

# 11. Desarrollo de la microbiología y el papel de los temas de Ciencia, Tecnología y Sociedad (CTS) relacionados: la construcción social de las enfermedades y la resistencia a los antibióticos

En primero de la ESO se estudia el bloque «Hábitos saludables» donde se analizan qué comportamientos son beneficiosos para la salud. De acuerdo con la edad y madurez de los estudiantes, se introduce el estudio de la salud sexual de forma adecuada a su desarrollo. En tercer curso estos contenidos se profundizan para lograr que estos conocimientos permitan a los alumnos cuidar su cuerpo tanto a nivel físico como mental; en el bloque «Salud y enfermedad», se investigarán los mecanismos de defensa del organismo contra los patógenos; el funcionamiento de las vacunas y antibióticos y la reflexión sobre su importancia en la prevención y tratamiento de enfermedades.

En la asignatura de Biología en segundo de Bachillerato existe un bloque específico de «Inmunología» que trabaja el concepto de inmunidad, sus mecanismos y tipos (innata y adquirida), las fases de las enfermedades infecciosas y el estudio de las patologías del sistema inmunitario<sup>259</sup>.

## 11.1. Desarrollo de la teoría del germen

De la misma manera que la histología, la microbiología tuvo su desarrollo como disciplina a lo largo del siglo XIX, hubo antecedentes ya en el siglo XVIII con

<sup>259</sup> Decreto 64/2022, de 20 de julio, de la ordenación y el currículo del Bachillerato (BOCM núm. 176 de 26 de julio de 2022), 49.

estudios sistemáticos sobre dolencias y posibles remedios para ellas siendo habitual no encontrar una relación entre la causa y la enfermedad. Era habitual el desarrollo de técnicas terapéuticas sin conocer cuál era el factor que determinaba la enfermedad.

Con la viruela pasaba algo parecido, hoy en día es una enfermedad que la comunidad científica y sanitaria conoce, pero en su momento no había razón de la naturaleza vírica, la causa de la viruela. Se sabía que se transmitía de unos humanos a otros y que había una forma de tratar por las campañas de variolización procedentes de China o las de vacunación que introduce el médico inglés Edwar Jener.

Cuando nos ocupamos de los viajeros ilustrados del siglo XVIII, salió a colación la expedición de Balmis, la expedición filantrópica de la vacuna, organizada por la corona española en una parte importante de América y en Filipinas, siendo probablemente la primera gran campaña masiva de salud pública internacional. Pero recalamos que la última causa era desconocida.

La idea de los microorganismos como agentes patógenos tiene una larga historia. Ya en la antigua Roma, Marco Terencio Varrón (116-27 a. C.), polígrafo, militar y funcionario; expresó la ingeniosa hipótesis de que la fiebre de los pantanos estaba causada por pequeños animales que llenaban el aire cerca de estas zonas húmedas e inhóspitas. En su opinión, se suponía que entraban en el cuerpo a través de los órganos respiratorios y provocaban escalofríos de fiebre. El nombre de la enfermedad, malaria (*aire viciado*), que aún se utiliza, hace referencia a estas viejas ideas.

Antes de conocerse la verdadera causa de la malaria, una enfermedad parasitaria, producida por un protozoo que vive en la sangre y que se transmite por la picadura de un mosquito a los seres humanos, ya se contaba con un tratamiento. El uso de las quinas fue un tratamiento relativamente eficaz.

En el siglo XVII, el jesuita Athanasius Kircher (1602-1681)<sup>260</sup> apuntó en la misma dirección de los gérmenes. Creía haber observado con su microscopio innumerables gusanos en sustancias en fermentación como la leche, el vinagre y similares. También afirmó haber observado esos diminutos animales en el pus de los enfermos de peste. No cabe duda de que Kircher aún no veía bacterias en aquella época, sino que tal vez interpretaba como gusanos fragmentos de tejido en descomposición, glóbulos blancos y rojos o similares.

<sup>260</sup> Jesuita, filólogo y físico alemán. Escribió una gran cantidad de obras de las que hoy en día se conserva muy poco. Fue uno de los primeros en sugerir la existencia de un mundo de criaturas microscópicas.

Como ya analizamos en el tema 6, Anton van Leeuwenhoek exploró el mundo microscópico con su sencillo, pero potente, aparato. En sus cartas a la Royal Society, incluyó ilustraciones de lo que llamó infusorios y bacterias. En septiembre de 1675, observó microorganismos en agua de lluvia y otras infusiones, así como en el tracto intestinal de diversos animales. En 1683 describió, con palabras y dibujos, la presencia de bacterias en la placa dental, impresionando a científicos y curiosos. Así, desde el siglo xvii se conocía la existencia de diminutos organismos en el agua, superficies orgánicas y el aire, aunque aún no se les vinculaba con la transmisión de enfermedades.

Durante buena parte de la primera mitad del siglo xix existió un concepto un poco incierto o borroso de lo que es el contagio de los agentes causales de las epidemias; un ejemplo interesante lo vemos en el vocabulario quirúrgico del médico Manuel de Mendoza, que en 1840 definió infección como toda sensación producida en nuestro olfato por los olores fétidos. Pero en sentido figurado se entendía por la palabra infección la acción producida en la economía animal por las partículas etéreas esparcidas por el aire. No había pues una concepción biológica de la transmisión de la enfermedad, siendo de carácter poco concreto los olores fétidos o las partículas etéreas.

A lo largo de la década de 1830 y 1840 hubo una teoría en auge que planteaba que las enfermedades eran cimóticas, infecciosas e inoculables, con fenómenos comparables a una fermentación; esa idea la planteaba el químico alemán Justus von Liebig (1803-1873) que había estudiado los procesos de fermentación y putrefacción y veía que cuando tenía una sustancia biológica y estaba al aire libre, había una serie de reacciones químicas que producían estos productos. Así que concluyó que algún tipo de compuesto excitador determinaba esos cambios y esas modificaciones en la materia biológica; de alguna manera intentaba explicar la enfermedad en función de esos factores excitadores, fundamentalmente químicos y no biológicos<sup>261</sup>.

El paradigma no cambió hasta mediados del xix, con la aparición del trabajo de Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) un médico, cirujano y obstetra húngaro que trabajó en la maternidad del Hospital General de Viena (figura 39). A través de precisas observaciones realizó una construcción hi-

<sup>261</sup> Liebig rechazó las pruebas de que las levaduras eran organismos vivos y ridiculizó los estudios de fermentación de Schwann y Pasteur. Según Liebig, la levadura era el producto de la fermentación y no la causa. Magner, *A history of the life sciences*, 250.

génico-sanitaria del proceso de la enfermedad. En 1861 publicó un trabajo titulado *Die Aetiologie, der Begriff, und die Prophylexis des Kindbettfiebers* (De la etiología de la causa última de la enfermedad) introduciendo el concepto y la profilaxis de la fiebre puerperal, es decir, durante la etapa del puerperio (tras dar a luz). En esta fiebre, demostraba la existencia de un factor que no estaba analizado en cuanto a su naturaleza, química, física o biológica, debido a la trasmisibilidad en la ropa de los médicos y en el instrumental que utilizaban y que indirectamente hacía enfermar a las pacientes. Por tanto, se definía por primera vez la patogenicidad de una enfermedad infecciosa.



**Figura 39. Exterior del Hospital General de Viena (*Allgemeiner Krankenhaus*).  
Fuente: Wikimedia Commons.**

El caso de Semmelweis fue muy peculiar ya que se enfrentó al conjunto de la profesión médica, siendo muy vehemente. Como resultado final de sus investigaciones dictó una serie de procedimientos o protocolos de hábitos de manipulación de los enfermos que muy rápidamente se reproducen y generalizan en el tratamiento de los enfermos. Lo que interesa es ver cómo Semmelweis introduce de forma sistemática el concepto de infección transmitida por medios físicos concretos de unos enfermos a otros.

Continuando esta línea de pensamiento, entre 1865 y 1885 se construyó un modelo de interpretación de las enfermedades infecciosas basándose en la teoría microbiana. Esta ya no era un factor deletéreo como planteó Semmelweis, sino que ya se habló de microbios, pequeños organismos biológicos. El concepto de enfermedad microbiana fue incorporado al conocimiento biológico, destacando los trabajos del químico Louis Pasteur y del médico Robert Koch, entre otros muchos.

### 11.1.1. Los trabajos de Pasteur

Louis Pasteur, como hemos mencionado, fue químico de formación; a lo largo de su vida realizó diversas investigaciones sobre la química aplicada a la biología, y sobre la aplicación terapéutica de la química. Descubrió entre 1847 y 1857 los isómeros ópticos, moléculas iguales con la misma composición pero que tienen sus átomos dispuestos de forma distinta y por tanto formas isoméricas que se distinguen en algunos casos porque reorientan la luz polarizada en un sentido o en otro (levógiros o dextrógiros).

Tras su formación como químico orgánico trabajó en el medio rural donde se dedicó al estudio de las fermentaciones del vino y la cerveza. En 1855, en la ciudad industrial de Lille, Pasteur, entonces profesor de química en una escuela normal de maestros, entró en contacto con la actividad de los fermentos vivos. Había problemas con la calidad de la cerveza y el vinagre, y ante la falta de una explicación química, comenzó a examinar las muestras por medio del microscopio. Entre 1857 y 1865, fruto de ese trabajo, logró identificar la existencia de microorganismos como los factores determinantes de esos procesos de fermentación alcohólica y acética. Así se descubrió que cuando la fermentación se producía de forma normal se observaban las pequeñas células redondas de la levadura estudiadas ya en 1839 por Cagniard de la Tour<sup>262</sup>. Otros autores ya habían planteado la naturaleza biológica en las fermentaciones, como el caso de Theodor Schwann y Friedrich Traugott Kützing.

En Alemania, Schwann pudo observar de forma independiente la célula de levadura en 1837, en unos experimentos sobre la fermentación del vino y la putrefacción. Fue publicado después de que su tutor, Johannes Müller, realizara una comunicación previa, en nombre de Schwann, en la Sociedad de amigos investigadores de la naturaleza de Berlín, en febrero de ese mismo año. El tercer investigador que descubrió la célula de levadura fue el algólogo Friedrich Traugott Kützing, que también describió el organismo vivo de la llamada «madre del vinagre»<sup>263</sup>; también describió e ilustró un gran número de otros

<sup>262</sup> No fue hasta la aparición de los trabajos de Cagniard Latour (1777-1859), hacia 1836, cuando se consideró que la fermentación tenía un aspecto biológico. William Bulloch, *The History of Bacteriology* (London: Oxford University Press, 1938), 163. Pero las observaciones microscópicas sobre la levadura se remontan a Leeuwenhoek, quien en su carta número 32 a la Royal Society, fechada el 14 de junio de 1680, describió lo que había visto cuando observó la cerveza al microscopio.

<sup>263</sup> La espuma que se forma en la superficie durante la elaboración del vinagre a partir del alcohol.

seres vivos microscópicos, en infusiones de diversas plantas y en soluciones de compuestos orgánicos.

De nuevo volvemos a encontrarnos con la estrecha interrelación entre los aspectos tecnológicos e industriales con los de índole científica. Probablemente si Pasteur no hubiese sido un químico no le hubieran pedido analizar los procesos de fermentación, si no hubiera vivido en una Francia volcada en la producción de vino como generador de riqueza económica, no hubiera sido capaz de demostrar el papel de los microorganismos en los procesos de fermentación. Pasteur aplicó sus ideas sobre el vino y la cerveza a las enfermedades. Se preguntó cómo evitar pensar en que algo semejante pudiera ocurrir en el hombre y en los animales<sup>264</sup>.

Entre 1865 y 1870, Pasteur centró su investigación en las enfermedades del gusano de seda. En el siglo XIX, la industria de la seda era fundamental para la próspera industria textil francesa. Ante una epidemia que devastaba la cría de gusanos y afectaba gravemente el mercado sericícola, Pasteur aplicó su método de investigación, y descubrió que la enfermedad de los gusanos era causada por microorganismos, específicamente bacterias.

Así, observamos cómo a partir de problemas específicos surgió una nueva forma de trabajo y una disciplina. Desde la Química, se abrió un nuevo campo de conocimiento: el estudio del papel de los microorganismos en los procesos biológicos. Aplicando el mismo método de las fermentaciones, Pasteur investigó las enfermedades infecciosas como el carbunco, el cólera en las gallinas y la disentería del cerdo.

Su legado culminó con el desarrollo de la vacuna contra la rabia, una enfermedad que afectaba de manera devastadora al ser humano. Pasteur, que ya conocía los procesos de atemperación con la vacunación de la viruela, planteó la hipótesis de que se pudiera hacer lo mismo con la rabia. Era una enfermedad tremendamente violenta y traumática para quienes la sufrían y para los de su alrededor. En 1886, Pasteur anunció de forma espectacular que su laboratorio había desarrollado una vacuna terapéutica salvando la vida de dos niños gravemente mordidos por perros rabiosos:

El 6 de julio de 1885, Joseph Meister, de 9 años, fue llevado a Pasteur después de que el ataque de un perro rabioso le causara heridas profundas en manos, piernas y muslos. Aconsejado por los médicos que el caso era irremediable, Pasteur comenzó una serie de inoculaciones. Meister se recuperó

<sup>264</sup> José Miguel Sáez Gómez, *Un benefactor universal Pasteur* (Madrid: Nivola, 2004).

completamente y en un año más de 2000 personas habían recibido la vacuna antirrábica de Pasteur<sup>265</sup>.

La vacuna antirrábica dio a Pasteur fama internacional. En 1888 se inauguró el Instituto Pasteur, gracias a la intensa recaudación de fondos y la rápida construcción del edificio, inaugurado en 1888. Ambos hechos fueron reflejo del notable éxito de Pasteur en la formación de coaliciones con otros grupos importantes de la sociedad francesa (por ejemplo, agricultores, veterinarios, médicos, higienistas) e indican cómo la ciencia iba a desempeñar a partir de entonces un papel clave en la medicina y la salud pública. El uso creciente de la palabra «inmunidad» en la literatura médica y científica tras los descubrimientos de Pasteur indica que varios bacteriólogos, patólogos, higienistas y zoólogos pensaban que se ocupaban de un fenómeno natural general<sup>266</sup>.

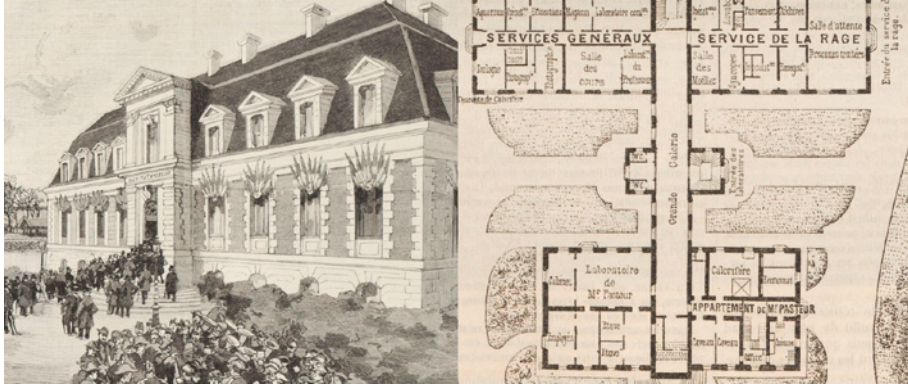
Dentro de la institucionalización de la ciencia es importante el caso de la creación del Instituto Pasteur (figura 40) dedicado a la etiología y tratamiento de importantes enfermedades infecciosas. Incluso bien entrado el siglo xx, los investigadores del Instituto tuvieron un papel fundamental con investigaciones sobre la regulación de las proteínas, o a finales del xx con la identificación del virus del sida.

Al igual que ocurría con la vacuna de la viruela, en el caso de la rabia Pasteur tuvo que diseñar un tratamiento para una enfermedad de la que no se conocía el agente causal último, en este caso un virus, fuera del rango de observación y por tanto del estudio en la época. No obstante, quedémonos con el cambio de concepción de Pasteur de enfermedad como alteración química a enfermedad como alteración biológica y cómo sentó las bases del papel que juegan los microorganismos en los procesos vivos.

Estos trabajos significaron, en cierta manera, la fundación de la medicina científica. En los siglos anteriores no se podía ir más allá de la utilización inteligente de descubrimientos casuales o de tradiciones como medidas preventivas, como la cuarentena y la vacunación, o la fatídica cura mercurial para la sífilis y la quina para la malaria. Sin la teoría de los gérmenes era imposible comprender lo que ocurría en las enfermedades infecciosas, y los médicos tenían que dejarlas seguir su curso o incluso contribuían involuntariamente a su difusión.

<sup>265</sup> Magner, *A history of the Life Sciences*, 281.

<sup>266</sup> Thomas Söderqvist, Craig Stillwell y Mark Jackson, «Immunology», en *The Cambridge History of science. Volume 6. The modern biological and Earth sciences*, ed. por Peter J. Bowler y John V. Pickstone (Cambridge University Press, 2009).



**Figura 40.** A la izquierda, detalle del grabado de la inauguración del Instituto Pasteur en 1888 en París. *Le Monde Illustré*, 24 de noviembre de 1888. A la derecha, detalle del plano general del Instituto aparecido en la revista *Le Génie civil: revue générale des industries françaises et étrangères*. 24 de noviembre de 1888. Fuente: Bibliothèque Nationale de France/gallica.bnf.fr.

## 11.2. Las grandes epidemias de los siglos XIX y XX

Cuando la teoría de los gérmenes fue aceptada, el estudio de las enfermedades infecciosas pasó a tener un doble objetivo: primero, identificar el agente microbiano responsable y, segundo, combatir la enfermedad mediante sueros inmunizadores o curativos; en paralelo se desarrollaron medidas preventivas para evitar el contagio y las epidemias. Las mejoras en higiene y el fortalecimiento del sistema sanitario comenzaron a dar resultados, reduciendo la incidencia de enfermedades como el cólera, la peste y la malaria, excepto en aquellas regiones donde la pobreza impedía la implementación de estas medidas<sup>267</sup>.

### 11.2.1. El mal del siglo XIX

También conocida como tisis, peste blanca o consunción, la tuberculosis está con nosotros desde la antigüedad, a menudo en forma de epidemia. Las pruebas más antiguas del paso de esta enfermedad por humanos se remontan al Neolítico, probablemente una micobacteria que habría pasado de algunos animales al hombre. El estudio de momias del antiguo Egipto deja patente lesiones óseas

<sup>267</sup> Bernal, *Historia social de la ciencia I*, 504.

debidas a la tuberculosis vertebral, lo que permite inferir la existencia de tuberculosis pulmonar, gangliolar e intestinal<sup>268</sup>. Seguir la pista de la enfermedad es complicado y solamente hay ciertas referencias en escritos como el *Corpus Hippocraticum* con descripciones clínicas compatibles con la tuberculosis pulmonar. Más precisa pareció la medicina hindú con la referencia en el *Atawa-Veda* (ca. 1200 a. C.) en el que se describe la escrófula, y también en el *Ayur-Veda*, con referencias sobre la consunción y sus causas, pronóstico y curación<sup>269</sup>.

Durante la primera mitad del siglo XIX la tuberculosis siguió siendo una enfermedad mortífera, para la que apenas funcionaban las medidas profilácticas y, menos aún, los remedios galénicos (sangrías, purgantes y eméticos) y una regulación de la dieta, además de recomendar el aire puro del campo y del mar o el ejercicio.



**Figura 41. A la izquierda, una mujer joven y enferma se sienta tapada en un balcón; la muerte (un esqueleto fantasmal) está a su lado; representa la tuberculosis. A la derecha, una niña sufre la asfixia de la muerte representando la difteria. Acuarelas de R. Cooper. Fuente: Wellcome Collection.**

Lejos de ser un problema, la imagen de la tuberculosis durante el periodo del Romanticismo era la de una enfermedad de moda; un estímulo para muchos intelectuales y artistas románticos, que encontraban la aliada perfecta para desarrollar la creatividad, extremando la sensibilidad hasta la muerte<sup>270</sup>. Y así

<sup>268</sup> María José Báguena, *La tuberculosis y su historia. Colección histórica de ciencias de la salud* (Barcelona: Fundación Uriach, 1992), 21.

<sup>269</sup> Se conoce como escrófula a la infección tuberculosa de los nódulos linfáticos.

<sup>270</sup> Raúl Rodríguez Nozal, «La epidemia romántica: reseña histórica de la tuberculosis», en *Epidemias* ed. por Francisco Javier Puerto Sarmiento, Alberto Gomis, Antonio González

lo reflejaron en sus obras distintos escritores, en sus textos la muerte es vista como una liberación y el suicidio o el abandono total hasta contraer la tuberculosis y morir. También fue la enfermedad tema habitual en la pintura de la época (figura 41).

A mediados del siglo XIX se produjo un cambio de actitud de la sociedad que se atemorizó ante ella. El tísico pasó a ser un marginado social; su tos, su sudor, sus palabras y aquello que tocaba era considerado contagioso. Las familias, avergonzadas de tener en su seno un enfermo tuberculoso, escondían la causa de su muerte.

### 11.2.2. El cólera: paradójicamente gran aliado del desarrollo sanitario

Hay descripciones de una enfermedad parecida al cólera en el *Sushruta Samshita* de la India, escrito en sánscrito entre el 500 y el 400 a. C. Registros históricos de hace 2000 años, tanto en griego como en sánscrito, describen enfermedades similares al cólera<sup>271</sup>. Durante siglos la enfermedad se limitó a la región oriental de Bengala. El llamado «terror azul» se extendió por toda la India –y más allá– a medida que los británicos ampliaban su dominio sobre el territorio. Llegó a ser la principal causa de muerte entre las tropas británicas en la India, ganando la reputación de enemigo insidioso y violento, siempre al acecho.

Gracias a las nuevas vías de comunicación, el cólera se dispersó fuera de la India. Cuando la primera de las cuatro grandes epidemias de cólera asoló Gran Bretaña en 1831, perecieron cerca de 30.000 personas, creando una gran preocupación y debate acerca de su etiología. Durante muchos años la opinión se dividió entre los que creían que el cólera se propagaba por contacto y los que culpaban al aire viciado y/o a los efectos de la temperatura del suelo.

Los esfuerzos por comprender la enfermedad llevaron a la publicación de más de 700 libros relacionados con el cólera solo en Londres. Estos estudios sirvieron como herramientas epidemiológicas y de desarrollo de la higiene a

Bueno, Raúl Rodríguez Nozal y Cecilio J. Venegas Fito (Madrid: Real Academia Nacional de la Farmacia, 2022), 29.

<sup>271</sup> Rita R. Colwell, «Global Climate and Infectious Disease: The Cholera Paradigm», *Science* 274 (1996): 2025.

nivel educativo. De gran importancia fue el estudio del Dr. Snow sobre el contagio del cólera por agua potable; la perseverancia y energía con la que buscó hechos para corroborar esa teoría<sup>272</sup>.

Con el desarrollo de la epidemiología, la medicina pasó de analizar el comportamiento de los individuos a investigar cuestiones relacionadas con poblaciones enteras. Estas cuestiones iban desde la preocupación del suministro de agua en zonas concretas de una ciudad hasta la creación de mapas de distribución (figura 42). El caso del cólera fue de gran interés, en cierto modo se ha llegado a decir que esta enfermedad ha sido la gran aliada del desarrollo de los controles sanitarios de aguas.

El agente microbiano productor del cólera fue descubierto por Koch en 1884 y bautizado con el nombre de «bacilo coma». Posteriormente los bacteriólogos estimaron que esta forma era lo suficientemente específica como para definirla con un nombre distinto: «vibrio».



**Figura 42. A la izquierda, una caricatura satírica titulada: «Una corte para el Rey Cólera». Ilustración de John Leech; y a la derecha, un plano con la distribución de la enfermedad en Londres del informe del comité de investigaciones científicas en relación con la epidemia de cólera de 1854.**

**Fuente: Wellcome Collection.**

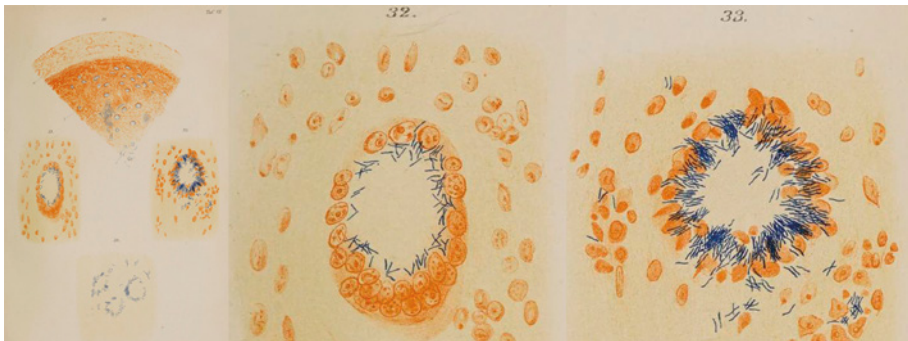
### **11.3. El desarrollo de la metodología de Koch**

Otros trabajos importantes para el desarrollo de la microbiología del siglo XIX fueron los de Robert Koch (1843-1910), microbiólogo y médico alemán. Estableció la formulación de los principios y técnicas de la bacteriología moder-

<sup>272</sup> Colwell, «Global Climate and Infectious Disease: The Cholera Paradigm»: 2024.

na; abordó su estudio como médico. Describió en 1876 el ciclo biológico del *Bacillus anthracis*, la bacteria que produce el ántrax<sup>273</sup>. Poco después describió la etiología, las causas biológicas últimas, de enfermedades infecciosas vinculadas a operaciones. Fruto de sus investigaciones fue también la identificación del agente causal de la tuberculosis (figura 43), el llamado bacilo de Koch, *Mycobacterium tuberculosis*<sup>274</sup>.

Todos estos avances en el conocimiento de las enfermedades le valieron ser nombrado director del Instituto Imperial de Sanidad Alemán y catedrático de Higiene en Berlín. Aparte de la identificación inequívoca de bacterias vinculadas a enfermedades infecciosas humanas, su contribución crucial para la biología fue la sistematización de la metodología de trabajo microbiológico. Desarrolló procedimientos de tinción y cortes histológicos necesarios para demostrar sus aseveraciones respecto de la naturaleza infecciosa de las enfermedades.



**Figura 43. Plancha VII con dibujos de Koch, en el libro *Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, con una sección de tejido pulmonar afectado de tuberculosis (31), los tubérculos en detalle (32 y 33) y en ellos las células gigantes en marrón rodeando a los bacillos coloreados de azul<sup>275</sup>.**

<sup>273</sup> Ferdinand Cohn, botánico y pionero en bacteriología, mostró interés en el trabajo de Koch. Tras invitarlo al Instituto de fisiología Vegetal de la Universidad de Breslau, quedó impresionado por la rigurosidad de sus experimentos y organizó la publicación de su artículo «Etiología del ántrax basada en el ciclo de desarrollo del *Bacillus anthracis*», impulsando así el reconocimiento de Koch en microbiología.

<sup>274</sup> Pese a tener forma de bacilo, taxonómicamente pertenece al género *Mycobacterium*. Un género de bacterias aerobias grampositivas. La mayoría de las especies son de vida libre en la tierra y el agua, pero el mayor hábitat para algunas es el tejido infectado de anfitriones de sangre caliente como la tuberculosis o la peste.

<sup>275</sup> Robert Koch, «Die Aetiologie der Tuberkulose», en *Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, ed. por Heinrich Struck (Berlín: Reichsgesundheitsamt, 1881), 513.

El objetivo de su estudio, en primer lugar, fue la demostración de que un elemento extraño en el cuerpo pudiera ser el agente causal de una enfermedad. Esta prueba fue posible mediante un determinado procedimiento de tinción que permitió descubrir características, previamente no descritas, en órganos alterados por la tuberculosis.

El material se preparó de la forma habitual para el estudio de bacterias patógenas. Se extendió en cubreobjetos, se secó y se calentó, se cortó en trozos tras deshidratarlo con alcohol. Los cubreobjetos o los trozos se colocaron en una solución colorante que contenía 200 cc. de agua destilada con 1 cc. de una solución alcohólica concentrada de azul de metileno. Se agitaron y a continuación se añadieron 0,2 cc. de hidróxido potásico al 10%. Esta mezcla no debe dar precipitado después de varios días de reposo. El material por teñir debe permanecer en esta solución entre 20 y 24 horas. Calentando esta solución a 40 °C. en un baño de agua, este tiempo puede acortarse a 1 hora. Los cubreobjetos se sumergen en una solución acuosa de vesuvin durante 1-2 minutos y se enjuagan con agua destilada. Cuando se retiran los cubreobjetos del azul de metileno, la película adherida es de color azul oscuro y el tratamiento con vesuvin elimina el color azul y las películas parecen de color marrón claro.

Para demostrar que la tuberculosis se produce por la penetración de los bacilos, y es una enfermedad parasitaria provocada por el crecimiento y reproducción de estos mismos, los bacilos deben ser aislados del cuerpo, y cultivados un tiempo en cultivo puro (...) Después de esto, los bacilos aislados pueden transmitir la enfermedad a otros animales, y causar el mismo cuadro que puede producirse mediante la inoculación de animales sanos con material tuberculoso naturalmente<sup>276</sup>.

De forma muy temprana Koch dedicó todas sus fuerzas a lograr cultivos puros mediante un método simple y consistentemente exitoso. Logró comprender las dificultades técnicas y necesidades del problema con claridad. Intentó obtener un buen medio que fuera a la vez estéril, transparente y sólido. Después de muchos intentos se llegó a la conclusión de que era casi imposible lograr un compuesto, una especie de fluido universal que presentara valor nutritivo igual para todas las bacterias. Concentró sus esfuerzos en solidificar un fluido nutritivo de eficacia probada; diseñó un medio con cierta sustancia clara y recomendados

<sup>276</sup> Koch, «Die Aetiologie der Tuberkulose», 9.

para este fin, utilizando entre un 2,5 y un 5% de gelatina. El producto fue denominado *Nährgelatine* (gelatina nutritiva). El ingrediente esencial en el fluido nutritivo era 1% de extracto de carne. La siembra (inseminación) de la gelatina se realizaba tomando una cantidad mínima del inóculo, mediante un medio esterilizado, aguja o alambre de platino, y dibujando en varias líneas cruzadas rápida y ligeramente sobre la superficie de la gelatina. Luego se transfería a tubos de ensayo tapados con algodón y que contenían gelatina nutritiva estéril en un posición vertical o inclinada. De esta manera sencilla Koch resolvió un problema que tenía hacía tres años y había sido considerado imposible de solucionar, pero la gelatina a la temperatura estándar de crecimiento bacteriano, 37 °C se licuaba e incluso algunas bacterias llegaban a utilizarla como nutriente.

Pronto se reemplazó la gelatina en los cultivos por agar-agar<sup>277</sup>, y se introdujo gracias a Angelina Fanny Eilshemiusl (1850-1934), esposa de Walther Hesse (1864-1911), uno de los primeros compañeros de trabajo de Koch. Obtuvo muestras de esta sustancia que se usaba en aplicaciones medicinales y especialmente en la elaboración de mermeladas. La técnica requería una temperatura alta para fundir el agar, pero una vez fundido y enfriado era térmicamente estable a la temperatura de cultivo como masa sólida rígida y transparente, relativamente resistente a las enzimas microbianas. En su artículo de 1882 Koch habló sobre el hallazgo, pero en ningún momento nombró a Angelina Hesse en el artículo, ni esta tuvo un reconocimiento o beneficio por su contribución.

Julius Petri (1852-1921), un asistente de Koch, introdujo lo que este llamó una «ligería modificación» del método de Koch. Consistió en verter el medio derretido en placa de cristal tapada que permitía el examen repetido de la placa sin riesgo a contaminaciones aéreas. Las placas de Petri reemplazaron inmediatamente a los platos de vidrio de Koch, siendo hoy en día una metodología habitual en microbiología, como vemos, un caso de constructo colectivo en ciencia y adelanto tecnológico. Con las cápsulas de Petri, Koch creó buenos cultivos en entornos meticulosamente controlados y desarrolló técnicas para fotografiar imágenes microscópicas siendo un laboratorio a la vanguardia (figura 44).

Formuló una serie de postulados para establecer la relación causa efecto que relaciona un microorganismo con la enfermedad que produce. Según estos

<sup>277</sup> El agar-agar es una sustancia gelatinosa vegetal, obtenida de algas de mares asiáticos, desde Sri Lanka hasta Japón, de las especies del género *Eucheuma* (*E. spinosum*) y el género *Gelidium* (*G. corneum*, *G. amansii*).

postulados es imprescindible demostrar la existencia de esos microbios en los tejidos de los enfermos, aislando estos microorganismos que han de ser cultivados y luego inoculados.

- Existencia de estructuras extrañas en casos enfermos.
- Estructuras presentes en organismos vivos.
- Distribución de microorganismos en órganos afectados por la enfermedad.
- Posibilidad de hacer cultivos puros fuera del animal enfermo.
- La inoculación de los microorganismos debe provocar la enfermedad.



**Figura 44. Grabado que muestra un laboratorio en el que se ve a Koch y dos de sus colaboradores, aparecido en la revista *Die Gartenlaube*<sup>278</sup>. Fuente: Wikisource, [https://de.wikisource.org/wiki/Bei\\_Robert\\_Koch](https://de.wikisource.org/wiki/Bei_Robert_Koch)**

Koch pronto ganó fama mundial por la demostración que hizo de su método y sus resultados en el Congreso Médico Internacional de 1881, celebrado en el Laboratorio Fisiológico del King's College de Londres. Según William Bulloch (1868-1941), profesor de Bacteriología de la University of London, en su historia de la disciplina relataba que entre los asistentes a la demostración de Koch se encontraban Lister, Pasteur, Burdon-Sanderson y Chauveau:

Lord Lister me contó que en el momento en que Pasteur vio los cultivos de Koch se volvió hacia Koch, a quien no conocía de antes, y le dijo: «C'est un grand progress, Monsieur!», un comentario que la historia no tardó en verificar. Fue en el mismo Congreso Médico Internacional cuando el heterogenista inglés, Charlton Bastian, reiteró todas sus antiguas opiniones con

<sup>278</sup> Paul Lindenberg, «Bei Robert Koch», *Die Gartenlaube*, 1891.

mayor ardor. Pasteur le preguntó si seguía creyendo en la generación espontánea. Al no recibir respuesta negativa a su pregunta, Pasteur levantó dramáticamente las manos al cielo y exclamó: «Mon Dieu, mon Dieu! Est-ce que nous sommes encore là? Mais, mon Dieu! Ce n'est pas possible!»<sup>279</sup>.

De esta forma, señalaba William Bulloch, ante la incontestable evidencia y la nueva metodología, la vieja doctrina estaba muerta y una joven bacteriología nacía. Bastian fue demolido y Koch fue elevado a un pedestal.

#### 11.4. El desarrollo de la asepsia

En cuanto a la lucha contra las enfermedades infecciosas tenemos la línea de Joseph Lister, que empezó a plantearse que buena parte de la mortalidad vinculada con las enfermedades, infecciosas después de una intervención quirúrgica, pudieran estar relacionadas con procesos de infección microbiológica. Conocedor de los trabajos de Pasteur, en su práctica médica llegó a conclusiones similares, consiguiendo aplicar una metodología antiséptica mejorando los resultados en los quirófanos y salas de hospital.

En 1867 publicó un tratado sobre los principios antisépticos en la práctica de la cirugía, con la generalización de los antisépticos y el aumento del prestigio de los cirujanos y de los procesos quirúrgicos. Fruto de esta metodología sería el aumento de la probabilidad de éxito de las operaciones quirúrgicas, en las que apenas se tocaba el interior del abdomen o el tórax porque prácticamente todas garantizaban la muerte, uno de los únicos casos era la realización de cesáreas.

Su invención de la antisepsia abrió paso al concepto de «asepsia», o ausencia de microbios, como situación más deseable para el enfermo. Pero dicho logro quedaría reservado para otros cirujanos, fundamentalmente E. V. Bergmann, quien en 1886 introdujo el método de esterilización de los instrumentos quirúrgicos mediante vapor (figura 45), y William S. Halsted, que en 1894 utilizó por vez primera unos guantes de goma<sup>280</sup>.

Las amputaciones eran las únicas operaciones realizables ante una sepsia de consecuencias fatales, no había intención de esterilizar, los médicos iban

<sup>279</sup> Bulloch, *The History of Bacteriology*, 228.

<sup>280</sup> José Camacho Arias, *La prodigiosa penicilina Fleming. Científicos para la historia* (Madrid: Nivola, 2001).

vestidos con mandiles con la única misión de no manchar su ropa. Los éxitos de las políticas de higiene llevaron a la construcción de quirófanos asépticos y a modificaciones sustanciales en el diseño del instrumental quirúrgico, evitando los materiales de madera, recurriendo a instrumental más sencillo y sin recovecos, todo debía ser metálico para ser sometidos a la esterilización química con sustancias esterilizantes o a la física, con calor extremo.

Una observación realizada el 25 de noviembre de 1871 por Lister indicaba que, por una causa desconocida, ciertos hongos (identificado como *Penicilium glaucum*) evitaban la proliferación de bacterias en cultivos, aunque Lister no siguió en esta línea de trabajo<sup>281</sup>.



**Figura 45. Ernst von Bergmann operando en un anfiteatro. Se observa a los enfermeros realizando la esterilización del instrumental a la derecha de la imagen. Fotograbado, 1907, según F. Skarbina, 1906. Fuente: Wellcome Collection.**

## 11.5. La sueroterapia y la estandarización

En 1888, Roux y Alexandre Yersin aislaron la toxina microbiana responsable de los síntomas asfíxiantes de la difteria<sup>282</sup>, una enfermedad que azotaba a los niños de todas las grandes ciudades europeas, superpobladas e insalubres. Dos años más tarde, Emil Behring y Shibasaburo Kitasato, que trabajaban en el laboratorio de Koch en Berlín, descubrieron que los animales a los que se administraban dosis bajas de toxina diftérica se volvían «inmunes» a dosis mayores. Como resultado, los sueros de estos animales inmunes eran capaces

<sup>281</sup> Arias, *La prodigiosa penicilina Fleming*, 21.

<sup>282</sup> Söderqvist, Stillwell y Jackson, «Immunology», 468.

de neutralizar la toxina. A fines de 1891, Behring utilizó suero antitóxico de un animal inmunizado para salvar la vida de una niña de diez años que se estaba muriendo de difteria. Las contribuciones de Behring en este nuevo campo de la serología le hicieron merecedor del Premio Nobel de fisiología y Medicina en 1901 (figura 46).

Instituciones como el Instituto Pasteur y el Instituto Lister de Londres (1894) comenzaron rápidamente a producir y comercializar estos sueros anti-toxinas. Otros institutos fueron construidos específicamente para ese propósito, como el Institut für Serumforschung und Serumprüfung dirigido por Paul Ehrlich en Berlín (1896)<sup>283</sup>, el Laboratorio comercial Wellcome en Londres (1894) y el Statens Seruminstitut en Copenhague (1901). Aunque la seroterapia prometía armar a los médicos solo en los casos de intoxicación por difteria y tétanos.

Sin embargo, los humores en la sangre no eran la única forma de explicar los fenómenos de inmunidad a las enfermedades infecciosas. En 1883, Ilya Metchnikoff observó, bajo el microscopio, el fenómeno de células ameboides móviles alrededor de una espina clavada en un tejido transparente. Fue el primero en reconocer que el estudio de fisiología comparada podía arrojar luz sobre la naturaleza de la infección y la inmunidad, llamó fagocitos a estas células ameboides, independientemente del organismo en el que se las encontrara.



**Figura 46. Caricatura mostrando a Behring obteniendo el suero antidifterico directamente del caballo. Fuente: Wellcome Collection.**

<sup>283</sup> El instituto pasó a denominarse Instituto Paul Ehrlich, Instituto Estatal de Terapias Experimentales. En la actualidad es el Instituto Federal Alemán de vacunas y biomedicinas y está subordinado al Ministerio Federal de Salud. Celebraron su 125, aniversario en 2021.

A principios del siglo xx, la mayoría de los investigadores del sistema inmunológico eran humoralistas, excepto los del Instituto Pasteur, donde Metchnikoff respondió a cada descubrimiento con su propia batería de experimentos e interpretaciones, consolidando su posición en su tesis de 1901 *L'immunité dans les maladies infectieuses* (*La inmunidad en las enfermedades infecciosas*).

El uso creciente de la palabra «inmunidad» en la literatura médica y científica, tras los descubrimientos de Pasteur, era indicativo de la opinión de algunos bacteriólogos, patólogos, higienistas y zoólogos que empezaban a considerarlo como un fenómeno natural general.

### 11.5.1. Estandarización de los métodos

Pese al desarrollo de pruebas serológicas y antitoxinas para enfermedades como la difteria y el tétanos, la falta de métodos estandarizados para medir la potencia de estos sueros obstaculizaba los avances en el diagnóstico y el tratamiento. Aunque el suero de Behring se utilizó para tratar con éxito la difteria, en 1891, fue el médico alemán Paul Ehrlich quien diseñó un protocolo de estandarización para mejorar su eficacia, garantizándose que sus concentraciones pudieran medirse de forma fiable. Comenzó a analizar las proteínas inmunoglobulinas, los anticuerpos producidos en el organismo cuando es invadido por un microorganismo. Comprobando la movilización de estas cuando un microorganismo penetra en el cuerpo y la reacción ante sustancias extrañas como toxinas u otros «antígenos».

Empezaron a surgir nuevos desarrollos y estrategias para luchar contra las enfermedades provocadas por microorganismos, como la sueroterapia o los antibióticos. La sueroterapia fue la aplicación de sueros con anticuerpos para enfermedades bacterianas. Surgieron institutos de higiene al estilo del Instituto Pasteur o el de Koch por todo el mundo, que buscaban la lucha contra enfermedades intentando emular el éxito, con propuestas de mejora de la salud pública, marcando el inicio de la estandarización de protocolos y esfuerzos de acción coordinada a nivel internacional.

El trabajo de Ehrlich demostró que la potencia de una antitoxina podía comprobarse por su capacidad para neutralizar una toxina específica. Sus estudios sobre la estandarización del suero también desempeñaron un papel importante en el desarrollo de vacunas e inmunoterapias. Los esfuerzos por estandarizar el suero tuvieron efectos de gran alcance tanto en la medicina

como en la investigación. El suero estandarizado permitió pruebas de diagnóstico fiables que permitieron a los médicos identificar, con mayor precisión, las enfermedades infecciosas. A esto se añadía otra ventaja, el uso de antitoxinas estandarizadas para desarrollar tratamientos eficaces.

Fue Ehrlich quien introdujo por primera vez el término *Wertbestimmung*, con el doble sentido de control de calidad y normalización, punto de partida de los sistemas de control de calidad de la producción industrial de medicamentos a nivel internacional. El trabajo de Ehrlich ayudó a establecer procedimientos estandarizados para preparar, almacenar y utilizar sueros en las aplicaciones diagnósticas mencionadas<sup>284</sup>.

En 1921 se estableció un grupo de trabajo en la Organización de Higiene de la Sociedad de Naciones para la normalización de las pruebas serológicas. En 1922 se celebró la primera conferencia internacional de expertos en serología en el Instituto creándose una Comisión Permanente de Estandarización Biológica para vacunas, productos glandulares, vitaminas y sustancias terapéuticas<sup>285</sup>. Pese a aprobar unas normas internacionales en 1935, el conflicto de la Segunda Guerra Mundial truncaría este primer intento de internacionalización y estandarización, así como otros proyectos de la malograda Sociedad de Naciones.

## 11.6. El descubrimiento y el desarrollo de los antibióticos

El descubrimiento de los antibióticos es considerado como uno de los acontecimientos sanitarios más significativos de los tiempos modernos, y no solo por su repercusión en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, también por el cambio social y el aumento de la esperanza de vida en países desarrollados.

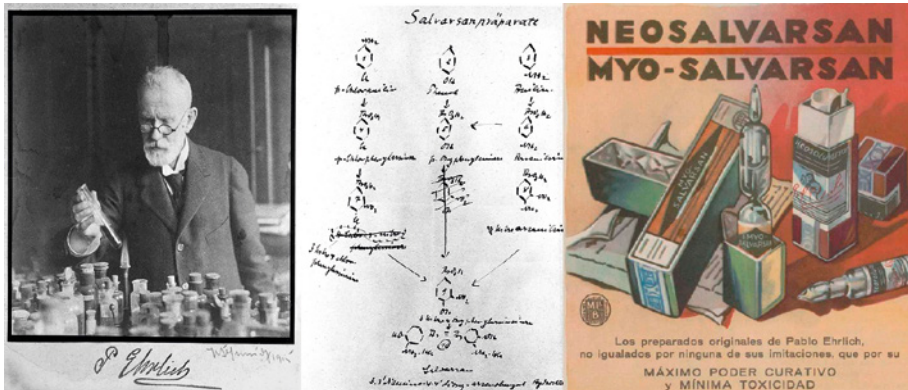
Se suele pensar que el descubrimiento de los antibióticos es un hallazgo del siglo xx. Pero solo su purificación química y su introducción en la terapia es desarrollo reciente, ya a principios de siglo xix la existencia de estas sustancias se había empezado a dilucidar. De hecho, la propia palabra «antibiótico» fue acuñada en 1889 por el francés Paul Vuillemin, quien también propuso el término «antibiotina» para el germen causante de la antibiosis. En el siglo xix, y hasta mediados del xx, el fenómeno de la antibiosis se denominaba comúnmen-

<sup>284</sup> Josep Lluís Barona, «Wertbestimmung: normalización, estandarización y control de calidad», *Mètode* 72 (2012): 118.

<sup>285</sup> Barona, «Wertbestimmung: normalización, estandarización y control de calidad»: 119.

te «antagonismo antibacteriano». La primera observación sobre la antibiosis que encontramos fue realizada por el italiano Bartolomeo Bizio, descubridor de *Serratia marcescens*, una bacteria gramnegativa, en 1823, que desaparecía en presencia de moho. La segunda observación de actividad antibiótica se atribuye al inglés John Tyndall que, en 1876, demostró que los tubos de cultivo bacteriano en los que se había desarrollado un moho se volvían muy transparentes<sup>286</sup>.

Existe un largo esfuerzo por utilizar compuestos químicos inocuos para el paciente, pero mortales para microorganismos. El estudio de estos compuestos introdujo un moderno sistema de investigación, basado en la síntesis de múltiples estructuras químicas con un necesario cribado farmacológico en modelos animales. Estas aportaciones y metodología fueron decisivas para propiciar el desarrollo de los antibióticos.



**Figura 47. A la izquierda, una fotografía de Paul Ehrlich en su laboratorio, en 1915. En el centro, borrador de Paul Ehrlich con la formulación del «Salvarsanpräparate». Fuente: Wellcome Collection. A la derecha, anuncio de ampolla de Neo-Salvarsan. Fuente: Biblioteca Virtual de la Real Academia Nacional de Farmacia.**

Entre las contribuciones más destacadas desde el punto de vista farmacológico, está de nuevo la de Paul Ehrlich, a él se debe la difusión del concepto de «bala mágica» para la síntesis de antibacterianos, y la introducción de conceptos como quimiorreceptor y quimioterapia, y la vinculación de la estructura química de los compuestos con su actividad farmacológica. Apuntó a una solución de tipo química, con derivados del arsénico para obtener el compuesto

<sup>286</sup> Penso, *La conquête du monde invisible. Parasites et microbes à Travers les siècles*, 309.

número 606 Salvarsan (en 1909), arma importante en aquellos momentos contra la sífilis, y el anilarseniato de sodio contra las tripanosomiasis (figura 47). Estos medicamentos debían tener una toxicidad selectiva, es decir, deberían ser más tóxicos para el patógeno que para el organismo huésped (el ser humano).

Aunque el Premio Nobel concedido a Paul Ehrlich pretendía reconocer la estandarización de la fabricación del suero antidiftérico, fue el descubrimiento del Salvarsan lo que le valió un mayor reconocimiento internacional.

Los conocimientos médicos facilitaron la cooperación entre la medicina, la industria y el Estado y la interacción entre el laboratorio y la medicina práctica ha sido esencial para el auge de la biomedicina moderna, en la que la investigación fundamental y las aplicaciones terapéuticas son inseparables.

### 11.6.1. Las sulfamidas

Las sulfamidas surgieron a partir de estudios sobre colorantes y productos químicos derivados de las anilinas, ampliamente utilizados en la industria textil a principios del siglo xx. En 1908, al intentar sintetizar un nuevo colorante, Gelmo obtuvo la sulfanilamida; mientras que en 1913 Einsenberg investigó la acción bactericida de los compuestos del grupo sulfonamida. El avance decisivo llegó en 1932, cuando Gerhard Domagk, trabajando para la farmacéutica Bayer, descubrió las propiedades antimicrobianas del Prontosil. En 1935, Domagk demostró, por primera vez, su efectividad contra infecciones graves, como la septicemia y la neumonía, marcando un hito en la aplicación de las sulfamidas en medicina.

Se prepararon entonces nuevas sustancias a partir de este núcleo sulfamida cuya actividad, modo de absorción y duración de la acción, variaban según la fórmula química, pero prestando siempre grandes servicios en el tratamiento de numerosas enfermedades infecciosas bacterianas. La terapéutica anti-infecciosa pudo entonces alternar y asociar las medicaciones químicas y biológicas, según el germen responsable. De todos modos, tanto en las sulfamidas como en los antibióticos, se empezaron a observar fenómenos de resistencia bacteriana.

En resumen, podemos definir las sulfamidas como antibióticos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro. Fueron los primeros agentes antimicrobianos sistémicos eficaces. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano. Debido a su toxicidad y elevada resistencia adquirida su uso actualmente es muy escaso.

## 11.6.2. El desarrollo de la penicilina

El descubrimiento de la penicilina en 1929 ha sido presentado como un ejemplo «icónico» de cómo funciona el método científico a través de la observación, y de la capacidad de interpretar un fenómeno casual. El descubrimiento de la penicilina fue mucho más que un afortunado accidente, aunque empezó con un error. A la vuelta de unas vacaciones, Alexander Fleming, un bacteriólogo que trabajaba en el hospital St. Mary de Londres, se dio cuenta de que una de las placas de Petri con estafilococos que había dejado sobre un banco estaba contaminada.

Fleming constataba que un moho identificado como *Penicilium notatum* impedía el crecimiento *in vitro* del estafilococo, del estreptococo, del bacilo de la difteria, de la bacteria del carbunco. Constató que el medio en que crecían estos cultivos poseía la misma propiedad bactericida; verificando que el líquido del cultivo no era tóxico para los ratones (inyecciones intra-peritoneales) ni para el hombre. Bautizó a esta sustancia con el nombre de penicilina y cotejó la eliminación de bacterias sin alterar los leucocitos (1931-32); pero no llegó a extender sus investigaciones sobre la penicilina.

En 1939, René Dubos descubrió la acción antibiótica de un microorganismo *Bacillus brevis*, contra las bacterias gram +. En 1940-42, descubrió la tirotricina constituida por dos antibióticos, la gramicidina y la tirocidina. A pesar de su gran actividad, la tirotricina solo pudo emplearse en superficie, dada su toxicidad.



**Figura 48.** A la izquierda, cultivo de *Penicilium notatum*. A la derecha, la penicilina en diferentes formatos. Fuente: National Museum of American History, Smithsonian Learning Lab Resource<sup>287</sup>.

<sup>287</sup> National Museum of American History, *Smithsonian Learning Lab Resource: Crystalline Penicillin G Sodium* (Smithsonian Learning Lab, 2020).

En 1939, un equipo de investigadores del laboratorio de patología de Oxford, dirigido por Howard Florey y Ernst Boris Chain, se ocupó de nuevo del problema de la penicilina y logró obtenerla purificada. El 27 de enero de 1941 se realizó un primer ensayo en un hombre sano; después, al mes siguiente, la penicilina se aplicó a seis enfermos. A partir de entonces, gracias a su fabricación industrial (figura 48), la penicilina inició un recorrido exitoso. Se transformó en tres años, durante la Segunda Guerra Mundial, en un fármaco potente y ampliamente utilizado. Las agencias de los gobiernos de Estados Unidos y Gran Bretaña coordinaron grandes redes de laboratorios académicos y gubernamentales y de fabricantes farmacéuticos.

Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel en 1945. A menudo, la figura de Fleming evoca la épica del descubrimiento, aunque él mismo subrayó el papel del azar en su obra. Desde la historia clásica se ha inflado a menudo el papel de los científicos creando símbolos, en este caso la figura de Fleming tuvo como una especie de aurea gracias a la trascendencia de la penicilina. Al recibir numerosos honores, le gustaba recordar: «Yo no inventé la penicilina. Eso lo hizo la naturaleza»<sup>288</sup>. Debemos considerar que, sin el trabajo de Florey, Chain y docenas, incluso cientos, de técnicos, no se podría haber desarrollado la tecnología de producción en cantidades industriales.

A pesar de lo exageradas que resultaron ser las esperanzas en la conquista de las enfermedades infecciosas, a finales del siglo xx se podía argumentar que los antibióticos hicieron desaparecer el miedo a las enfermedades infecciosas de los países occidentales. En la década de 1950, la penicilina ya estaba disponible en todo el mundo, y este esfuerzo tuvo un impacto que fue más allá del desarrollo y la producción de un único medicamento.

### **11.7. Un tema de Ciencia, Tecnología y Sociedad en ESO y Bachillerato: la resistencia bacteriana**

Como en cualquier campo de estudio biológico, la historia de los antibióticos está repleta de conceptos erróneos e interpretaciones equivocadas. Los antibióticos se han considerado uno de los descubrimientos milagrosos del siglo xx, como auténticas «balas mágicas», siguiendo una analogía bélica. Pero resulta inquietante, y en su momento fue un sorprendente efecto negativo, el aumento

<sup>288</sup> Douglas Allchin, «Scientific Myth-Conceptions», *Science Education* 87, n. ° 3 (2003): 329 – 351.

de la resistencia a los antibióticos en hospitales. Ante el uso excesivo de antibióticos por parte del ser humano, las bacterias han mostrado toda su capacidad para explotar sus fuentes de genes de resistencia y todos los medios de transmisión horizontal de información, con el fin de desarrollar múltiples mecanismos de resistencia para todos y cada uno de los antibióticos<sup>289</sup>.

Desde la introducción de los primeros antimicrobianos eficaces, el desarrollo de mecanismos específicos de resistencia ha estado presente. La resistencia a las sulfamidas se notificó por primera vez a finales de la década de 1930 y el primer signo de resistencia a los antibióticos se hizo patente poco después del descubrimiento de la penicilina. En 1940, Abraham y Chain informaron de que una cepa de *Escherichia coli* era capaz de inactivar la penicilina sobreviviendo al ataque<sup>290</sup>.

La posibilidad de que las bacterias se hiciesen resistentes a los antibióticos se reveló ya al final de la Segunda Guerra Mundial, cuando en los hospitales se administró penicilina de manera masiva. Una vez generalizado el uso del antibiótico, empezaron a prevalecer las cepas resistentes capaces de inactivar el fármaco, iniciándose estudios sintéticos para modificar químicamente la penicilina con el fin de evitar su escisión por las penicilinasas ( $\beta$ -lactamasas).

Gran número de genes de resistencia a los antibióticos son componentes de habituales poblaciones microbianas naturales. La resistencia surge porque las bacterias, como todos los organismos, tienen ligeras diferencias genéticas. Estas diferencias pueden surgir de mutaciones, transformaciones o inserción de anillos de ADN, que se conocen como plásmidos. Un antibiótico que interfiera en la formación de proteínas en una bacteria y que sea efectivo para un alto porcentaje de estas en una infección siempre dejará vivos algunos, cuyo mecanismo productor de proteínas sea ligeramente diferente.

Muchos de los patógenos bacterianos asociados a epidemias de enfermedades humanas han evolucionado hacia formas multirresistentes tras el uso de antibióticos. Por ejemplo, la estreptomycinina fue introducida en 1944 para el tratamiento de la tuberculosis, pero se observaba que durante el tratamiento de los pacientes surgían cepas mutantes resistentes a las concentraciones terapéuticas del antibiótico. En la actualidad, la tuberculosis es una enfermedad ree-

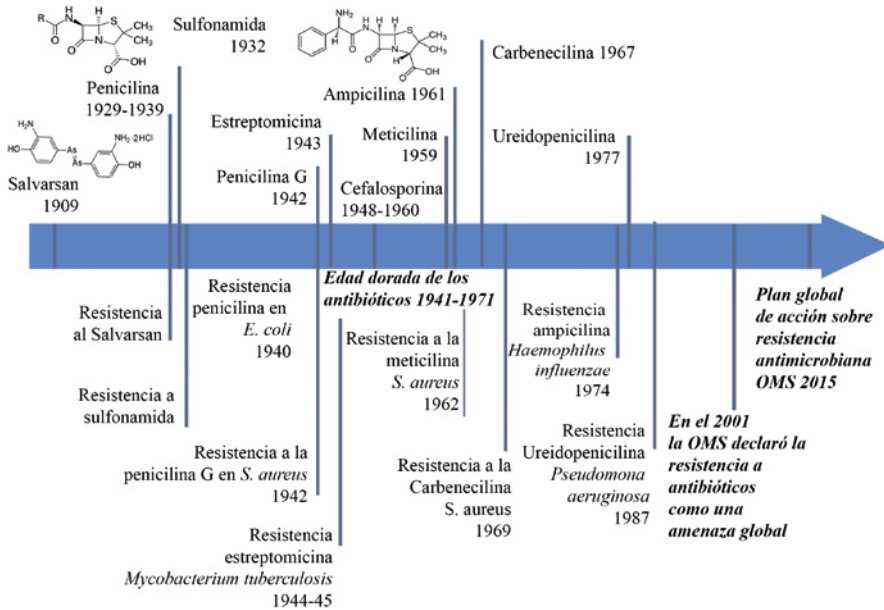
<sup>289</sup> Julian Davies y Dorothy Davies, «Origins and Evolution of Antibiotic Resistance», *Microbiology and molecular biology reviews* 74, n. ° 3 (2010): 419.

<sup>290</sup> Mariya Lobanovska y Giulia Pilla, «Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?», *Yale J Biol Med.* 90, n. ° 1 (2017): 135-145.

mergente y un quebradero de cabeza para los sistemas nacionales de salud y para la OMS, se encuentra tanto en países en vías de desarrollo como industrializados. Otras infecciones graves son las infecciones nosocomiales asociadas a hospitales<sup>291</sup>.

Antes de 1980 un 99,98% de las variantes del estreptococo causante de la neumonía se combatían con la penicilina, mientras que en los últimos años el número de variantes resistentes está aumentando de manera extraordinaria, sobre todo en las personas que han tomado muchos antibióticos. La estrategia con los antibióticos tradicionales ha entrado en vías de agotamiento (gráfico 2), por lo que se buscan alternativas para combatir la resistencia antimicrobiana (RAM), centrándose tanto en la prevención de infecciones como en el desarrollo de tratamientos innovadores: vacunas, péptidos antimicrobianos, bacteriófagos, anticuerpos monoclonales para bacterias altamente resistentes y sus toxinas como *Clostridioides difficile*.

**Gráfico 2. Línea temporal de la aparición de antibióticos y su resistencia**



Fuente: elaboración propia, basado en Lobanovska y Giulia Pilla, 2017 y Davies y Davies, 2010.

<sup>291</sup> El término «superbacterias» se refiere a microbios con mayor morbilidad y mortalidad debido a múltiples mutaciones que les confieren altos niveles de resistencia a las clases de antibióticos específicamente recomendadas para su tratamiento. Davies y Davies, «Origins and Evolution of Antibiotic Resistance», 420.

Hoy día el uso de antibióticos está restringido: solo se pueden obtener con receta médica y su administración debe estar controlada. Pero no siempre ha sido así y en algunos países en desarrollo todavía no hay un control adecuado sobre su uso. Pero no solo el abuso en medicina humana ha sido la causa de esta crisis. El uso masivo de antibióticos en granjas para producción animal y su aplicación en agricultura son tan responsables o más del problema; el 80% de todos los antibióticos son consumidos por animales, y el 20% restante por el hombre<sup>292</sup>. Por eso hoy los expertos consideran que, para evitar que sigan surgiendo bacterias cada vez más intratables, hay que abordar el problema desde tres perspectivas interrelacionadas: la salud humana, la salud animal y la salud del medio ambiente.

Este triángulo, ilustrado por la visión holística conocida como «estrategia One Health», es la base de la prevención de la propagación de las resistencias a antibióticos y el complemento de un necesario esfuerzo en investigación para el desarrollo de nuevos productos. Cualquier uso innecesario de los antibióticos favorece la aparición de bacterias resistentes. De todos los usos inútiles el más frecuente es tomarlos si las enfermedades están causadas por virus, como la gripe. Hay que recalcar que los antibióticos no matan los virus y cuando los recetan los médicos es porque existen infecciones bacterianas asociadas.

Otra idea que conviene no olvidar, a la hora de impartir este tema o al tratarlo en divulgación, es que el desarrollo de bacterias que presentan resistencia a los antibióticos no se debe solo a la administración clínica a personas, sino también al uso masivo de antibióticos en veterinaria, ganadería, agricultura y piscicultura.

### 11.7.1. Medidas contra la resistencia bacteriana

En 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera agenda mundial de investigación para que los científicos del mundo aborden las prioridades más urgentes en materia de salud humana para combatir la resistencia a los antimicrobianos<sup>293</sup>.

<sup>292</sup> Katrina Browne, Sudip Chakraborty, Renxun Chen, Marc Willcox, David Black, William R. Walsh y Naresh Kumar, «New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides», *Int J Mol Sci* 21, n.º 19, 2020: 7047.

<sup>293</sup> *Global action plan on antimicrobial resistance*, OMS, consultado el 01-04-2025, <https://iris.who.int/handle/10665/193736>

La Agenda Mundial de Investigación de la OMS sobre la resistencia antimicrobiana en la salud humana catalizará la innovación y la investigación sobre la aplicación, abarcando la epidemiología y las estrategias específicas para cada contexto, con ánimo de prevenir las infecciones y la aparición de resistencias. También implicará el descubrimiento de nuevas pruebas diagnósticas y regímenes de tratamiento mejorados, la identificación de métodos rentables para recopilar datos y traducirlos en políticas, así como la forma de aplicar las intervenciones actuales de manera más eficiente en entornos con recursos limitados. En última instancia, las pruebas generadas servirán de base a las políticas e intervenciones para reforzar la respuesta a la resistencia a los antimicrobianos, sobre todo en los países de renta baja y media.

### **11.8. Enfermedades reemergentes y emergentes**

Enfermedades emergentes son aquellas que, en una población determinada, no se habían reconocido previamente como tales o aquellas que, por su aparente baja incidencia, no habían sido reconocidas como un peligro real con tendencia a convertirse en global. Al tener baja incidencia se pensaba que podrían ser controladas y que, en cualquier caso, no constituían objeto de preocupación. El sida es un ejemplo prototipo de una enfermedad o síndrome infeccioso emergente, con un impacto global no reconocido con anterioridad.

Curiosamente, en el momento de su aparición se catalogó como una enfermedad que podría ser controlada. En la actualidad, su difusión ha alcanzado límites insospechados en países no desarrollados y sin sistemas de salud. La gravedad de este síndrome y su incidencia será mayor cuando comience, como ya lo está haciendo en determinadas zonas, a asociarse con otras infecciones y a potenciarse con ellas. Tal puede ser el caso de la asociación sida-Leishmaniasis. En tales situaciones, una infección concreta, que podría ser controlada por el organismo de forma natural, se convierte en preponderante.

La Organización Mundial de la Salud hace referencia expresa a la tuberculosis como enfermedad reemergente y a su agente causal, *M. tuberculosis*. En este caso, es una enfermedad de la que se tenía noticia y contra la que se había luchado con éxito y que se pensaba que había desaparecido, pero que reaparece de forma más virulenta. No se puede olvidar que, por ejemplo, el patrón en la incidencia de tuberculosis en el siglo XIX empezó a cambiar de forma drástica mucho antes de la presencia de los sistemas profilácticos y terapéuticos existentes en la actualidad. El progreso de la sanidad a finales del siglo XIX tuvo

gran impacto en el control de la tuberculosis, no fue ocasionada por esfuerzos de tipo farmacológico sino a un cambio de cultura y estilos de vida. Por esa razón, la implementación de controles y cuidados de la salud no solo se han de basar en actividades intervencionistas de tipo farmacéutico, sino también educacional. Es probable que esta segunda actividad sea radicalmente más eficaz que la primera, aún referida a enfermedades no infecciosas. El problema de las enfermedades emergentes y reemergentes se puede agudizar si aparecen en un nuevo ambiente epidemiológico. Las pandemias de la influenza de 1918, 1957 y 1969 son ejemplos de enfermedad de este tipo.