



DEL MICROSCOPIO A LA MEDICINA MICROBIANA

Alberto Gómez Gutiérrez

*Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias e Instituto de Genética Humana en la
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana,
Carrera 7 # 43-82, Bogotá,
agomez@javeriana.edu.co*

RESUMEN

La invención del microscopio, a diferencia de muchos otros instrumentos en la historia de la ciencia y a semejanza de solamente unos pocos como el telescopio, resultó en la creación de una nueva ciencia: la microbiología. El desarrollo técnico de este instrumento barroco, como sucedió con el violín, por ejemplo, logró revelar mundos cada vez más complejos para el entendimiento humano. En este artículo se presenta de manera cronológica cada uno de los hitos que llevaron progresivamente al curioso aparato a colocarse en el centro del diagnóstico médico en el final del primero milenio.

Palabras clave: microscopio, medicina microbiana, infecciones.

ABSTRACT

The invention of the microscope, in contrast with many other instruments in the history of science, and similarly only to the telescope, resulted in the creation of a new science: microbiology. The technical development of this baroque instrument, such as happened with the violin, revealed complex worlds in quest of human understanding. In this article we present a chronological perspective of the main turning points that finally put the once rare instrument in the center of the medical diagnosis at the end of the first millennium AD of our culture.

keywords: microscope, microbial medicine, infections.

La aparición de la dimensión microscópica en la ciencia a comienzos del siglo XVII no fue, en su momento, tan espectacular como la que permitió explorar el telescopio. Después de todo, el telescopio de aquella época solamente acercaba y mostraba en detalle lo que cualquier ser humano podía ver a simple vista. El microscopio, por el contrario, revelaba mundos a la vez desconocidos e incomprensibles para la humanidad. Unas pocas teorías de la antigüedad habían sugerido la existencia de

seres diminutos, pero la complejidad de la microbiología sería para la gente de los albores de la microscopía apenas comparable a la de las partículas elementales en la física para nuestros contemporáneos del siglo XXI. Un territorio difícil para el común. Fuera de unas pocas demostraciones públicas y privadas, la microscopía no representaría mayor impacto en el grueso de la sociedad hasta la llegada del siglo XIX y, en especial, de Louis Pasteur en Francia y de Robert Koch en Alemania.

En el siglo XVI el veronés Girolamo Fracastoro (1478-1553) había escrito tres obras precursoras de la microbiología, *Syphilis sive morbus gallicus* (1530), *De contagione et contagiosis morbis et curatione* (1546) y *De sympathia et antipathia rerum* (1553), en las cuales, inspirado en la teoría atómica de Demócrito, postulaba que partículas infecciosas podían pasar del enfermo al sano y lo contagiaban causando en el receptor una alteración de la misma naturaleza que la del enfermo. Estas partículas formaban un halo alrededor del enfermo y se podían difundir por el aire. Pero el contagio explicado en la tercera obra de Fracastoro dependía de la *sympathia* descrita en el primero: Cuando la simpatía llevaba a las partículas al receptor adecuado, éstas podían engendrar partículas semejantes en los humores del nuevo hospedero y así amplificar la enfermedad. Fracastoro denominó a estas partículas *seminaria*, las dotó de poder reproductivo aunque no explícitamente vivas (como los virus o, mejor, los priones) y sólo podían neutralizarse mediante sustancias con poder de *antipathia*.

No se si esta transcripción de la obra del médico veronés sea una interpretación acomodada, pero las similitudes con los términos y mecanismos de la microbiología son impactantes. En todo caso pasaron desapercibidas para todos los científicos durante varios siglos, incluyendo a los microscopistas, aunque no para los artistas que representaban las escenas de la lepra y otras infecciosas con puntos dispersos en el ambiente y acumulados en los enfermos. Habría que esperar, como dijimos, a Pasteur quien, a mediados del siglo XIX, propondría la teoría microbiana de la enfermedad infecciosa. Y había que esperar, también, al invento del microscopio.

El primer microscopio fue construido, según Pierre Borel (1620-1671) en su obra

De vero telescopii inventore (1655), por el holandés Zachariás Janssen (1580-1638). Sin embargo, otros autores atribuyen su concepción a Gianbattista della Porta (1535-1615) en 1589, aunque éste nunca llegó a construir uno. En cualquier caso, la utilización con fines científicos es original de Galileo Galilei, quien, como en el caso del telescopio, supo servirse del novedoso instrumento holandés para indagar sistemáticamente en la naturaleza. Ya en el año de 1610, John Woddenborn, un discípulo escocés de Galileo, refería cómo el maestro podía distinguir a través de un *perspicillo* -como él llamaba al microscopio- los órganos de los animales más pequeños, refiriéndose probablemente a los insectos. En su obra titulada *Saggiatore* (1623) Galileo menciona un “*telescopio adaptado para ver los objetos muy cercanos*”. El primer microscopio galileano podría ser, entonces, un telescopio modificado. Otro tanto parece haber intentado, entre 1619 y 1623, el holandés Cornelius Drebbel (1572-1633), inventor del submarino, quien por esa época vivía en Inglaterra. En 1624 Galileo construyó algunos pequeños microscopios, cada uno de los cuales recibía el nombre de *occhialino*, y los regaló, entre otros, al duque de Baviera y al fundador de la Accademia dei Lincei, el científico Federico Cesi (1585-1630). De éstos sólo se conservan las instrucciones de utilización del segundo. La costumbre de construir y regalar *occhialini* fue seguramente muy apreciada en la época porque se han encontrado referencias de estos regalos de Galileo hasta el año de 1630 cuando el propio rey de España recibió un *occhialino*. Ya desde 1625 Giovanni Faber (1574-1629), un científico amigo de Galileo, miembro como él de la Accademia dei Lincei, sugirió que el codiciado instrumento que la gente llamaba indistintamente *occhialino*, *cannoncino*, *occhiale*, *vitrum pulicare* o *perspicillo*, debía llamarse *microscopio*.

En 1625 apareció por primera vez un documento con iconografía microscópica impresa. Se trataba de la obra *Melissographia* que la Accademia dei Lincei había regalado al Papa Urbano VIII -Maffeo Barberini-, con motivo de su reciente posesión. Ésta incluía, en la portada, los dibujos de tres abejas vistas al microscopio, correspondientes al escudo familiar de los Barberini. Los trabajos aislados de los académicos italianos fueron efectuados gracias a los microscopios de Galileo y también a los microscopios ingleses de los hermanos Kuffler, parientes del citado Drebbel.

El primer volumen independiente sobre la microscopía fue publicado por el francés Pierre Borel con el título de *Centuria observationum microscopiarum* (1655). Sin embargo, el primer gran tratado de microscopía fue publicado en Londres por Robert Hooke (1635-1703) en 1665, con el título de *Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon*. Este último utilizó por primera vez el término de *célula* para describir una estructura básica en la corteza del corcho. Otros microscopistas como Francis Glisson (1597-1677), Jan Swammerdam (1637-1680), Nicolaus Steno (1638-1686), Nehemiah Grew (1641-1712), Regnier de Graaf (1641-1673) y Lorenzo Bellini (1643-1704) hicieron importantes descripciones anatómicas en vegetales, insectos y humanos pero, sin duda, el más trascendental desde el punto de vista técnico entre todos ellos fue Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723).

La misma semana del mes de octubre del año de 1632, la ciudad de Delft vio nacer dos grandes holandeses, Vermeer y van Leeuwenhoek, con un común denominador: la maestría de la luz, la precisión y el detalle. Jan Vermeer, hijo del pintor Johannes van der Meer o Vermeer el viejo, ha sido probablemente uno de los princi-

pales precursores de la pintura hiperrealista en la que el manejo de la luz ha sido determinante. Pues bien, Antonie van Leeuwenhoek fue otro maestro de la luz. Su trabajo de comerciante de telas le dejaba tiempo para dedicarse a su hobby de pulir lentes hasta la perfección. Este rigor, cualidad frecuente en muchos holandeses a través de la historia, hizo que construyera los microscopios más precisos de su época, y también hizo que describiera con el mejor detalle (a la manera de Vermeer) lo que observaba a través de éste. Llegó a construir más de 400 microscopios de excelente calidad que podían aumentar más de 200 veces las partículas que colocaba en los portaobjetos. De éstos regaló más de 20 a la *Royal Society* que lo había elegido como Miembro Correspondiente en 1680 y con quienes mantuvo una voluminosa correspondencia a través de la cual nutrió la revista de la sociedad denominada *Philosophical Transactions* con más de 370 artículos científicos sobre sus observaciones. Con una curiosidad y agudeza asombrosas, reveló por primera vez en sus artículos, y luego en su obra *Arcana naturae* (1696), los glóbulos rojos, los espermatozoides, las bacterias y las levaduras sin llegar realmente a concluir con certeza qué era cada una de estas novedosas estructuras. Así, aun cuando van Leeuwenhoek no fue el primer microscopista, si fue pionero en el desarrollo técnico de este instrumento y en abrir las puertas a la microanatomía y a la microbiología.

Desde el punto de vista biomédico, fuera de los hallazgos en la orina por parte de los científicos Nicholas Claude Fabri de Peiresc (1580-1637), Hermann Boerhaave (1668-1738), Martin Frobenius Ledermüller (1719-1769) y Domenico Gusmano Galeazzi (1686-1775), la microscopía tuvo un avance vertiginoso gracias a Marcello Malpighi (1628-1694). Si Vesalio había descubierto los contornos de la anatomía

humana, Malpighi logró adentrarse en los órganos describiendo su microestructura. El primer microanatomista había terminado sus estudios de medicina y filosofía en la universidad de Bolonia en 1653 y, más que a las teorías de Galeno o de Aristóteles, había sucumbido a una entidad nueva: el microscopio. A través de este instrumento descubriría nuevas estructuras y, sobre todo, revelaría fenómenos mal comprendidos aún por sus contemporáneos. En el caso de los capilares sanguíneos que permiten el intercambio de oxígeno a la sangre, por ejemplo, logró completar el esquema propuesto por William Harvey de la circulación sanguínea, pues el inglés no podía explicar cómo se conectaban la circulación arterial y la venosa. Gracias a Malpighi se cerró el circuito a través de los pulmones. En sus obras *De viscerum structura* (1666) y *De pulmonibus* (1689) mostró además cómo las bases de la anatomía humana eran en realidad las mismas de una máquina compuesta por elementos como cuerdas, filamentos, vigas, líquidos que fluyen, cisternas, canales y filtros. Su trabajo cubrió decenas de estructuras en diferentes especies animales y vegetales. En la terminología anatómica aún se conservan vestigios de la febril actividad de este microscopista barroco, en particular en los nombres de estructuras pertenecientes al riñón, al bazo y a la piel.

Quizás el último estertor de la tradición galénica de la medicina, centrada en la lexicología más que en la experimentación, se dio en la crítica que los hermanos maristas hicieron a la obra de Malpighi en 1689. En este proceso, que afortunadamente no llegó a ser tan contundente como el juicio a Galileo, se decretó que los trabajos del microscopista eran absolutamente inútiles. Para llegar a esta conclusión se adujeron cuatro pruebas: 1- El conocimiento de la conformación interna e infinitamente pequeña de órganos y vísceras no aportaba ningún elemento terapéutico a la medici-

na, 2- La pretensión sobre una hipotética separación de humores por una estructura filtrante (los capilares del pulmón) era inaceptable, 3- El conocimiento de las estructuras y funciones de anfibios, insectos y plantas no aportaba ningún elemento que permitiera avanzar en el arte de la curación de los enfermos humanos y 4- La única importancia del conocimiento de la anatomía humana consistía en poder discriminar entre signos y síntomas para lograr un diagnóstico y un pronóstico de las enfermedades humanas y, en este sentido, la ultraestructura de los órganos no tenía ninguna importancia..

Aunque todas estas críticas podían justificarse en aquella época, el error consistió en suponer que el conocimiento de las ciencias era estático y que las causas de la patología estarían reservadas al nivel orgánico y no al nivel molecular. Malpighi fue entonces otro adelantado, a la manera de Leonardo da Vinci, que sólo podría ser interpretado siglos después de su muerte. Sin embargo, no todos estaban en contra suya y había quienes alcanzaron a comprenderlo en vida. Entre ellos estaban los científicos londinenses de la *Royal Society* quienes, al enterarse del incendio que lo privó de sus microscopios en 1684, le enviaron nuevos lentes especialmente pulidos para que continuara sus trabajos que tanto los habían asombrado. Los científicos ingleses, como dijimos, tenían una razón primordial para estar agradecidos e impresionados con el trabajo de Malpighi: éste había completado elegantemente la teoría propuesta por William Harvey (1578-1657) en sus conferencias del Royal College of Physicians.

La microscopía abrió así las puertas a nuevas teorías de la enfermedad, y en particular al estudio de su posible etiología microbiana. Esta percepción tenía algunos antecedentes en diferentes culturas a partir de la antigüedad. Después de la descrip-

ción de la relación entre la hematuria y el parásito *hrrw.t* por los egipcios, uno de los primeros reportes que tratan sobre agentes de la patología infecciosa es el del romano Marco Terencio Varro (116-27 a. C.), quien hablaba en su obra *De re rustica* de “*criaturas minúsculas que escapan a la simple vista*” como posibles causantes de la malaria. Ya dijimos cómo, en la época del Renacimiento, Fracastoro había incluido entre sus obras el tratado sobre la transmisión de las partículas portadoras de enfermedades, sin haber conocido el microscopio. Cien años después, Christian Lange, quien moriría en 1662, publicaba una obra titulada *Pathologia animata*, en la que afirmaba, sin recurrir todavía al microscopio, que algunas enfermedades se debían al ingreso al organismo de agentes vivos diminutos. El primero en buscar bajo el microscopio las causas de la peste en la sangre de las víctimas fue el erudito jesuita Athanasius Kircher (1602-1680), quien publicó sus hallazgos en su obra *Scrutinium psycomedicorum* (1658) y en ésta describió los *vermiculi* o gusanillos que pululaban bajo el rudimentario objetivo. Por su parte el médico inglés Benjamin Marten (c1700-1782), publicó en 1720 una obra titulada *A new theory of consumption*, con la cual pretendió explicar la etiología particular de la tuberculosis pues, según él, ésta podría resultar de la presencia en el organismo de: “*exceedingly minute animals*”. El vienés Marcus Anton von Plenciz (1705-1786) fue otro precursor de la teoría microbiana de la enfermedad. Sin embargo, el primero en asociar formalmente una enfermedad humana a un organismo microscópico fue el italiano Giovanni Cosimo Bonomo (1663-1696), quien había publicado en 1687 sus observaciones microscópicas sobre la materia extraída de las pústulas de pacientes con sarna, hallando un minúsculo artrópodo que más tarde recibiría el nombre de *Sarcoptes scabiei*. A partir de ese momento pasaría más de un siglo para que la ciencia retomara el hilo de la causa microbiana de

la enfermedad. El relevo lo hizo un compatriota de Bonomo, Agostino Bassi (1773-1856), quien había sido discípulo de Volta y de Spallanzani. Bassi logró identificar al hongo que afecta al gusano de seda produciéndole la enfermedad llamada *muscardina*, el cual se denominaría más tarde en su honor como *Botrytis bassiana*. Al publicar la segunda edición del libro que lo describió, titulado *Del mal del segno: calcinaccio o moscardino. Malatia che affligge i bachi da seta e sul muodo di liberarne le digattale, anche le piu infestate* (1837), Bassi sentó las bases de la nueva ciencia de la microbiología y, a partir de ese momento, se dedicó a publicar artículos sobre los contagios en general, en los cuales lanzaba la hipótesis recurrente de la etiopatología microbiana de enfermedades vegetales, animales y también humanas como el sarampión, la peste bubónica, la sífilis, la gonorrea, el cólera y la rabia. Desafortunadamente, su vista se había degradado rápidamente y no pudo demostrar la existencia de los hipotéticos agentes de estas enfermedades que él consideraba infecciosas.

Otro pionero en el campo de la microbiología médica fue Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), médico obstetra austriaco que, en contra de sus superiores, impuso la práctica de la asepsia en la atención de los partos pues, como Bassi, veía el *contagium vivum* por todas partes. Particularmente en las olorosas manos y ropas de los médicos que atendían sucesivamente autopsias y partos, fenómeno igualmente descrito en norteamérica por su contemporáneo Oliver Wendell Holmes (1809-1894). El descubrimiento por parte de Semmelweis, de la proporción de 3 a 1 en el número de muertes por fiebre puerperal en dos salas de partos contiguas del Hospital General de Viena, cuya única diferencia estribaba en que en una de ellas quienes atendían eran mujeres parteras que no entraban en contacto con los cadáveres, le indujo a proponer que los

practicantes se lavaran las manos antes y después de cada intervención obstétrica. Un protocolo que publicaría quince años después con el título *Die ätiologie, der begriff un die prophylaxis des kindbettfiebers* (1861), pero que recibiría soporte científico desde 1846 a través de las investigaciones de los microbiólogos franceses y alemanes contemporáneos del perspicaz médico austrohúngaro. La generalización de sus métodos en la medicina hospitalaria sería promovida y asegurada por sir Joseph Lister (1827-1912) quien, gracias a una amistad personal con Pasteur, resolvió una a una sus inquietudes sobre la manera de combatir a los microbios del ambiente y de las heridas.

Pero el origen microbiano de la enfermedad humana ya tenía algunos antecedentes en el siglo XIX además de la sarna de Bassi, la mayoría descritos en el campo de la salud veterinaria. En 1850, Casimir Joseph Davaine (1812-1882) había enviado, en conjunto con el microscopista Pierre Rayer, una nota a la Société de Biologie en la que notificaba la observación de “*pequeños cuerpos filiformes que tenían aproximadamente doble longitud que un glóbulo sanguíneo*” en la sangre de un cordero que padecía de ántrax. Ocho años después el investigador alemán Aloys Pollender (1800-1879), informó haber observado desde 1849 los mismos bastoncillos en la sangre de cinco vacas muertas de ántrax. El veterinario Friedrich August Brauell (1803-1882) confirmó las observaciones de Pollender y las extendió a los humanos y a los caballos, observando, experimentalmente que los perros y las aves eran resistentes a esta enfermedad. Jakob Henle, por su parte, había publicado en 1840 sus *Pathologische untersuchungen*, en las que hace una síntesis de numerosos estudios orientados a la demostración de que había agentes vivos que podían provocar la enfermedad, proponiendo una serie de postulados que serán pulidos por su discípulo

Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910).

Robert Koch, que había obtenido su doctorado de medicina en la universidad de Göttingen, se había convertido en un médico de pueblo que tuvo la fortuna de ser invitado por el botánico Ferdinand Cohn (1828-1898) a una conferencia el 30 de abril de 1875 en su instituto de fisiología botánica de la universidad de Breslau, con el fin de exponer sus investigaciones sobre el carbunco animal. Cohn había analizado en su obra *Ueber bakterien* (1872) el papel de los microorganismos en los ciclos de elementos en la naturaleza. En aquella oportunidad Koch llevó su microscopio, algunos recipientes con cultivos de bacilo carbunculoso (*Bacillus anthracis*) y 30 ratones, en los cuales demostró el ciclo de la enfermedad a nivel experimental. El rigor germánico del joven investigador y los preceptos de Henle lo llevaron a publicar los famosos *postulados de Koch* con los cuales quedaba claro que mientras que no se aislara, como él lo había hecho, el germen responsable y éste transmitiera la patología, no se podría definir la causa microbiana de una enfermedad. A partir de ese momento, el renombre de Koch le permitió dedicarse de lleno a la investigación y a través de la aproximación alemana de la época, basada en procedimientos técnicos como la fijación, coloración, cultivo, y fotografía de las bacterias, llegó a definir el método de los cultivos puros en medios semisólidos vertidos en recipientes que su compatriota Julius Richard Petri (1852-1921) perfeccionaría bajo la forma de las cajas circulares de vidrio que llevan hoy su nombre. Este método le permitió, en 1882, el descubrimiento del bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). A raíz del resonante éxito conseguido sobre esta enfermedad, viajó por Egipto y la India en los años de 1883 y 1884, y allí logró aislar el vibrión del cólera (*Vibrio cholerae*). La exitosa carrera de Koch terminó abrupta-

mente con su descripción de la tuberculina como agente terapéutico, pues con ésta creó expectativas desproporcionadas y finalmente sólo sirvió como prueba diagnóstica. En todo caso recibiría el premio Nobel en 1905, cuatro años después de su contradicador Emil von Behring, por sus descubrimientos e investigaciones en relación con la enfermedad producida por el bacilo de Koch.

La escuela francesa, en cambio, se había dedicado al análisis experimental de la patología microbiana a la manera de Claude Bernard, pero también, con la persistencia de Pasteur y sus discípulos, a la determinación de los agentes causales para poder definir un tratamiento específico de cada una de ellas. Así fue como, en 1881, cinco años después de la descripción del *Bacillus anthracis* por parte de Koch, Pasteur logró adentrarse de lleno en la inmunoterapia. Un sencillo experimento en la localidad de Pouilly-le-Fort demostró a la humanidad el poder de los nuevos conocimientos de la microbiología. Las preparaciones más virulentas del bacilo del carbunco fueron inoculadas a 48 ovejas y 10 vacas de las cuales 24 y 6 respectivamente habían previamente sido vacunadas con preparaciones inactivadas del mismo germen. La totalidad de los animales vacunados resistieron a la enfermedad y la totalidad de los no vacunados murieron. Un cerrado aplauso concluyó el momento final del experimento público, al cual habían sido invitadas personalidades y periodistas. La noticia dio la vuelta al mundo y Pasteur inició una brillante carrera en la inmunología que desembocaría en productos tan asombrosos como la vacuna contra el cólera de las gallinas, cuyo agente etiológico recibió el nombre de *Pasteurella avicida* o, mejor aún, como la vacuna contra la rabia que ni siquiera era causada por una bacteria sino por un virus, germen invisible para Pasteur y sus contemporáneos. Afortunadamente los franceses se centraron, como dijimos, en el

análisis experimental de la patología y no fueron tan obsesivos como para no apartarse ligeramente de los postulados de su contemporáneo Koch. La rivalidad franco-alemana, así como la diferencia implícita de caracteres, dio sus frutos para la medicina. Una aproximación monodimensional, como se ve, no conviene al desarrollo de la ciencia. Esta rivalidad tuvo en aquella época episodios tan molestos como la devolución por parte de Pasteur de un título honorario a la universidad de Bonn con ocasión de la guerra de 1870, o tan trágicos como el suicidio de Joseph Meister, quien había recibido la primera vacuna antirrábica y se desempeñaba como guardián del Instituto Pasteur durante la segunda guerra mundial en el momento en que las tropas alemanas quisieron profanar el mausoleo de su benefactor. Hoy en día, sin ser tan patética, la rivalidad entre equipos de investigación resulta motor esencial para el avance del conocimiento. Una competencia sana, como en el deporte, es imprescindible para mantener vivas las pasiones del intelecto.

El éxito de Pasteur con la vacuna antirrábica hizo que el gobierno expidiera una ley de suscripción o colecta universal para la construcción del Instituto que llevaría su nombre. El aporte fue proporcional a las capacidades y voluntad de cada quién (un gendarme: 1 franco, un cazador furtivo: 50 centavos, Alemania: 505 francos, el emperador del Brasil: 1000 francos, los pobladores de departamento de Alsacia: 48.365 francos, el zar de Rusia: 97.839 francos). En total se recogieron 2.586.680 francos, con los cuales se fundó el Instituto Pasteur en 1888. Este se convirtió en el eje de la nueva ciencia recibiendo a médicos e investigadores de todos los países que regresaban sistemáticamente a su patria con sus conocimientos y su microscopio a redescubrir, estudiar y tratar las enfermedades que antes eran incurables. La medicina microbiana y la microbiología médica se habían tomado el mundo de la salud y la

mentalidad etiopatogénica se establecería como la principal característica de las ciencias clínicas, aún frente a los descubrimientos del genoma que se interpretarían a finales del siglo XX esencialmente bajo la perspectiva de los genes como *causantes* de las enfermedades, en actitud reduccionista. Hoy sabemos cada vez más, y en particular a través del estudio de la

genética, que la mayoría de las enfermedades son multifactoriales y que los genes, tanto como los microbios, son apenas un eslabón en una cadena de eventos que llevan a la alteración de la homeostasis orgánica, es decir, a la enfermedad.

Recibido: 15.03.2004

Aceptado: 31.03.2004