

Historia

El despertar de la era antibiótica

J. González y A. Calvo

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

Los antimicrobianos constituyen uno de los hitos más trascendentales no sólo de la historia de la medicina, sino también de la historia de la humanidad, al reducir las cifras de mortalidad con su introducción en la clínica a principios de la década de 1940.

Se cumplen ahora setenta y cinco años del descubrimiento de la penicilina por Fleming y sesenta años de la efeméride que supone el inicio en España de la quimioterapia antimicrobiana. No obstante, la historia de la terapéutica antimicrobiana no se reduce a los últimos setenta y cinco años. Puede decirse que desde el principio de la humanidad el hombre tuvo que asumir sus males, y trató de combatirlos mediante remedios sintomáticos según su instinto, creencias y conocimientos adquiridos por la experiencia, al no disponer de tratamientos efectivos y encontrarse ante situaciones terribles al enfrentarse a las enfermedades graves.

La primera respuesta del hombre frente a la enfermedad fue espontáneamente instintiva, pero aun en estas primitivas actuaciones ya puede encontrarse un principio de "terapéutica antimicrobiana". De esta manera comenzó a realizar prácticas curativas que habían dado buenos resultados ante situaciones semejantes. Este hecho le llevó a identificar y cultivar diferentes plantas que más tarde utilizaría como remedios terapéuticos. Con ello dejaron de pensar en la enfermedad como "castigo divino" y comenzaron a practicar el empirismo mágico-religioso presente en las grandes

culturas arcaicas (Mesopotamia, Egipto, China, India, Irán, Israel, América precolombina y Grecia antigua).

No fue hasta que los griegos de la época clásica llevaron a cabo la gran transformación del *mythos* en *logos* y los médicos hipocráticos convirtieron en técnica el "arte de curar" cuando la terapéutica antimicrobiana se abordó con criterios de racionalidad, partiendo de la interpretación fisiológica de la enfermedad. En la escuela hipocrática la salud estaba en relación con el equilibrio de los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. En el caso de las enfermedades infecciosas se consideraba que la causa principal era la alteración de la sangre debida a la corrupción del aire, la ingestión de alimentos en mal estado, etc. Para la doctrina galénica, fundamentada asimismo en la teoría de los humores, la enfermedad infectocontagiosa tendría su origen en un agente externo que actuaría internamente corrompiendo los humores y desencadenando los efectos morbosos.

Entre Hipócrates (s. IV a.C.) y Galeno (s. II d.C.) cabe destacar, en el terreno de la terapéutica, la obra de Dioscórides (s. I d.C.), cuya materia médica puede considerarse como punto de partida de la farmacología. En ella describe en griego alrededor de 600 plantas, aproximadamente un centenar de minerales y más de treinta productos de origen animal, entre los que se han podido identificar diversas sustancias con propiedades antimicrobianas.

La terapéutica de la Edad Media tuvo como referencia constante esta "farmacología racionalizada" contenida en las obras de Hipócrates, Dioscórides y Galeno, e impulsada por los principales médicos árabes: Rhazes, Avicena y Avenzoar. Pero al mismo tiempo, en medio de esta mezcla de ciencia empírica y misticismo, en la que tuvieron cabida todo tipo de fármacos, se fue abriendo paso la idea de contagio y transmisión de determinadas enfermedades, como la peste bubónica, la lepra, la viruela, la difteria, etc.

La llegada del mundo moderno trajo consigo el "empirismo racionalizado" a la hora de afrontar el estudio de las enfermedades y su tratamiento. Todo ello se tradujo en varios acontecimientos clave que tuvieron lugar durante los siglos XVI y XVIII, y que sin duda estimularon la entrada en la etapa científica de la lucha contra la infección. Entre ellos destacaron G. Fracastoro, con su "Libro de la peste", Paracelso con su teoría de los "arcanos" y A. Leuwenhoek con sus comunicaciones acerca de la existencia de microbios o animáculos y sus primeras observaciones microscópicas de las formas bacterianas, tales como cocos, filamentos y espiroquetas.

A partir de personajes como E. Mechnikoff, con sus descubrimientos inmunológicos del desarrollo de la fagocitosis, se pensaba en controlar las defensas, y tras el éxito de algunas vacunaciones los científicos pretendían controlar las enfermedades por vías inmunológicas y no pensaban en que hubiese sustancias químicas útiles para el tratamiento de las enfermedades que siguieran a la tradicional alquimia del siglo XVIII.

Sin embargo, a partir del siglo XIX cambia este concepto con el conocimiento de la etiología. Aunque todavía queda mucho por recorrer, el conocer el agente causal y cómo se desarrolla la enfermedad cambia la mentalidad de investigar el diagnóstico-origen hacia la búsqueda del remedio para destruir al agente etiológico. Por ello, en todos sus empeños los científicos se proponen medidas para controlar las enfermedades, como pueden ser la enfermedad del vino y la cerveza. Gracias al trabajo de estos científicos, y a la sucesión de determinados acontecimientos clave, fue posible el nacimiento de la actual terapéutica antimicrobiana.

Entre aquellos científicos destacan L. Pasteur, que demostró la teoría de los gérmenes como causantes de enfermedades, y actualmente es considerado el padre legítimo y fundador de la ciencia de la microbiología. Pasteur, con sus conocimientos en química, inició procesos de cultivos de levaduras a diferentes temperaturas, pH y nutrientes. A partir de las teorías relacionadas con la fermentación alcohólica defendidas por Von Liebig, proceso biológico relacionado con los glóbulos de la levadura, Pasteur separó por fermentación las dos variedades de ácido tartárico y abrió

el camino para el estudio de los procesos de fermentación. Describió con detalle la fermentación láctica y butírica, observando por primera vez la existencia de microorganismos que no precisan oxígeno para vivir, y probó cómo el paso de una corriente de aire retrasa o impide la fermentación. Surgen así los términos "aerobio" y "anaerobio".

Demostró la naturaleza de la enfermedad del vino, identificando el agente causal de la conversión de vino en vinagre. Tuvo que demostrar que el calentamiento a 50-60 °C evita estas alteraciones sin destruir otras propiedades del vino, y con ello se descubrió un método de esterilización al calor húmedo, lo que hoy conocemos como pasteurización.

Pasteur trabajó en una sorprendente variedad de contenidos. Comenzó con sus experimentos en una época en la cual existían controversias entre la generación espontánea y la biogénesis. Estas controversias se manifestaban entre los experimentos de L. Spallanzani, que demostraban que no aparecían microorganismos de forma espontánea en infusiones orgánicas contenidas en recipientes cerrados herméticamente y calentados durante el tiempo suficiente, y los de J.T. Needham, defensor de la generación espontánea de los infusorios. En aquella época, la generación espontánea todavía constituía la explicación aceptada para la aparición de microorganismos dentro de la materia orgánica en descomposición.

Pasteur contribuyó en el debate, estimulado por Balard, con el aporte de sus célebres experimentos al utilizar sus llamados "matraces de cuello de cisne". Con sus experimentos demostró que los líquidos orgánicos estériles con que trabajó (sangre y orina) carecían de microorganismos vivos, ya que no sufrían putrefacción ni fermentación, a no ser que se produjese un contacto con contaminantes transportados por el aire.

Con esta serie de rigurosos experimentos, L. Pasteur y J. Tyndall acabaron definitivamente con la teoría de la generación espontánea y se pudo formular una verdadera patología microbiana. Por lo tanto, la generación espontánea había dejado de ser un motivo de discusión científica.

Hacia 1840, al tiempo que nacía la farmacología como ciencia, J. Henle defendía el origen microbiano de las enfermedades infectocontagiosas y la especificidad de los microorganismos; J. Goodsir (1842) planteaba el origen bacteriano de ciertos trastornos estomacales, que podían ser eliminados mediante el uso selectivo de "venenos" que actuaran contra los gérmenes causantes; O.W. Holmes (1843) e I.P. Semmellweis (1847) demostraban en trabajos independientes el carácter infectocontagioso de la fiebre puerperal y la disminución de la mortalidad de las parturientas con el simple lavado de manos de los médicos y las comadronas.

No obstante, puede que uno de los trabajos más interesantes de Pasteur fuese la contribución a los estudios del cirujano británico J. Lister sobre los antisépticos, que revolucionó la metodología quirúrgica. Tras años de investigación, Lister defendía la teoría de los gérmenes ambientales como causa de la infección, y con las aportaciones de Pasteur acerca de la doctrina microbiana, en la que las sustancias putrescibles podían preservarse evitando la llegada de gérmenes a ellas, Lister inició el "sistema antiséptico" que tantos éxitos habría de reportar a la cirugía. Por cierto, fue el propio Lister quien, en 1871, publicó sus observaciones acerca de los fenómenos observados en los cultivos bacterianos que también contenían mohos; estuvo muy cerca de descubrir los antibióticos en su idea de buscar un "antiséptico no tóxico", como así lo reconoce el mismo Fleming cuando más de medio siglo después comenta: "Lister tuvo idea de la penicilina, pero cultivó un moho inadecuado o bacterias inadecuadas, o las dos cosas. Si la suerte se hubiera portado amable con él, la historia de la medicina habría sido otra".

De esta manera, investigadores de segunda línea aprenden las técnicas para conocer los microorganismos de la naturaleza, y se empiezan a conocer los antisépticos y sus aplicaciones; avance notable en quimioterapia, pero fracaso al no poder administrarlos por vía general.

En 1874, el médico y darwinista inglés W. Roberts describió las propiedades antibióticas de ciertos cultivos de hongos (*Penicillium glaucum*) contra las bacterias, introduciendo en microbiología el concepto de antagonismo. Poco tiempo después, Tyndall y Huxley publicaron observaciones similares y la posibilidad de aplicar este fenómeno biológico a la terapéutica fue haciéndose cada vez mayor entre la comunidad científica. Para entonces, C. Ehrenberg había realizado la primera descripción precisa de las bacterias, F. Cohn había sistematizado y clasificado los microorganismos, L. Davaine y el propio Cohn habían establecido la conexión entre microorganismos y enfermedades infecciosas, realizando una amplia recopilación entre las enfermedades humanas relacionadas con microorganismos descritos por un buen número de médicos e investigadores de su tiempo, y C. Sedillot, tras consultarlo con E. Littré, había ideado el término "microbios".

Poco a poco se fue generando lo que Pasteur llamó la "teoría germinal de las enfermedades", es decir, que cualquier enfermedad infecciosa está causada por gérmenes; y es infecciosa porque los gérmenes pueden propagarse de una persona a otra. Utilizó sus conocimientos para poder aislar el agente causal de la rabia, una de las más graves y preocupantes enfermedades de la época. En un pequeño laboratorio, en París, estudió las lesiones neurológicas que

dicha enfermedad producía, pero no encontró en ellas los agentes etiológicos. No obstante, siguió investigando con médulas espinales secas de conejos infectados y su posterior inyección en animales de experimentación (perros rabiosos). En 1885, finalmente, Pasteur tuvo la oportunidad de aplicar su técnica de vacunación con buen resultado en Joseph Meister, un niño infectado de nueve años que había sufrido la mordedura de un perro rabioso, y que su futuro inmediato era la muerte. Por este motivo era preciso intentar la arriesgada vacunación. En muy pocas ocasiones un científico ha experimentado una angustia tan grande como Pasteur sufrió en aquellos momentos, ya que la vacuna solamente estaba ensayada en perros. Tras numerosos debates con el doctor Vulpian y el doctor Grancher, llegaron a la misma conclusión; de todas maneras, el paciente moriría. En aquel momento se inicia la vacunación en seres vivos y ya en 1886 hubo 2490 vacunados en Francia.

Debido a la gran labor realizada por Pasteur, inducido por la necesidad de solucionar problemas inmediatos, es considerado un pionero en el mundo de la microbiología clínica y médica.

Otra gran figura de este periodo fue R. Koch, que demostró que los organismos vivos o microorganismos constituían la causa de muchas enfermedades, completando de manera sistematizada la teoría de los gérmenes de Pasteur, y proporcionó una base científica firme para proceder a su estudio y control. Actualmente se le conoce como el fundador de la teoría de que una enfermedad está causada por un organismo específico.

Aunque no le gustaba la práctica de la medicina, también deseaba salvar a los niños asfixiados por la difteria: "¿Cómo puedo curar la difteria si ni siquiera conozco la causa? ¿Qué es lo que sabían los médicos acerca de las verdaderas causas de las enfermedades?" Eran cuestiones que se planteaba constantemente Koch, pero que pronto quedaron en el olvido.

Se puso a examinar los cadáveres y la sangre de las ovejas y vacas que habían muerto de carbunco, extraña enfermedad que preocupaba a los campesinos de toda Europa. Observó unos cuerpos extraños semejantes a bastoncitos formando largos filamentos, que Davaine y Rayer ya habían advertido anteriormente y los denominaron bacilos, pero no pudieron demostrarlo. Koch, desconociendo estos testimonios, no vio la forma de demostrar que estuviesen vivos. Con su constante trabajo, en 1876 hizo su primer descubrimiento importante: los microbios eran los causantes de las enfermedades, con el aislamiento del bacilo que produce la infección del carbunco, también conocido como ántrax. Por primera vez se pudo demostrar sin lugar a dudas cuál era el agente causante de una enfermedad infecciosa.

En 1882 descubrió *Mycobacterium tuberculosis* como causa de la tuberculosis, lo que significó un paso de gigante en la lucha contra esta enfermedad. Poco después viajó a Egipto y la India, donde aisló e identificó el bacilo causante del cólera, *Vibrio cholerae*, a partir de muestras obtenidas en la autopsia de enfermos, demostrando que el cólera se propagaba por aguas contaminadas.

A raíz de todos estos estudios, en 1890 Koch propuso una serie de postulados, criterios que él mismo consideraba necesarios para aceptar a un microorganismo como causa de una determinada enfermedad:

- El microorganismo debe estar presente en todos los individuos con la misma enfermedad.
- El microorganismo debe ser recuperado del individuo enfermo y poder ser aislado en medio de cultivo.
- El microorganismo proveniente de ese cultivo debe causar la misma enfermedad cuando se inyecta a otro huésped.
- El individuo experimentalmente infectado debe contener el microorganismo.

Estos postulados aportaron una claridad que fue muy bienvenida, pero más adelante fueron necesarias ciertas modificaciones para incluir determinadas enfermedades bacterianas y el nuevo mundo de las enfermedades virales.

Entre sus últimas investigaciones destacables, planteó que la tuberculina, un extracto en glicerina del bacilo de la tuberculosis ("linfa de Koch"), podía utilizarse para inmunizar contra esta enfermedad. A pesar de que la tuberculina no consiguió inmunizar a los sujetos sanos, los enfermos de tuberculosis mostraron una reacción generalizada y local. Por este motivo se convirtió, sin pretenderlo, en un magnífico procedimiento diagnóstico de dicha enfermedad.

A partir de estos descubrimientos surgen también algunas aportaciones históricas a la bacteriología médica, que no hay que olvidar. E. Klebs destacó por su trabajo sobre la teoría bacteriana de la infección. Tuvo como maestros a Rathke y Helmholtz, y en Wurzburg fue discípulo de Kölliker y Virchow. Trabajó en la tuberculosis mientras realizaba su carrera y en 1873 produjo con éxito tuberculosis en ganado. También llevó a cabo investigaciones sobre la malaria, el carbunco y la sífilis. Pero sus aportaciones microbiológicas más importantes las llevó a cabo durante la guerra franco-prusiana, cuando mostró un mayor interés por la patología de las heridas por arma de fuego que presentaban los soldados.

En 1883, Klebs hizo su descubrimiento más importante: describió el bacilo de la difteria, enfermedad que preo-

cupaba a la mayoría de los médicos de la época por producir cuadros de asfixia en la mayoría de los niños, pero hasta un año más tarde no lo consiguió cultivar F. Loeffler (1852-1915), cirujano militar, confirmando el hallazgo que había realizado Klebs.

Pero interesa destacar que Klebs, Pasteur y Koch iniciaron el campo de las enfermedades infecciosas, con lo que despertaron el interés sanitario de la época al considerar que toda enfermedad tiene su origen en un agente biológico, permitiendo de este modo la construcción de una etiología de base experimental y, como consecuencia, surgió la teoría microbiana de la enfermedad.

Estas observaciones llevaron a Klebs a plantear sus famosos postulados, que todavía figuran en los tratados de microbiología. Estos postulados son:

- a) La enfermedad es siempre infección: en aquella época apareció una euforia colectiva con el descubrimiento de las enfermedades como infecciones producidas por determinados agentes causales que eran identificados. Hoy día no es así, pues hay enfermedades degenerativas, metabólicas, nerviosas, etc., que no son infecciosas. Sin embargo, otras enfermedades cuya causa nos era desconocida, hoy sabemos que están producidas por microorganismos, como es el caso de la úlcera péptica por *Helicobacter pylori* o la participación de *Chlamydia pneumoniae* en la placa de ateroma.
- b) La enfermedad sería la expresión de una lucha entre la célula y el microbio: según este postulado, la enfermedad surge como consecuencia de la respuesta del huésped al microorganismo. Un ejemplo es la meningitis, cuyos signos y síntomas no se deben a las toxinas sino a la llegada de polimorfonucleares al foco de infección, como consecuencia de la reacción inflamatoria del huésped.
- c) El sistema natural de las enfermedades infecciosas es idéntico al sistema natural de los organismos que las producen: en la actualidad esta afirmación no es del todo correcta porque para que se desarrolle una enfermedad tienen que existir determinados factores predisponentes (circunstancias ambientales, contaminantes, enfermedad de base) que condicionen o favorezcan dicha infección.

Todas estas ideas han servido como pilares para conocer la patogenia y la clínica de las enfermedades infecciosas, y prepararon el terreno para la siembra de los tratamientos etiológicos. No obstante, la culminación lógica de la terapéutica moderna fue la quimioterapia, es decir, la producción en el laboratorio no sólo de los principios activos de los productos naturales sino también de sustancias

químicas no existentes de forma espontánea en la naturaleza. Como resultado de ello, la quimioterapia tuvo uno de sus más fecundos campos de trabajo en la búsqueda, siguiendo el principio paracelsiano de los arcanos, de sustancias específicas que permitieran destruir los microorganismos causantes de las enfermedades sin perjudicar al organismo enfermo, y cuya culminación sería el descubrimiento, por parte de E. Ehrlich, del salvarsán, potente fármaco arsenical contra la sífilis. Patogenia y terapéutica quedan así unidas para siempre en la historia de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Barberán, J., García Rodríguez, J.A., González, J., Prieto, J. Historia de los antimicrobianos. SCM, Madrid 2003.
- Brock, W. Historia de la química. Alianza, Madrid 1998.
- García-Rodríguez, J.A., Picazo, J.J. Microbiología médica. Mosby/Doyma Libros, S.A., Madrid 1996.
- García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. (Eds.). Antimicrobianos en Medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science, Barcelona 1999.
- Mann, J. The elusive magic bullet. The search for the perfect drug. Oxford University Press, New York 1999.