of his wife, and caused the failure of tyrothricin, the only antibiotic he discovered.

Keywords: René Dubos; tyrothricin; antibiotic resistance; environment.

Un sabio múltiple y binacional

La amable Wikipedia, injustamente denigrada, nos cuenta que René Jules Dubos (1901-1982) (Figura 1), fue un microbiólogo, patólogo, ambientalista y humanista norteamericano nacido en Francia... ¡Vamos, Estados Unidos tiene muchas estrellas como para robarle una Francia! Dubos no sólo nació en Francia: era francés por el padre y por la madre; se crió, estudió y se hizo microbiólogo allá. A los 23 años conoció a Samuel Waksman, ése que se apropió del descubrimiento de la estreptomycin¹, quien lo invitó a trabajar en Estados Unidos, país donde se radicó, hizo toda su carrera científica, obtuvo su título de médico y ganó el Premio Pulitzer para “obras de ficción no generales” por “Un animal tan humano”², terminando por

recibir la nacionalidad. Pero dejemos a la wiki³ y vayamos a nuestra historia, que se refiere a sus hallazgos y opiniones en el campo de la terapia antibacteriana.

Convencido de que las bacterias producían sustancias antibióticas, buscando y buscando, encontró la tirotricina en 1939⁴, pero de pronto se decepcionó de estos productos, que se resistía a llamar “antibióticos”, y también de la medicina toda, comenzando a hablar de la “utopía de la salud”, al entender que ésta y la enfermedad no eran puramente eventos biológicos, sino el resultado de interacciones con el medio ambiente, en las que participaban elementos culturales, históricos y sociales, introduciendo de esta manera las consideraciones ecológicas en el arte de la medicina⁵. Daba así un giro dramático desde la microbiología –que le había permitido visualizar en pequeño las interacciones entre

Correspondencia a:

Walter Ledermann Dehnhardt
oncemayor@gmail.com



Figura 1. René Dubos.

poblaciones y medio ambiente— hacia el humanismo y la conducta humana, investigando las relaciones entre el entorno físico de la naturaleza y el desarrollo humano, tanto físico como intelectual.

A raíz de esto se le ha atribuido la célebre frase “piensa globalmente y actúa localmente”, queriendo significar que amenazas globales son determinadas por situaciones locales y advirtiendo de paso los trastornos ecológicos denunciados ahora mediáticamente por la niña Greta Thunberg quien, por lo demás, ya no es tan niña. Esta frase se habría pronunciado en 1978; un año después su autor llamaba a la creación de un orden mundial para reconocer que “*las unidades naturales y sociales mantienen o recapturan su identidad, pero se interrelacionan unas con otras a través de un rico sistema de comunicaciones*”. En la década de 1980, Dubos se atuvo a sus ideas y actuó localmente, pues consideraba que los problemas que involucraban al medio ambiente debían ser resueltos “en sus propios contextos físicos, climáticos y culturales.” El énfasis de Dubos en el establecimiento de relaciones duraderas y constructivas entre las personas y la Tierra

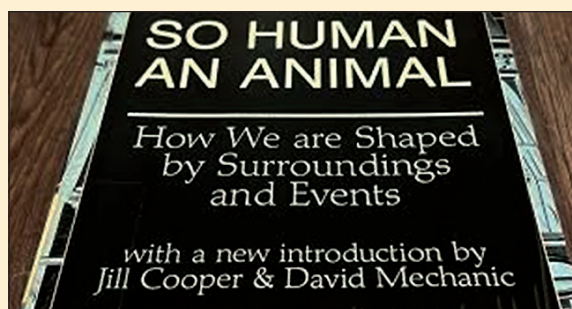


Figura 2. René Dubos: So human an animal.

continúa siendo tenido en cuenta, dice Carol Moberg en 1999, mientras escribía un libro sobre él, citando dos de sus frases clave:

1. *Mirar cualquier forma de vida meramente como esclava o enemiga un día se considerará como pobre filosofía, porque todas las formas de vida constituyen parte integral del orden cósmico.*
2. *En el análisis del modo de acción de los agentes antibacterianos, sería más provechoso tener en mente que las especies bacterianas susceptibles a menudo dan lugar, por “entrenamiento”, a variantes dotadas de gran resistencia a estos agentes, por cambios en su metabolismo... o en su permeabilidad celular* ⁶.

Sus ideas fueron atendidas en 1980, cuando fue designado presidente de los fideicomisos del Centro René Dubos del Medio Ambiente Humano, fundado por William y Ruth Eblen con la vaga misión de “asistir al público y a los gobernantes en formular políticas para la solución de problemas medio ambientales y la creación de valores medio ambientales”. ¡Guau! ¿Qué habrá hecho de útil tal Centro? Lo que él buscaba era algo más práctico: que Naciones Unidas elaborara un “Programa para el Medio Ambiente”, sosteniendo que éste “debe considerarse en el sentido más amplio, incluyendo no sólo el medio ambiente inerte y vivo externo a la especie, sino también el inerte y vivo que es interno a él”, precioso galimatías que pretendía decir “el nicho ecológico que forma cada especie y los miembros que la componen” y que “frente a su entorno, todas las especies deben considerarse tanto en sus partes como en su totalidad” ⁷.

Probablemente haya ayudado en estas campañas su obra mayor y perdurable “*So human an animal*”, donde afirma que “*las especies humanas se formaron a lo largo de los últimos tres millones de años, en mayor parte en el paleolítico, cuando descendemos de primates ancestrales comunes a los chimpancés, gorilas y orangutanes de la floresta y de la sabana, periodo de importancia crítica para comprender la biología humana, nuestros hábitos, dieta, culturas y, por ello, nuestra actividad psíquica*”. (Figura 2). Comentando la primera edición, Jill Cooper dice: *Al menos hasta que la clonación sea la orden del día, René Dubos podrá sostener que cada humano es único, sin precedentes e irrepetible. Sin embargo, hoy día toda persona enfrenta el daño crítico de perder esta humanidad frente a su mecanizado entorno. La mayoría de las personas gasta sus días en una confusión de concreto y acero, atrapada en “la niebla del ruido, mugre, fealdad y absurdo”. Así, comienza el mensaje esencial del trabajo de una de las grandes figuras en microbiología y patología experimental de este siglo XX: ¿Está la especie humana comenzando a deshumanizarse a causa de su entorno?* ⁸. Este libro contiene una primera advertencia, que sigue siendo válida hoy en día, en que todavía somos

deplorablemente ignorantes de los efectos del medio ambiente en nuestras vidas. Y vice-versa, habría que agregar. Y también, que el problema angustió a Dubos a tal punto que comenzó a perder la medida, su escritura alcanzó ribetes místicos o, al menos filosóficos, algo parecido a lo que ocurriría después con otro gran microbiólogo francés, que atribuyó el desarrollo de la vida en el planeta al “azar y la necesidad”, como ya hemos comentado en otra ocasión⁹. ¿Cómo se gestaron estos cambios en Dubos? Para responder a esta pregunta debemos empezar por su lejana infancia y seguir sus enfrentamientos con las bacterias.

Primer round de René Dubos contra las bacterias

Este primer encuentro fue infausto. Como se repite en todas sus biografías, nació en 1901, hijo de George Alexandre Dubos y Adeline Dubos, quienes tenían carnicerías en *Saint-Brice-sous-Forêt* y en Hénonville, de manera que el pequeño René vio sangre y disecciones precozmente, como si estuviera preparándose para la patología experimental. A los ocho años, seguramente jugando con algunos compañeros en la escuela, un día de frío invierno, hizo una amigdalitis, que tratada con medidas paliatorias como se hacía entonces terminó en un ataque de fiebre reumática, “que sufrió de por vida”, dice la wiki. No: lo que ha sufrido ha sido una lesión valvular, que lo salvó del servicio militar y de la guerra de 1914.

Curiosamente, la bacteria causante esta patología es un estreptococo, el *Streptococcus pyogenes*, en tanto que las bacterias con que hizo sus primeras investigaciones bajo la guía de Avery eran *Streptococcus pneumoniae*. La pregunta es si esta infección lo motivó a estudiar medicina o si en su vida adulta, reflexionando sobre el tratamiento inútil de esa época comenzó a perder la fe en esta ciencia. ¿O quizás pensó en qué hubiera sido su vida si hubiera existido en su infancia la penicilina? Más, resulta que en Francia no estudió medicina sino agronomía y que el título de médico fue una gracia concedida en Estados Unidos, cuando tenía 52 años y ya era profesor, por la Universidad de Harvard.

En todo caso, convengamos en que este primer encuentro fue desastroso.

Segundo round de René Dubos contra las bacterias

Siguiendo con su biografía, gracias a una recomendación de su protector Waksman ingresó a la Universidad de Rutgers, en Nueva Jersey, donde hizo su doctorado en 1927 investigando la descomposición de la celulosa por las bacterias del suelo, tras lo cual, recomendado ahora

por Alexis Carrel, se trasladó al Instituto Rockefeller de Investigación Médica, en Nueva York, donde trabajó a las órdenes de Oswald Avery, quien buscaba una sustancia capaz de destruir la cápsula del *Streptococcus pneumoniae* tipo III, en la cual suponía que residía su virulencia. Es curioso, pero el tipo III, por ser distinto de los anteriores, vivió bajo algunos años bajo la cambiada identidad de *Diplococcus mucosus*, por el aspecto mucóideo de su colonia, para volver luego al redil como neumococo; luego surgió el tipo IV, y entre los cuatro abarcan hoy en día unos 85 serotipos, para deleite de los taxonomistas y desesperación de los vacunólogos, que no saben cómo diablos meter tantos tipos en una sola vacuna. Avery y otros tuvieron más o menos claro que la estructura polisacárida de la cápsula, muy antigénica, era la responsable de la inmunización, de la aglutinación, del *quellung*, de la opsonización y de la virulencia.

El joven Ph. D. demostró ser brillante, pues no sólo encontró la enzima buscada por su jefe, sino también varios ejemplos de antagonismo bacteriano en poblaciones de la bacteria en cuestión, haciendo cambios en los medios de cultivo hasta llegar a uno que eliminara toda competencia, permitiendo así un desarrollo sin fin; igualmente las hizo competir en diversos ambientes, quitándoles la cápsula para que los fagocitos las devoraran impunemente, culminando sus investigaciones con el descubrimiento de las enzimas inducibles que dormían en su interior y que llamó adaptativas, pero no se metió con el “principio” que transformaba neumococos de un tipo en otro¹⁰. En 1944, ya al término de la nueva guerra mundial, un Avery, bastante más maduro pero siempre tenaz, publicó su experiencia demostrando cómo el principio transformante, que en el medio de cultivo pasaba de la cepa muerta a la viva, era el ADN y escribió una célebre carta a su hermano, donde decía: “*Si estamos en lo cierto, pues todavía no está probado, entonces significa que los ácidos nucleicos no son meramente estructuralmente (¡qué mal escribía el hombre!) importantes, sino sustancias funcionalmente activas en determinar las actividades bioquímicas y características especiales de las células y que por medio de una sustancia químicamente conocida es posible producir cambios predecibles y hereditarios en las células... Esto es algo que ha sido largo tiempo el sueño de los genetistas*”¹¹.

Este segundo round fue ganado brillantemente por nuestro héroe.

Tercer round de René Dubos contra las bacterias

Tras su primer triunfo contra el neumococo, Dubos inició sus investigaciones con bacterias del suelo, buscando aquellas capaces de producir antibióticos, en la

huella de su amigo Waksman. Creyendo haber llegado al éxito con el encuentro de una “mezcla antibiótica”, la patentó y luego comercializó: como ya señalamos, fue el primer antibiótico en dar este paso. Sin embargo, cuatro bemoles aparecieron muy pronto: primero, que era una mezcla de tirocidina, harto inútil, y gramicidina, el principio activo contra bacterias del género *Bacillus* y *Staphylococcus aureus*; en segundo lugar, la gramicidina se absorbía mal por vía oral, no logrando adecuados niveles plasmáticos; en tercer, era tóxica por vía sanguínea y producía hemólisis, de manera que sólo podía usarse tópicamente, para afecciones dérmicas y oculares, heridas infectadas y cosas así, de modo que en la actualidad la llamada gramicidina-D (por Dubos), extraída del *Brevibacillus brevis*, se usa mayormente asociada con neomicina y polimixina B en colirios^{12,13}. En cuarto lugar, pero no el menos, al año de su nacimiento Dubos comprobó aterrado el dicho chileno de “hecha la ley, hecha la trampa”, pues esa misma plasticidad que tanto alababa en las bacterias y las capacitaba para adaptarse a la adversidad, les permitía desarrollar resistencia a los antimicrobianos, y así lo advirtió públicamente en una conferencia en 1940¹⁴.

El tercer round, entonces, fue ganado ampliamente por los microorganismos.

Cuarto round de René Dubos contra las bacterias

Aunque enfrascado en sus actividades ecológicas en defensa del entorno, Dubos no abandonó nunca la microbiología, realizando diversos estudios sobre el bacilo de Koch y la tuberculosis, enfermedad que mataría a su esposa en 1942, poco antes que Schatz descubriera la estreptomycin^{15,16}. ¿Habría esta desgracia contribuido a su escepticismo en la medicina? ¿O no se puede tratar de escéptico a un médico que la califica de utopía?¹⁷. Nótese como, hablando de la tuberculosis, sostiene en 1952, diez años después de enviudar, que su gran incremento estaba “íntimamente conectado” con una sociedad industrial y urbana, en tanto que el avance de la ciencia poco había hecho para contrarrestarlo. No creía que el camino para derrotar al bacilo de Koch fuera combinar isoniácida y PAS con la estreptomycin, sino en estudiar en qué forma su fisiología lo hacía resistente, así como en mejorar el medio ambiente humano que lo favorecía; en fin, convertía el problema antibiótico en uno de relaciones interespecies y de mala conducta humana¹⁸. En la vacuna BCG desconfió desde un comienzo pues sólo impedía la diseminación del bacilo, en lo cual tenía razón; suma a esto las reacciones locales y la imposibilidad de erradicar al bacilo “secuestrado o en descanso”...Voilà, toma! Han pasado setenta años desde sus afirmaciones y éstas

persisten, sin que la moderna medicina pueda todavía con este tremendo problema de salud.

Considerando sus declaraciones, nos parece que a este round entró derrotado de antemano.

Un pesimista harto inquieto

Íbamos a terminar diciendo que pudiera quedar una impresión negativa de nuestro héroe y pensar que era un derrotista, cosa que no fue, sino por el contrario, un hombre de mente muy abierta y muy juicioso, que supo entender la realidad y anticipar el futuro: muchos son los médicos hoy en día que de pronto abandonan la ciencia, decepcionados con o sin razón, y se trasladan a las medicinas “alternativas” que, clara y lisamente, no son medicina. Entonces encontramos un interesante artículo de Sócrates Lisios, de la WHO, Control de Enfermedades Tropicales, trazando un paralelo entre Dubos, académico, investigador, escritor, divulgador, etc., pero de poca práctica en el ejercicio de la medicina, y Fred Soper, quien trabajara toda su vida en salud pública en los trópicos, evaluando las actuaciones de uno y otro en el campo de la erradicación de vectores, texto que nos convenció de que, en realidad, el francés era harto pesimista.

El artículo de Lisios¹⁹ recuerda que en su libro *Man Adapting*²⁰, el francés hace una extensa crítica a la creencia de que la eliminación de vectores pueda erradicar enfermedades como la malaria, basándose en su postura que todas las enfermedades estarían tan inter-relacionadas con el entorno humano y con la ecología, que no era posible “extraerlas de la naturaleza”, y si bien reconocía el éxito obtenido en Brasil y Egipto en la erradicación del *Anopheles gambiae*, decía que se debió a que el insecto estaba muy recientemente afincado en esos países... En cambio, en Cerdeña no había podido erradicarse el *Anopheles labranchiae*, un vector que llevaba millones de años en la isla y que se desarrollaba “alegremente en inaccesibles áreas montañosas, independiente del hombre, su casa, sus caminos y todos sus otros artefactos”. Para él la malaria, “no era una sola enfermedad, sino un enorme conjunto de enfermedades, ocupando un gran número de provincias ecológicas, cada una con particulares condiciones”. Además, sostenía, sus vectores mutaban con mucha celeridad, y llegaba a suponerle al *Anopheles gambiae* la astucia suficiente para reconocer el DDT y así evitar su contacto. En este libro, concluye Lisios, Dubos pide a los administradores de salud pública “tener un compromiso con las limitaciones de la naturaleza humana, pues por esa y otras razones, los programas de erradicación serán eventualmente un curioso ítem en los estantes de la biblioteca, allí donde están todas las utopías sociales”.

Más que escéptico, nuestro hombre era un pesimista. De cuando en cuando surgen voces agoreras de pesimistas desencantados de la medicina que pronostican su fin, pero no hay que preocuparse, pues ellas son sólo la respuesta a un amor mal correspondido, y la ciencia, impulsada por una muchedumbre de entusiastas investigadores sigue adelante.

Referencias bibliográficas

1. Ledermann W. Premios Nobel Chain y Schatz evalúan la producción de penicilina en Chile en los años sesenta. *Rev Chilena Infectol* 2023; 40: 291-5. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182023000300291>
2. Dubos, R. *So Human an Animal: How We Are Shaped by Surroundings and Events*. 1968, Scribner Book Company.
3. https://es.wikipedia.org/wiki/René_Dubos
4. Dubos R. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. *Journal of Experimental Medicine* 1939; 70 (1): 1-10.
5. Dubos R J. El espejismo en la salud: utopías, progreso y cambio biológico. Fondo de Cultura Económica 1992.
6. Moberg C L. René Dubos, Friend of the Good Earth, 2005. ASM Press, pp. 160-163.
7. Dubos R J, Ward B. *Only One Earth: The Care and Maintenance of a Small Planet*, 1972, United Nations Conference on the Human Environment, W W Norton & Co.
8. Cooper J. Prefacio. En: Dubos, R. *So human an animal: How we are shaped by surroundings and events* 1st edition, 1968, Scribner Book Company Transaction Publishers.
9. Ledermann W. *Pseudomonas aeruginosa*, una bella oportunista. *Rev Chile Infectol* 2023; 40: 546-552. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182023000500546>
10. Moberg C L. René Dubos, a harbinger of microbial resistance to antibiotics. *Perspectives in Biology and Medicine* 1999; 42 (4): 559- 580.
11. Ledermann, W. *Streptococcus pneumoniae, un Terminator*. En: Una historia personal de las bacterias. RIL Editores, Santiago 2007; pp. 55-66.
12. Dubos R, Hotchkiss R D. The production of bactericidal substances by aerobic sporulating bacilli. *J Exp Med* 1941; 73: 629-40.
13. Dubos R, Hotchkiss R D. Origin, nature and properties of gramicidin and tyrocidine. *Trans Studies Coll Physicians of Philadelphia* 1942; 10: 11-19.
14. Dubos R. Utilization of selective microbial agents in the study of biological problems. *Harvey Lectures* 1940; 35: 223-42.
15. Schatz A, Bugie E, Waksman S. Sytreptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proc Soc Exper Biol Med* 1944; 55: 66-9.
16. Schatz A, Waksman S. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exper Biol Med* 1944; 57: 244-48.
17. Dubos R. *Mirage of Health: Utopias, Progress & Biological Change*, 1959, Rutgers University Press 1987.
18. Dubos R J. *The White Plague: Tuberculosis, Man, and Society*. Little, Brown and Company 1952.
19. Litsios S, René J. Dubos and Fred L. Soper: their contrasting views on vector and disease eradication. *Perspectives in Biology and Medicine* 1997; 41: 138-49.
20. Dubos R J. *Man adapting*. University Press, New Haven, USA 1965.