

30 AÑOS QUE CAMBIARON EL MUNDO (1874-1905): LOS INICIOS DE LA BACTERIOLOGÍA

Jordi Bosch

Servicio de Microbiología
Hospital Clínic de Barcelona

Anton van Leeuwenhoek

- Comerciante de telas holandés (1632-1723).
- Realizaba sus observaciones utilizando **microscopios** simples que él mismo construía. Sus mejores aparatos conseguían más de 200 aumentos.
- En **1674**, definió por primera vez las minúsculas formas de vida (que llamó "**animáculos**") que observó en las aguas de un lago, describiendo los protozoos.
- En 1677 mencionó por primera vez los espermatozoides.

Edward Jenner

- Médico rural inglés (1749-1823) .
- Al observar que las lecheras eran generalmente inmunes a la **viruela**, postuló que su contacto durante el ordeño con el pus de las ampollas de las vacas (que contenían el virus de la **viruela vacuna**, menos virulenta) las protegía de la viruela.
- En **1796** probó su hipótesis inoculando a un niño de ocho años, hijo de su jardinero, tras raspar el pus de las ampollas de las manos de una lechera infectada de la **viruela vacuna**.

Ignaz Semmelweis

- Médico húngaro (1818-1865).
- Descubrió que la incidencia de la **fiebre puerperal** podía ser disminuida drásticamente usando la desinfección de las manos en las clínicas obstétricas.
- En **1861** publicó “De la etiología, el concepto y la profilaxis de la fiebre puerperal (*"Die Aetiologie, der Begriff, und die Prophylexis des Kindbettfiebers"*).

Teoría germinal de las enfermedades infecciosas (Pasteur, 1864) !

- Se consideraba que la **fermentación** era un proceso químico y que no requería la intervención de ningún organismo. Pasteur descubrió que en ella intervenían diversas levaduras.
- Para eliminar los microorganismos, encerró vino en cubas selladas y elevó su temperatura hasta los 44 °C durante un tiempo corto. Un experimento controlado con lotes de vino calentado y sin calentar demostró la efectividad del procedimiento (“**pasteurización**”).
- Pasteur demostró que los microorganismos no se formaban espontáneamente, refutando así la **teoría de la generación espontánea** y demostrando que todo ser vivo procede de otro ser vivo anterior (*Omne vivum ex vivo*).
- Según su teoría **seres vivos microscópicos serían los causantes de las enfermedades infecciosas** además de procesos químicos como la descomposición y la fermentación.
- Su teoría fue controvertida e impopular, ya que resultaba ridículo pensar que algo tan pequeño pudiese ocasionar la muerte de seres mucho más fuertes.

El mundo en 1874

- 1837-1901: Victoria I reina en el **Imperio Británico**
- 1861-1865: Guerra civil en **Estados Unidos**
- 1868-1869: Guerra civil Boshin en **Japón**
- 1870-1871: Guerra franco-prusiana
- 1870: III **República francesa**
- 1870: Víctor Manuel II conquista Roma (unificación de **Italia**)
- 1871: II Reich en **Alemania** (Guillermo I y el canciller Bismarck)
- 1873-1874: I República en **España** hasta la restauración de la monarquía borbónica (Alfonso XII)

Las infecciones en 1874

- **Pandemias:** peste, cólera.
- **Epidemias:** fiebre tifoidea, tifus exantemático, disentería; viruela, fiebre amarilla; meningitis, polio, sarampión, difteria, tosferina; gripe.
- **Endemias:** lepra, tuberculosis; carbunco, rabia, tétanos; gonorrea, sífilis; fiebre de Malta, paludismo.

Lepra

- Halladas evidencias en restos humanos en la India (2000 aC), China y Egipto.
- Referencias en la India (Átharva-veda, 2000 aC), Babilonia (Código de Hamurabi, 1800 aC) e Israel (Levítico, 1500 aC).
- Con las cruzadas se difundió a Occidente (s.XII).

1874: Lepra

- Gerhard **Hansen** (1841-1912): médico noruego que trabajaba en una leprosería.
- En **1874** descubrió el bacilo de la lepra en los nódulos cutáneos de enfermos.
- *“Undersøgelser Angående Spedalskhedens Årsager (Investigations concerning the etiology of leprosy)”*. Norsk Mag. Laegervidenskaben 1874; **4**: 1-88.
- En 1880, conflicto con Neisser, que lo detectó en muestras cedidas por Hansen en 1979.

Carbunco o ántrax

- El reservorio está en el suelo contaminado con excrementos y secreciones de animales enfermos.
- Afecta a rumiantes y caballos, en los que puede provocar la muerte en menos de 3 días. Puede infectar al hombre.

1876: Carbunco

- En 1850 Rayer y Davaine observaron “corpúsculos” en la sangre de ovejas enfermas.
- En 1876 **Robert Koch** (1843-1910), un médico alemán: inoculación del carbunco a ratones, observación de bacilos y descripción de las esporas.
- *Koch R. The etiology of anthrax, based on the life history of **Bacillus anthracis**. Beitrage zer Biologie der Ppanzen 1876;2.2:277-310.*
- En 1877 su colaborador Petri diseñó las placas de vidrio para cultivos sólidos.
- En 1881 Koch: medios de cultivo sólidos con agar-agar (idea de Walther Hesse y su esposa Fanny Angelina Eilshemius).
- En 1881 Louis Pasteur (1822-1895): vacunación del carbunco en ratones.

Gonorrea

- Numerosas referencias en la antigua Mesopotamia (tablillas de barro), Israel (Antiguo Testamento), Grecia (Hipócrates) y Roma (Galeno).
- En la edad media se creía que era una sola enfermedad con la sífilis.

1879 Gonorrea

- Albert **Neisser** (1855-1916) era un médico alemán experto en E.T.S.
- En **1879** descubrió *Micrococcus gonorrhoeae* en el pus uretral.
- *Über eine der Gonorrhoe eigenthümliche Micrococcenform. In: Centralblatt für die Medizinische Wissenschaft 28 (1879): 497–500*
- En 1898 realizó controvertidos experimentos con sífilis, inyectando suero de enfermos a prostitutas.
- Posteriormente colaboró con **Wasserman** (serología de sífilis) y con **Erlich** (tratamiento de la sífilis con Salvarsan).

1879 *Streptococcus pyogenes*

- Louis **Pasteur** (1822-1895) era un químico francés descubridor de la pasteurización.
- En **1879** aisló *Streptococcus longus pyogenes* en el útero y la sangre de una mujer con sepsis puerperal (ya había sido descrito por Billroth en 1874 en infecciones dérmicas).
- En **1881** describió *Diplococcus pneumoniae* en la saliva de un enfermo con neumonía.
- Ideó las vacunas con microorganismos atenuados frente al cólera aviar por *Pasteurella multocida* (1880), el carbunco (1881) y la rabia (1885).

Fiebre tifoidea o tifus

- Epidemias desde la antigüedad por la contaminación de las aguas con materias fecales.
- Se le llamó tifus abdominal, aunque se confundía con el tifus exantemático.
- Produjo grandes brotes entre los ejércitos en tiempos de guerra.

1880 Fiebre tifoidea

- Karl J **Eberth** (1835-1926) era un patólogo alemán.
- En **1880** descubrió *Eberthella typhosa* en el intestino de 12 de 23 pacientes con tifus.
- *Die Organismen in den Organen bei Typhus abdominalis (Organisms in the [internal] organs in cases of Typhus abdominalis), Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie (1880), 81 : 58–74.*
- En **1880** Alphonse Laveran (1845-1922) descubre en Argelia el protozoo causante del **paludismo** y 15 años más tarde Ronald Ross descubrió que el vector era el mosquito.

1880 *Staphylococcus aureus*

- Alexander **Ogston** (1844-1929) fue un cirujano escocés.
- En **1880** aisló “micrococos” (en botellas con huevo de gallina) en 65 de las 88 muestras de pus de abscesos que estudió: describiendo “estafilococos” y “estreptococos”.
- Sus trabajos no fueron creídos hasta que Joseph Lister, promotor de la antisepsia quirúrgica, los apoyó.

1882: Postulados de Koch !

- Los **postulados de Koch** fueron formulados a partir de sus experimentos con el carbunco.
 - Al inyectar sangre de un ratón enfermo en uno sano, en el último aparecía carbunco. Tomando sangre del segundo animal e inyectándola en otro, obtenía de nuevo los síntomas de la enfermedad. Luego de repetir la operación varias veces, consiguió cultivar la bacteria en caldos nutritivos fuera del animal y demostró que, incluso después de muchas transferencias de cultivo, la bacteria podía causar la enfermedad cuando se reinoculaba a un animal sano.
1. El agente patógeno debe estar presente en los animales enfermos y ausente en los sanos
 2. El agente debe ser cultivado en un cultivo puro aislado del cuerpo del animal.
 3. El agente aislado en un cultivo debe provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado.
 4. El agente debe ser aislado de nuevo de las lesiones producidas en los animales de experimentación y ser idéntico al inoculado originalmente.

Tuberculosis

- Descripciones en China (*Huang Ti Nei-Ching*) y hallazgos en momias de Egipto (2000 aC).
- También en Grecia (Hipócrates), Roma y los árabes (Avicena).
- Numerosos enfermos célebres en las edades Media y Moderna.

1882 Tuberculosis

- **Koch** estaba convencido de que la enfermedad era infecciosa, y probó sus cuatro postulados utilizando cobayas y descubrió que sus experimentos con tuberculosis satisfacían sus cuatro postulados.
- En **1882**, publicó sus hallazgos sobre la tuberculosis, en los que informó que el agente causante de la enfermedad era un bacilo de crecimiento lento.
- *Robert Koch (1882). "Die Aetiologie der Tuberculose" [The etiology of tuberculosis]. Berliner Klinische Wochenschrift (Berlin Clinical Weekly). 19: 221–30.*
- Recibió el Premio Nobel en 1905.
- En 1882 **Paul Ehrlich** publicó un nuevo método para colorear el bacilo de la tuberculosis, basado en su ácido-alcohol resistencia, predecesor de la actual tinción de Ziehl-Neelsen.

1882 *Klebsiella* y *Pseudomonas*

- En **1882** el médico alemán Karl **Friedländer** (1847-1887) aisló bacilos capsulados en el esputo de pacientes con neumonía (ya descritos por **Klebs** en 1875).
- *Friedländer, C. 1882 Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. Virchow's Arch. Pathol. Anat. u. Physiol., 87 (2): 319-324.*
- En 1883 hubo controversia sobre si la neumonía era causada por los bacilos de Friedländer o por los neumococos.
- *Friedländer, C. 1883 Die Mikrokokken der Pneumonie. Fortschr. Med., 1 (22):715-733, Nov. 15.*
- En **1882** Carle **Gessard** (1850-1925), un farmacéutico francés, aisló *Bacillus pyocyaneus* en las heridas infectadas de soldados cuyos vendajes tenían colores azul y verde, debido a pigmentos hidrosolubles.
- *De la Pyocyanide et de son Microbe. Applications cliniques (tesis doctoral). 1882.*

Difteria

- Mencionada por Hipócrates (s.IV aC).
- El Talmud (s.II) afirmaba que afectaba a los niños y la muerte ocurría por asfixia y era “la peor de las 903 formas de muerte conocida”.

1883 Difteria

- En **1883** el médico alemán Edwin **Klebs** (1834-1913) visualizó pequeños bacilos en las membranas faríngeas de enfermos de difteria.
- En **1884** Friedrich **Löffler**, médico alemán ayudante de Koch (1852-1915) pudo cultivar el germen y reproducir en cobayas una infección con síntomas similares a los de la enfermedad humana.
- *Loeffler, F. Untersuchung über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie. Mitt. kaiserl. Gesundheitsamt 2 (1884) 421-499.*

Cólera

- Primeras descripciones en Grecia (s.IV aC, Hipócrates), Roma (s.II dC, Galeno) y China (s.III dC, Wang Shuhe), aunque en general estaba restringida a la India (río Ganges).
- Seis **pandemias** (1817 a 1889) y la séptima en 1961.

1884 Cólera

- En **1884 Koch** aisló los vibriones en las heces de enfermos durante la 5ª pandemia.
- *“En el último informe, ya podía informar respetuosamente que se descubrieron características inusuales en las bacterias del cólera entérico ... las bacterias no son del todo rectas, como el resto de los bacilos, sino un poco dobladas, similares a una coma”.*
- *Koch, R. (20 de marzo de 1884) "Sechster Bericht der Leiters der deutschen wissenschaftlichen Commission zur Erforschung der Cholera "(Sexto informe del jefe de la comisión científica alemana para la investigación sobre el cólera), Deutsche medizinische Wochenschrift (German Medical Weekly), 10 (12): 191-192.*
- Sin embargo la causa del cólera ya había sido descubierta por el italiano Filippo **Pacini** en **1854**, pero su descubrimiento fue ignorado, atribuyéndose la responsabilidad del cólera a la mala calidad del aire.

1884 Tinción de Gram

- En **1884** el bacteriólogo danés Christian **Gram** (1853-1938) desarrolló esta tinción:
- Intentó establecer la diferencia entre dos bacterias causantes de neumonía *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*.
- El proceso de coloración de bacterias fue el siguiente: tinción con violeta de genciana, fijación con yoduro potásico y lavado con etanol. De este modo, observó que algunas bacterias se teñían de morado (Gram positivas).
- *Gram, C. (1884). The differential staining of Schizomycetes in tissue sections and in dried preparations. Fortschritte der Medizin, 2, 185-9.*
- Unos años más tarde, el científico alemán Karl **Weigert** (1845-1904) amplió este descubrimiento añadiendo safranina después del procedimiento de Gram, y observó que algunas bacterias se teñían de rojo (Gram negativas).

1885 *E.coli*

- En **1885** Theodore von **Escherich** (1857-1911), pediatra alemán, describió la bacteria al estudiar los microbios que se encontraban en el intestino infantil, a partir de sus heces, para establecer su rol en la digestión y la enfermedad.
- Publicó los resultados de su estudio, en cuyo reporte describe el aislamiento y caracterización de bacterias de rápido crecimiento con forma de varas cortas y delgadas que llamó ***Bacterium coli commune***.
- *Escherich, T. (1885) «Die darmbakterien des neugeboren und säuglings» The intestinal bacteria of the newborn and infant). Fortschritte der Medizin, 3: 515-522,547-554*

Meningitis meningocócica

- Descripciones en Grecia (Hipócrates), Roma (Galeno) y los árabes (Rhazes, s.X dC).
- Descritos brotes epidémicos en Londres (1661), Ginebra (1805) y Nueva York (1811).

1887 Meningitis

- En **1887** el austríaco Anton Weichselbaum (1845-1920) aisló la bacteria del líquido cefalorraquídeo obtenido de seis de ocho pacientes con meningitis, y la llamó *Diplococcus intracellularis meningitidis*.
- Previamente (1884) los anatomopatólogos italianos Ettore Marchiafava y Angelo Celli describieron por primera vez la presencia de micrococos ovalados intracelulares en una muestra de LCR.

Fiebre mediterránea o de Malta

- En Malta, que formaba parte del Imperio Británico, los soldados padecían la llamada fiebre mediterránea o fiebre de Malta: un cuadro de fiebre ondulante, que podía durar meses, e incluso llegaba a ser fatal.

1887 Brucelosis

- En 1884 el médico militar británico David Bruce (1855-1931) fue destinado a Malta.
- En **1887 Bruce** aisló *Micrococcus melitensis* en el bazo de soldados muertos con fiebre de Malta. Dicho microorganismo, al ser inoculado a monos, les provocaba la enfermedad, y en los monos que fallecían, volvía a encontrar los mismos microorganismos.
- En 1894 fue enviado a Zululandia para investigar una enfermedad del ganado llamada “nagana”. En 1903, identificó los protozoos causantes y la mosca tsetsé como el vector de la **tripanosomiasis** africana o enfermedad del sueño.
- En 1905 Themistocles Zammit, descubrió la relación de la fiebre mediterránea con la **leche de cabra**. Y años más tarde Alice Evans postuló la **pasteurización** de la leche para evitar la enfermedad.

Tétanos

- Referencias en Grecia (Hipócrates, s.IV aC) y Roma (Celso, s.I dC).
- Causó numerosas muertes entre los heridos de bala en la Guerra franco-prusiana y la I Guerra Mundial.
- En 1884 diversos experimentos en animales (inoculándoles suspensiones de tejidos infectados o tierra) demostraron que se trataba de una infección.

1889 Tétanos

- En **1889** el japonés Shibasaburō **Kitasato** (1852-1931), discípulo de Koch, aisló *Clostridium tetani* de una víctima humana de tétanos. Luego demostró que este organismo era capaz de producir la enfermedad cuando era inyectado en animales, y que la toxina podía ser neutralizada por anticuerpos específicos.
- En 1890 trabajó en colaboración con Emil von **Behring** en el desarrollo de un **suero** terapéutico para el tétanos usando dicho cultivo puro.

Peste

- Tres pandemias.
- **1ª** Peste de Justiniano (s.IV): Alejandría y Constantinopla.
- **2ª** Peste Negra (s. XIV al s. XVIII): Crimea, Mediterráneo, Europa (mató a 1/3 de la población europea), China, India, Oriente Medio y África del Norte.
- **3ª** (1855 a 1918): China, India y todo el mundo.

1894 Peste

- En **1894**, durante la tercera pandemia de peste, el médico franco-suizo Alexander **Yersin** fue destinado por el Instituto Pasteur a Hong Kong.
- Allí aisló el bacilo de la peste (*Pasteurella pestis*) en un bubón.
- También pudo demostrar por primera vez que el mismo bacilo estaba presente tanto en las **ratas** como en la enfermedad humana, lo que subrayaba los posibles medios de transmisión.
- El bacilo fue también observado con pocos días de diferencia por el japonés **Kitasato**.

Disentería

- Descrita en Grecia por Hipócrates (s. IV aC).
- Epidemias entre los ejércitos, desde la Edad Media hasta las guerras Napoleónicas (aunque se denominaba disentería a cualquier tipo de diarrea).

1897 Disentería

- En **1897** el médico japonés Kiyosyi **Shiga** (1870-1957) descubrió el bacilo causante de la disentería (*Shigella dysenteriae*) en las heces de los enfermos.
- Fue durante una severa epidemia en la que se informaron más de 90.000 casos, con una tasa de mortalidad cercana al 30%.
- Anteriormente (1850 y 1875) ya había habido descripciones de la presencia de **amebas** en la disentería amebiana.

Sífilis

- Origen polémico:
- **Hipótesis unitaria:** las treponematosis (pian, pinta y sífilis) estaban extendidas por todo el mundo, con diferencias adaptativas al medio.
- **Hipótesis colombina:** adquirida en los viajes de Cristóbal Colón y transmitida a Nápoles y al resto de Europa.
- La sífilis se extendió rápidamente por toda Europa a partir de 1495.

1905 Sífilis

- En **1905** los alemanes **Schaudinn** (1871-1906) y **Hoffmann** observaron *Spirochaeta pallida* en lesiones genitales de enfermos de sífilis.
- *Fritz Richard Schaudinn, Erich Hoffmann. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen, Springer, Berlin 1905*
- En 1906 August von **Wassermann** (1866-1925): anticuerpos frente a la sífilis (fijación de complemento).
- *August von Wassermann, Albert Neisser, Carl Bruck. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. En: Deutsche Medizinische Wochenschrift 48 (1906), pp. 745-746*

Microbiologie et Serologie

Albert Calmette* 1925

(*BCG o bacilo de Calmette-Guérin, 1921)

Se habla todavía de **virus invisibles y/o filtrantes** como causa de:

- Fiebre amarilla
- Rabia (se conocen los corpúsculos de Negri)
- Rubeola
- Herpes
- Gripe
- Viruela
- Dengue
- Poliomiелitis epidémica
- Encefalopatía epidémica
- Tifus exantemático (rickettsias)
- Fiebre de las Montañas Rocosas (idem)
- Tracoma (clamidias)
- Perineumonía de los bóvidos (micoplasmas)
- Escarlatina (toxina *de S.pyogenes*)
- ...

1928 Penicilina

- En 1928 el británico Alexander **Fleming** (1881-1955) observó que las colonias de *Staphylococcus aureus* de una placa de cultivo habían sido inhibidas por la contaminación de un hongo *Penicillium notatum*.
- En 1929 publicó su descubrimiento en el *British Journal of Experimental Pathology*.
- En 1940 los químicos **Chain** y **Florey** lograron purificar la penicilina.
- Los tres recibieron el premio Nobel en 1945.

- En **1960** la microbióloga estadounidense **Elizabeth King** (1912-1966) describió el género *Kingella* y la especie *Kingella kingae*.